

Item n°132: Thérapeutiques antalgiques médicamenteuses et non médicamenteuses

Objectifs pédagogiques

- 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

0. Points clefs

Les points clefs à retenir

1. Les médicaments utilisés pour traiter la douleur nociceptive sont classés en trois paliers par l'organisation mondiale de la santé (OMS).
2. Des médicaments spécifiques des douleurs neuropathiques ainsi que des médicaments dits "coanalgésiques" peuvent être associés aux analgésiques des paliers de l'OMS.
3. Les thérapeutiques non médicamenteuses, seules ou dans le cadre d'une analgésie multimodale en association avec les thérapeutiques médicamenteuses, peuvent diminuer l'intensité d'une douleur aiguë ou chronique.
4. La balance bénéfices risques devra systématiquement être évaluée avant l'administration de thérapeutiques antalgiques. Cette évaluation passe par une bonne connaissance des effets indésirables et contre-indications de chaque molécule.
5. · L'évaluation initiale puis régulière de la douleur est indispensable avant instauration ou poursuite d'une thérapeutique antalgique médicamenteuse ou non médicamenteuse. Il s'agit d'un paramètre obligatoirement renseigné sur le dossier du patient, qui peut faire l'objet d'audit (démarche qualité)

1. Introduction

La loi relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé du 4 mars 2002 reconnaît le soulagement de la douleur comme un droit fondamental de toute personne. Critères de qualité et d'évolution d'un système de santé, l'évaluation et la prise en charge de la douleur constituent un véritable enjeu de santé publique, priorité inscrite dans la loi de santé publique de 2004.

Au plan médical, la **douleur aiguë** est un symptôme majeur qui constitue une « alarme » de l'organisme dont il faut en établir la cause. Il n'y a cependant pas de raison de différer l'utilisation d'antalgiques. L'effet psychologique d'une douleur non soulagée peut être dévastateur. La source de la douleur devra être traitée de manière concomitante à la douleur elle-même. Il n'y a pas de rationnel éthique ou scientifique à utiliser des placebos, même si 30 à 70% des patients y semblent sensibles à divers degrés.

La **douleur chronique** fait partie des plaintes les plus fréquentes en consultation médicale. Un traitement optimal résulte de la combinaison de plusieurs approches, à la fois médicamenteuses et non médicamenteuses, idéalement coordonnées par une équipe multi disciplinaire.

Les catégories majeures d'agents pharmacologiques pour le traitement de la douleur incluent les **analgésiques non opioïdes**, les **analgésiques opioïdes** et des **adjuvants** (utilisés pour traiter les effets secondaires des médicaments antalgiques ou pour potentialiser l'analgésie). L'approche **multimodale** du traitement de la douleur, utilise une combinaison de plusieurs médicaments et/ou de thérapeutiques non médicamenteuses atteignant différentes cibles antalgiques. Elle permettrait une amélioration de l'analgésie ainsi qu'une

diminution des effets secondaires via une diminution des doses de chaque médicament. Le choix du traitement utilisé dépend de la cause et du type de la douleur. En particulier, la **douleur neuropathique** doit être distinguée de la **douleur nociceptive**.

L'ancienneté et l'évolution de la douleur doivent être documentés, ainsi que son intensité, son étiologie, et son retentissement sur la qualité de vie (sommeil, cognition, thymie...). Les antécédents médicaux personnels et familiaux, ainsi que les attentes et croyances du patient vis-à-vis de son traitement doivent être pris en compte.

2. Les médicaments antalgiques (ou analgésiques)

Les médicaments utilisés pour traiter la douleur nociceptive sont classés en trois paliers d'efficacité analgésique croissante par l'organisation mondiale de la santé (OMS, Tableau 1). Il existe aussi des médicaments spécifiques des douleurs neuropathiques ainsi que des médicaments dits "adjuvants" ou "coanalgésiques" qui sont parfois associés aux analgésiques des paliers de l'OMS.

Pour aller plus loin : Le terme « antalgique » (étymologiquement « contre la douleur ») est fréquemment utilisé pour les médicaments du palier I disponibles en automédication par le patient (paracétamol, anti-inflammatoires non stéroïdiens). Le terme « analgésique » (étymologiquement « supprime la douleur ») peut être utilisé pour tout médicament à visée antalgique, même si l'étymologie manque parfois de « modestie ».

Classification selon l'Organisation Mondiale de la Santé

L'OMS a établi en 1986 un modèle conceptuel en 3 paliers pour guider le traitement de la douleur. Il est basé sur une évaluation de l'intensité de la douleur. Aujourd'hui, il y a un consensus mondial qui favorise son utilisation. Selon la sévérité de la douleur, il faut commencer sa prise en charge au palier correspondant :

- pour une douleur faible (1 à 3/10 sur échelle numérique de 0 à 10), commencer au palier I.
- pour une douleur modérée (4 à 6/10), commencer au palier II.
- pour une douleur sévère (7 à 10/10), commencer au palier III.

Le principe à retenir : Un ou plusieurs médicaments de palier I peuvent être associés à un médicament de palier II ou III dans une approche dite d'analgésie multimodale. Il existe un très grand nombre de spécialités antalgiques associant un palier I et un palier II dans le même conditionnement (gélule, comprimé, suppositoire). Il est nécessaire de bien lire la composition de ces médicaments afin d'éviter tout risque de surdosage en cas de polymédication.

Le **tableau 1** présente les principaux agents analgésiques avec leurs doses. La prise en charge des douleurs aiguës de l'adulte modérées à intenses a fait l'objet d'une mise au point par l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) en 2011, celle des douleurs chroniques de recommandations de la haute autorité de santé (HAS) en 2008.

Tableau 1 : Paliers OMS des analgésiques (avec leurs doses habituelles chez l'adulte)

AINS = Anti-inflammatoires non stéroïdien, AMM = Autorisation de Mise sur le Marché, PO = Per os, IV = intraveineux, IVL = intraveineux lent (perfusion de 15 à 30 min selon le médicament), IM = intramusculaire, LP = libération prolongée, SC = sous-cutané, IR = insuffisance rénale, cp = comprimé, gél = gélule

Palier I : Analgésiques non opioïdes

Les analgésiques non opioïdes du palier I de l'OMS ont tous un effet plafond analgésique (une dose maximale après laquelle aucune analgésie supplémentaire ne peut être attendue).

Paracétamol

C'est un antalgique utilisé très communément y compris en automédication. Il peut aussi être utilisé comme co-analgésique pour réduire les doses d'analgésiques opioïdes. En dehors de ses propriétés antalgiques, le paracétamol est utilisé fréquemment comme antipyrétique.

Il agit sur la variante de l'enzyme cyclo-oxygénase (COX)-3 dont l'expression est essentiellement le système nerveux central, sans agir sur les récepteurs COX-1 et COX-2. Cela explique pourquoi il n'a pas d'effet anti-inflammatoire (Cf paragraphe suivant).

Une anecdote : Le paracétamol a longtemps été classé parmi les antalgiques dits « périphériques » alors qu'il a une action centrale (sur le système nerveux central) comme tous les analgésiques (mis à part les AINS).

La posologie quotidienne maximale passe de 4 g à 3 g chez les patients insuffisants rénaux. Le rapport bénéfice-risque doit être discuté avant de prescrire du paracétamol chez les patients présentant une pathologie hépatique.

A retenir: le surdosage en paracétamol. Le surdosage est fréquent, d'autant qu'il s'agit d'un médicament banalisé, en vente libre. La toxicité est fréquente à partir de 10 g en une seule prise. Le conditionnement des boîtes de paracétamol est limité à 8 g en France pour cette raison. Il peut être volontaire (dans un but suicidaire) ou accidentel. Les patients de petit poids et/ou avec une insuffisance rénale sont exposés à un risque accru de surdosage. Il peut entraîner une insuffisance hépatique grave mais aussi une insuffisance rénale aiguë. Les cas les plus graves peuvent nécessiter une transplantation hépatique(hépatite fulminante). Le mécanisme physiopathologique est la toxicité d'un métabolite du paracétamol. L'antidote du paracétamol est le N-Acétyl-Cystéine (Fluimucil®), qui doit être administré le plus précocement possible dès la suspicion de surdosage. Cet antidote « donneur de soufre » agit en augmentant l'activité de la Glutathion peroxydase (localisée au niveau du foie et du rein notamment). Cet enzyme détoxifie l'organisme du métabolite toxique.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Ils sont indiqués en première intention pour une douleur faible à modérée, et particulièrement adaptés pour les douleurs inflammatoires (pathologies articulaires inflammatoires, douleurs osseuses traumatiques, et douleurs postopératoires) mais aussi les crises de migraine.

Les AINS sont contre-indiqués en cas de saignement actif, d'anomalie de la coagulation, d'insuffisance rénale chronique ou de risque élevé d'insuffisance rénale (âge, diabète).

Tous les AINS, y compris l'aspirine, ont un mode d'action commun : l'inhibition de la COX (cyclo-oxygénase, enzyme qui convertit l'acide arachidonique en prostaglandines). Deux isoformes de la COX permettent schématiquement la synthèse de prostaglandines aux propriétés différentes :

- la COX-1 permet de synthétiser préférentiellement les prostaglandines participant à la protection de la muqueuse gastroduodénale et à l'agrégation plaquettaire (effet pro-agrégant de la COX-1 et donc antiagrégant de l'AINS);
- la COX-2 permet de synthétiser préférentiellement les prostaglandines impliquées dans la réaction inflammatoire et dans l'anti-agrégation plaquettaire (effet antiagrégant de la COX-2 et donc pro-agrégant de l'AINS) ;
- la COX-1 et la COX 2 sont aussi responsables de la synthèse de prostaglandines qui contribuent à la régulation de la vascularisation intra-rénale, dans le but de maintenir la perfusion glomérulaire.

On distingue, selon leur sélectivité in vitro, trois types d'AINS :

- les inhibiteurs non sélectifs (COX1 et COX2) ou AINS classiques ayant des propriétés antipyrétiques, antalgiques, anti-inflammatoire et d'inhibition de la fonction plaquettaire.
- les inhibiteurs sélectifs de COX1 : l'aspirine à moins de 300 mg/j : effet anti-agrégant
- les inhibiteurs sélectifs de COX2 ou **Coxibs** : ils diffèrent par leurs propriétés (absence d'effet anti-agrégant plaquettaire, effet au contraire pro-agrégant) et leurs effets indésirables digestifs moindres mais cardiovasculaires plus importants.

Attention : les AINS ont des effets indésirables graves et fréquents :

- **Digestifs** : ulcère, gastrite, nausées, douleurs abdominales. Une protection gastrique par inhibiteur de la pompe à protons peut être indiquée chez les patients avec des facteurs de risque de complications digestives des AINS (antécédent d'ulcère gastrique, présence de nausées/vomissements, cachexie, patient âgé).
- **Rénaux** : insuffisance rénale aiguë, acutisation d'une insuffisance rénale chronique préexistante.
- **Hématologiques** : inhibition de l'agrégation plaquettaire avec risque de saignement.
- **Effets cardiovasculaires** : particulièrement pour les Coxibs. L'ANSM a récemment édité un rappel sur la sécurité d'emploi des Coxibs. Les coxibs sont contre-indiqués en cas de cardiopathie ischémique avérée, d'artériopathie périphérique, et/ou antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris accident ischémique transitoire).
- **Allergiques** : Il existe des allergies croisées entre aspirine et autres AINS. L'aspirine est en outre responsable d'une allergie grave chez les patients présentant la triade de Widal (allergie à l'aspirine, polypes nasaux, asthme).

A noter: L'aspirine peut-être un médicament déclencheur du syndrome de Reye (encéphalopathie, hyperammoniémie et atteinte hépatique déterminées par une anomalie métabolique du cycle de l'urée). La fréquence élevée du syndrome de Reye au cours d'une infection virale (varicelle notamment) a fait contre-indiquer l'aspirine chez les enfants dans les pays anglosaxons.

Néfopam

C'est un analgésique non opioïde, dont l'action est spinale et supra-spinale, incluant une inhibition de la recapture de plusieurs neurotransmetteurs (dopamine, norépinéphrine, sérotonine).

Il n'induit pas d'effets délétères significatifs sur l'hémostase, la muqueuse gastrique, le transit intestinal et la fonction rénale ou hépatique. Cependant, il pourrait avoir une action anti cholinergique avec des effets secondaires typiques : tachycardie, rétention aiguë d'urines, glaucome à angle fermé, sécheresse des muqueuses, nausées-vomissements, bouffées de chaleur, confusion et convulsions. L'effet sur la tension artérielle est variable. Une hypersudation est souvent observée, déterminée par une action directe du néfopam sur les glandes sudoripares.

Attention aux modalités d'administration ! Pour limiter les effets indésirables désagréables (tachycardie, nausées/vomissements, sensation de « flush »), le néfopam doit être administré lentement :

- en discontinu : 20 mg par prise à administrer en 30 minutes (jamais d'IVD !)
- en continu à la seringue électrique
- la dose maximale est de 120 mg/jour chez l'adulte

Il est contre-indiqué en cas d'épilepsie non contrôlée, de glaucome à angle fermé ou d'insuffisance coronarienne sévère (en raison du risque de tachycardie).

A noter : Seule la forme parentérale (IV ou IM) est disponible en France à ce jour. L'ampoule injectable est parfois utilisée en administration orale sur un sucre mais ceci ne peut être recommandé dans ce référentiel car n'étant pas recommandé dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), il s'agit d'une utilisation « hors AMM ».

Palier II et III : Analgésiques opioïdes

Généralités

Les termes « opioïde » et « morphinique » sont interchangeable. Le terme opioïde a été utilisé tout au long de ce manuscrit pour la cohérence mais il peut être remplacé par « morphinique ».

Les opioïdes ont une action inhibitrice de la transmission du signal douloureux à tous les niveaux des voies de la douleur (terminaisons nerveuses périphériques, spinales et cérébrales). Cet effet est déterminé par une action agoniste sur les récepteurs μ .

La majorité des opioïdes utilisés en France sont actuellement des agonistes purs, c'est-à-dire qu'il n'existe pas d'effet plafond. Les agonistes partiels, encore appelés agonistes/antagonistes, ne sont que très peu utilisés en France (voir paragraphe).

La dose équi-analgésique d'un opioïde représente la dose qui produit un degré d'analgésie comparable à celui induit par le sulfate de morphine (**Tableau 2**). La puissance analgésique détermine la différence entre les paliers II et III. A même posologie, les paliers II ont une action moindre que les paliers III.

Avant de commencer un traitement prolongé par opioïdes, une évaluation des bénéfices et risques du traitement au niveau individuel doit être réalisée, basée sur les antécédents, l'examen clinique et l'évaluation du risque d'abus de substances, mésusage ou addiction. L'éducation du patient et la réévaluation régulière du traitement sont fondamentales.

Une anecdote : la LAMALINE® (voie orale et suppositoire) est un antalgique utilisé en France depuis des décennies. Il est à noter que l'un de ses principes actifs est de la poudre d'opium. Son utilisation fait donc l'objet de débats, ses détracteurs mentionnant un risque de mésusage.

Effets secondaires des morphiniques

Les effets secondaires principaux sont communs à tous les opioïdes, de palier II et de palier III. Ils doivent faire évaluer la balance bénéfice-risque avant toute prescription.

- Digestifs : le risque de constipation, nausées et vomissements peut justifier la mise en place d'un traitement préventif antiémétique et laxatif (en plus des mesures hygiéno-diététiques : régime riche en fibres, hydratation), en particulier en cas de facteurs de risque (nausées/vomissements : antécédents de mal des transports, susceptibilités aux nausées/vomissement... ; constipation : âge, alitement, associations médicamenteuses).
- Respiratoires : dépression respiratoire centrale en cas de surdosage (bradypnée, apnée).
- Neurologiques : somnolence, confusion (\pm agitation), hallucinations, diminution du seuil épileptogène, myosis dose dépendante (serré en cas de surdosage au stade de coma).

- Urinaire : rétention urinaire mais le sondage urinaire préventif n'est pas systématique que ce soit en préventif ou en curatif : antagonisation possible (sans impact analgésique significatif) par naloxone 1 dixième d'ampoule (0.04 mg) IV en cas de globe vésical.
- Peau : prurit parfois invalidant, pouvant être traité par antihistaminiques.
- Cardiovasculaires : ils sont mineurs, avec possibilité d'une baisse du tonus vasculaire et de la contractilité myocardique (hypotension artérielle en cas de surdosage).
- L'hyperalgésie induite par les opioïdes est un état de sensibilisation à la douleur (sensibilisation nociceptive). Ainsi, un patient recevant des morphiniques pour traiter sa douleur devient encore plus sensible aux stimuli douloureux, et parfois ressent même de la douleur en réponse à certains stimuli non douloureux (allodynie).

A retenir : Le surdosage en morphiniques. Le surdosage en morphinique se manifeste par une somnolence allant jusqu'au coma, et une dépression respiratoire centrale avec bradypnée et respiration ample. Les risques sont l'hypoxie voire l'arrêt respiratoire qui sera rapidement suivi d'un arrêt cardiaque. L'antidote des morphiniques est la Naloxone (NARCAN®). Il peut être administré en IVD en cas d'urgence.

La tolérance, la dépendance et l'addiction

La tolérance est définie par l'un des symptômes suivants :

- besoin de quantités croissantes d'opioïdes pour obtenir l'effet antalgique désiré
- effet antalgique notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité

Elle entraîne la nécessité d'administrer des doses croissantes pour obtenir une efficacité analgésique. Cette situation fait envisager l'instauration de co-analgésiques dans le cadre d'une analgésie multimodale et/ou la rotation des opioïdes (changement de spécialité).

Un syndrome de sevrage est possible à l'arrêt d'un traitement prolongé par antalgiques opioïdes : dysphorie, anxiété, et signes physiques (hypertension artérielle, tachycardie, transpiration excessive, mydriase). Le traitement est poursuivi pour soulager ou éviter ces symptômes. En raison de ce risque, un traitement prolongé par opioïdes doit être diminué progressivement avant d'être arrêté.

Il peut exister une addiction aux médicaments opioïdes (cf item 326). Ce risque a parfois fait hésiter la communauté médicale à utiliser ces antalgiques puissants. Il ne doit pas en limiter l'utilisation lorsqu'ils sont indiqués.

Spécialités de palier II

Tramadol

Il a une action analgésique complexe : il agit sur les récepteurs μ , ce qui lui confère la qualification d'opioïde, mais inhibe aussi la recapture de la sérotonine et de la norépinéphrine. Son métabolisme est tout aussi complexe, hépatique et rénal, avec des variations interindividuelles d'efficacité et d'effets secondaires déterminées par un polymorphisme génétique.

Pour aller plus loin : il existe un surcroît d'activité sérotoninergique chez les « métaboliseurs lents » et un surcroît d'activité opioïde chez les « métaboliseurs rapides ». Dans le premier cas, les nausées/vomissements sont fréquents ; dans le deuxième cas, il existe un risque de surdosage morphinique, notamment en cas d'insuffisance rénale associée (retard d'élimination du métabolite actif).

Il existe un risque de surdosage principalement en cas d'insuffisance rénale sévère, ce qui nécessite une réduction des doses. Les effets secondaires sont ceux de la morphine avec un risque moindre de dépression respiratoire (sauf en cas de surdosage), et de dépendance. Les plus fréquents sont les nausées et vomissements. Il existe un risque de convulsions, particulièrement en association à des antidépresseurs, des neuroleptiques, ou d'autres médicaments qui diminuent le seuil épiléptogène.

Codéine et dihydrocodéine

Il existe, comme pour le Tramadol, des variations interindividuelles de métabolisme liées à un polymorphisme génétique avec des risques d'inefficacité (métaboliseurs lents) mais aussi d'accidents graves de surdosage (métaboliseurs rapides).

En raison de ces risques d'accidents graves à type de dépression respiratoire, l'ANSM ne recommande plus sa prescription aux enfants de moins de 12 ans, ni aux enfants ayant subi une amygdalectomie quel que soit l'âge(4).

Pour aller plus loin :- la codéine est disponible en France uniquement par voie orale en association avec le paracétamol et/ou un AINS dans le même conditionnement. La dihydrocodeine est une formulation per os sans coanalgésique, à libération prolongée (Dicodin LP®).

Spécialités agonistes partielles ou agonistes-antagonistes

Elles sont peu utilisées car leur maniement pharmacologique est délicat. Les deux molécules sont la Nalbuphine (Nubain®) et la Buprénorphine (Temgésic®) qui est surtout indiquée dans les traitements substitutifs de l'addiction à l'héroïne (Subutex®) (Cf. Item 76).

La **nalbuphine** et la **buprénorphine** sont qualifiés d' « **agonistes partiels** » des récepteurs opioïdes car administrés après un agoniste pur, ils renversent les effets de cet agoniste. C'est pourquoi ils sont aussi appelés « **agonistes-antagonistes** ». La relation dose-réponse des agonistes partiels est limitée par un effet maximal dit « **plafond** ».

La **nalbuphine** (Nubain®) a une action opioïde complexe, agoniste kappa et antagoniste mu et delta. Sa puissance est équivalente à la morphine mais avec un effet plafond. Son effet antagoniste mu en rend le maniement difficile en cas de douleur réfractaire nécessitant de passer ensuite à un opioïde de palier III ou en cas d'anesthésie générale car les agonistes purs sont bloqués. Dans ce cas, les doses devront être augmentées. L'effet plafond de la **buprénorphine** est plus élevé que celui de la nalbuphine; il est rarement atteint car ce sont les effets secondaires (nausées, vomissements, sédation, dépression respiratoire) qui en limitent l'utilisation.

Spécialités de palier III

Le palier III de l'OMS comprend la morphine et les morphiniques synthétiques qui n'ont pas d'effet plafond : il n'y a pas de posologie maximale. Il y a une grande variabilité interindividuelle quant aux doses nécessaires pour soulager la douleur sans induire des effets indésirables intolérables.

La prescription de médicaments stupéfiants est soumise à une réglementation spécifique. L'ordonnance sécurisée comporte les éléments suivants:

- le prescripteur (nom, adresse, qualité, numéro de téléphone du prescripteur, numéro d'identification du Répertoire Partagé des Professionnels de Santé (RPPS), date, signature)
- le malade (nom, prénom, âge)
- les médicaments (dénomination, posologie en toutes lettres, mode d'emploi, quantité prescrite, durée de prescription limitée à 7, 14 ou 28 jours)

- nombre de médicaments prescrits (dans une double case)
- délivrance unique ou non
- chevauchement autorisé ou pas
- identification de la structure délivrante (conseillé, non obligatoire)

Le **tableau 2** présente les équivalences analgésiques palier II-palier III, la morphine PO étant l'analgésique de référence.

Tableau 2 : Tableau d'équianalgésie palier II-palier III

	Coefficient Morphine PO	
Codéine PO	1/6	10 mg = 60 mg de Codéine
Tramadol PO, IV	1/5	10 mg = 50 mg de Tramadol
Dihydrocodéine PO	1/10	10 mg = 100 mg de Dihydrocodéine
Morphine PO	1	Référence
Morphine SC	2	10 mg = 5 mg SC
Morphine IV	3	10 mg = 3 mg IV
Oxycodone PO	2*	10 mg = 5 mg d'Oxycodone PO
Oxycodone SC, IV	1*	1 mg = 1 mg d'Oxycodone SC, IV
Hydromorphone PO	7,5	30 mg = 4 mg d'hydromorphone
Buprénorphine sublinguale	30	60 mg = 2 mg de buprénorphine
Fentanyl transdermique	100	60 mg par 24h = 25 µg/h pendant 24h = 600 µg de fentanyl (attention réservoir du patch pour 72h d'administration)

* Ce ratio est donné à titre indicatif, la variabilité interindividuelle nécessitant de titrer prudemment jusqu'à obtention de la posologie appropriée.

Morphine

La morphine est utilisée en première intention, par voie per os (PO, sulfate de morphine), IV ou sous-cutanée (IV, SC, chlorhydrate de morphine). Le métabolisme de la morphine est hépatique, l'élimination se fait par voie rénale. La morphine intra veineuse sera préférentiellement auto administrée par le patient au moyen d'une pompe : analgésie contrôlée par le patient (ACP en français, PCA en anglais).

Hydromorphone

C'est une molécule 7,5 fois plus puissante que la morphine. Elle s'administre par voie orale en cas de douleurs résistantes à la morphine ou en cas de tolérance, en particulier dans les douleurs prolongées associées au cancer (elle est alors utilisée pour une « rotation » des opioïdes).

Oxycodone

Elle est 2 fois plus puissante que la morphine et s'administre également par voie orale dans les douleurs résistantes à la morphine.

Fentanyl

C'est un morphinique de synthèse puissant. Il peut s'administrer par voie IV (en anesthésie, réanimation, médecine d'urgence) ou par voie transcutanée (patch). Par voie transcutanée, la dose s'augmente par paliers. Il s'associe idéalement à des inter-doses de courte durée d'action, en administration transmuqueuse de courte durée d'action (sucette d'Actiq[®]) : son application intra-buccale est efficace en 5 à 10 min.

Pour les curieux, hors cadre du DFASM : Les dérivés du Fentanyl ne prennent pas de « y » mais un « i » : Sufentanil, Alfentanil et Rémifentanyl. Ce sont des opioïdes très puissants utilisés essentiellement en anesthésie générale et dans les services de réanimation dans le cadre de la sédation-analgésie (appelée anciennement « coma artificiel »). Le sufentanil, avec une équipotence de 1000 par rapport à la morphine IV, est l'opioïde le plus puissant au monde. Ainsi, 1 µg de sufentanil équivaut à 1 mg de morphine IV. Les ampoules sont conditionnées jusqu'à 50 µg pour 10 ml (5 µg/ml) : il s'agit réellement un médicament de l'anesthésie-réanimation !

Modalités d'administration

Des recommandations formalisées d'expert de la Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR) ont été émises en 2008 concernant la prise en charge de la douleur postopératoire qui est un exemple de prise en charge optimisée d'une douleur aiguë nociceptive. Une association de plusieurs molécules permettra une meilleure efficacité en diminuant les effets secondaires:

- L'association de médicaments analgésiques par voie systémique sera combinée à une analgésie locale par topique ou infiltration ou à une analgésie locorégionale (bloc nerveux périphérique ou central) à chaque fois que cela est possible.
- Si la douleur prévisible est faible, un analgésique de palier I voire une association d'analgésiques de palier I seront utilisés.
- Si la douleur prévisible est modérée, le Tramadol (palier II) sera associé à un ou plusieurs analgésiques de palier I en tenant compte des effets indésirables et contre-indications de chacun.
- En cas de douleur prévisible sévère, il est recommandé d'utiliser une analgésie contrôlée par le patient (opioïde de palier III), en association avec un ou plusieurs analgésiques non morphiniques (paliers I) ou morphiniques (palier II). On pourra également utiliser des médicaments coanalgésiques (ketamine, magnésium, lidocaïne) ainsi que des techniques analgésiques non médicamenteuses.

*Notion importante : la **“titration”** : Elle est souvent utilisée pour introduire un traitement morphinique par voie IV ou PO et permet de soulager rapidement une douleur aiguë tout en limitant les effets secondaires des morphiniques. On administre une petite dose que l'on répète plusieurs fois en surveillant l'efficacité jusqu'à atteindre l'effet souhaité, ainsi que les effets secondaires. Un traitement de fond est ensuite débuté pour prendre le relais. Exemple : chlorhydrate de morphine IV. Injecter 1 mg tous les 5 min jusqu'à analgésie efficace. Puis débuter une administration IVSE ou une PCA morphine.*

L'administration d'un traitement de palier III se fait en recherchant progressivement la dose efficace (**figure 1**) :

- **A**: Recherche de la posologie minimale efficace à traiter une douleur de fond (douleur basale) chez un patient vierge d'analgésiques opioïdes. Une « **titration** » est réalisée, en utilisant la morphine à libération immédiate PO ou IV, administrée à doses successives jusqu'à la dose efficace où le relais est pris par le traitement de fond (analgésie basale).
- **B** : Stabilisation du traitement antalgique de fond après détermination de la posologie minimale efficace. Un protocole en “basal - bolus” est utilisé: 'administration d'une molécule d'action longue

(“basal”) permettant une analgésie continue, associée à l'administration d'une molécule d'action rapide (“bolus”) lors de pics douloureux, que ce soit au cours d'un effort, ou au repos. Le traitement analgésique de fond est augmenté dans le cas où des bolus sont fréquemment requis et/ou en cas d'insuffisance de traitement de la douleur basale. Dans le cadre d'une analgésie multimodale, le traitement de fond “basal” peut-être assuré par des traitements de palier OMS I ou II (exemple : paracétamol et néfopam) et les “bolus” par une PCA morphine (analgésie contrôlé par le patient).

- C : Ce schéma montre une analgésie prescrite uniquement à la demande, ce qui ne permet pas de soulager efficacement la douleur au cours du temps.

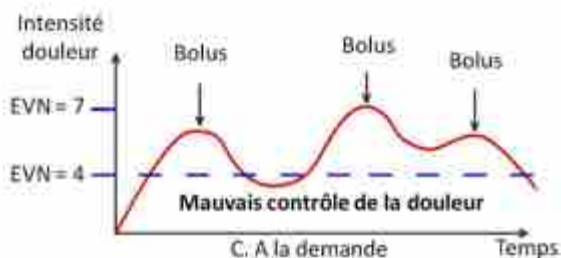
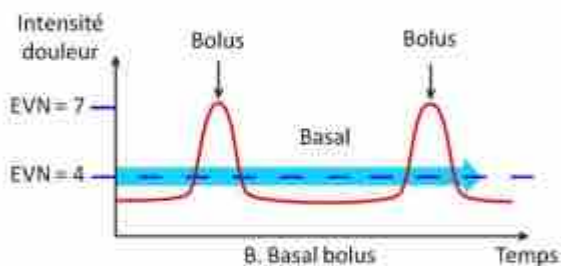
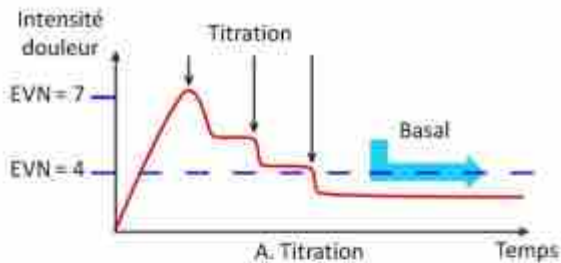


Figure 1 : Modalités d'administration d'un traitement de palier III

Thérapeutiques médicamenteuses utilisées dans les douleurs neuropathiques

D'autres thérapeutiques médicamenteuses sont utiles pour traiter les douleurs de type neuropathique qui répondent mal aux antalgiques classiques ainsi que les migraines, algies vasculaires de la face ou certaines douleurs rhumatismales et cancéreuses. Ces traitements spécifiques peuvent être associés à des analgésiques des trois paliers de l'OMS. Il est à noter que les douleurs typiquement nociceptives (ex : douleur postopératoire) sont fréquemment associées à une composante neuropathique, notamment en cas d'utilisation d'opioïdes (sensibilisation nociceptive induite par les opioïdes, cf supra).

Anticonvulsivants

La **gabapentine** (Neurontin[®]) et la **prégabaline** (Lyrica[®]) sont utilisées pour le traitement des douleurs neuropathiques sévères comme les douleurs postzostériennes, les douleurs neuropathiques diabétiques et les douleurs qui accompagnent la phase de régénération du syndrome de Guillain Barré. Le traitement devra être

initié à petite dose avec une augmentation graduelle jusqu'au soulagement de la douleur. Les effets secondaires sont des vertiges doses dépendants et un effet sédatif.

La **carbamazepine** (Tégréto[®]) est le traitement de première intention pour le traitement de la névralgie du nerf trijumeau.

Antidépresseurs

Les antidépresseurs (essentiellement tricycliques ou les inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la norépinephrine) sont utilisés pour traiter les douleurs neuropathiques, mais aussi pour traiter la fibromyalgie et les lombalgies chroniques. Ils sont administrés dans ce cas à des doses plus faibles que celles à visée antidépressive. Les doses sont augmentées progressivement jusqu'à obtenir l'effet recherché. Comme pour les anticonvulsivants, l'efficacité analgésique maximale s'installe en plusieurs jours.

Thérapeutiques médicamenteuses co-analgésiques

Kétamine

La kétamine est un inhibiteur non compétitif du récepteur de l'acide N-méthyl-D-aspartique(NMDA). Elle réduit l'hyperalgésie et la tolérance aux opioïdes et possiblement le risque de douleur chronique post chirurgicale. Son utilisation est limitée par ses effets indésirables à type d'hallucinations ou d'état mental dissocié. La kétamine peut être utile en adjuvant quand les patients ont des opioïdes à forte dose de façon chronique ou de la méthadone, ou bien lorsque la douleur est mal contrôlée en dépit de fortes doses d'opioïdes.

Magnésium

Le magnésium est un antagoniste des récepteurs NMDA. Il est utilisé parfois comme adjuvant pour réduire la consommation d'opioïdes dans des protocoles d'analgésie multimodale.

Corticoïdes

Les corticoïdes agissent plus en amont de la réaction inflammatoire que les AINS et bloquent ainsi les deux voies : de la cyclo-oxygénase (COX) et de la lipo-oxygénase (LOX). Ils ont de nombreux effets indésirables en particulier en cas d'utilisation prolongée (Cf item 326). Ils sont surtout indiqués comme traitement des maladies rhumatismales inflammatoires ou pour certaines douleurs cancéreuses (métastases osseuses).

Anxiolytiques et antidépresseurs

Ils ont tout leur intérêt dans un contexte de syndrome douloureux chronique, après évaluation psychologique. Leur prescription doit être prudente et limitée, notamment chez les patients insuffisants respiratoires chroniques et chez les sujets âgés. Elle doit être limitée dans le temps être évaluée régulièrement.

Thérapeutiques médicamenteuses spécifiques

Myorelaxants

Les myorelaxants d'action GABA-ergique centrale – diazépam (Valium[®]) de 0,5 à 5 mg/kg/j ; baclofène (Lioréal[®]) – sont utiles dans les douleurs de rétractions tendineuses accompagnant les déficits neurologiques centraux (ex : hémiplégié spastique) ou dans les spasmes musculaires de la sclérose en plaque.

Le dantrolène (Dantrium[®]) est utile dans certaines dystonies périphériques par son action directe sur les fibres musculaires striées (myorelaxant direct).

Antispasmodiques intestinaux

Les antispasmodiques ou spasmolytiques intestinaux, tels que le phloroglucinol (Spasfon[®]) peuvent être utiles pour traiter les spasmes intestinaux (douleurs associées à la diarrhée) et utérins (menstruations douloureuses).

Anesthésiques locaux dont la Lidocaine

En dehors de l'anesthésie/analgesie locoregionale

Les anesthésiques locaux peuvent être utilisés en infiltration sous cutanée ou en application cutanéomuqueuse topique :

- La **lidocaine/prilocaine** en crème ou en patch (Emla[®]) est appliquée 30 à 60 min avant des gestes diagnostiques (ponction lombaire) ou des soins (escarres) potentiellement douloureux.
- Le **Versatis[®]**, un gel de lidocaine en patch, s'utilise en application sur 12 heures avec une action de 24 heures. Il est indiqué pour le traitement symptomatique des douleurs dans les douleurs neuropathiques localisées, telle que la névralgie postzostérienne et l'allodynie (Cf.infra).
- Le **Qutenza[®]**, un patch de capsaïcine, est indiqué pour le traitement des douleurs neuropathiques périphériques chez les adultes non diabétiques.

La lidocaine IV est parfois utilisée comme coanalgésique pour potentialiser l'effet des paliers II ou III en postopératoire d'une chirurgie douloureuse. Il faut tenir compte des risques de trouble du rythme cardiaque (dont l'arrêt cardiaque) en cas de surdosage ou d'administration trop rapide. Cette voie est probablement à réserver au cadre péri-opératoire avec une surveillance ECG continue.

Dans le cadre de l'anesthésie/analgesie locoregionale

Ces techniques d'analgesie sont pratiquées par un médecin anesthésiste-réanimateur, le plus souvent dans le cadre d'une anesthésie locoregionale (Cf Item 133). L'influx nerveux nociceptif est bloqué par l'action d'anesthésiques locaux autour des troncs nerveux périphériques (bloc périphérique) ou autour des racines rachidiennes (bloc central). Leur durée d'efficacité peut être prolongée de plusieurs jours en cas d'infusion continue par un cathéter.

Dans le cadre de la prise en charge de la douleur postopératoire, la technique d'analgesie locoregionale est indissociable de la technique d'anesthésie. Débuté avant l'incision chirurgicale, elle a une efficacité qui couvre l'ensemble de la chirurgie jusqu'à plusieurs heures après, ce qui permet une analgesie postopératoire optimale. Ces techniques sont associées à une analgesie médicamenteuse par voie systémique dans le cadre de protocoles d'analgesie « multimodale » (analgesie locoregionale + systémique).

En dehors du contexte périopératoire, ces techniques sont proposées pour des douleurs chroniques réfractaires.

Pour aller plus loin : La technique d'infusion d'anesthésique local dans l'espace péridurale est couramment utilisée pour l'analgesie des douleurs au cours du travail obstétricale (cf item 133). Le bloc fémoral est aussi pratiqué par des médecins urgentistes y compris dans un cadre pré-hospitalier (SMUR) pour l'analgesie en urgence des fractures du fémur.

Le MEOPA

Le MEOPA (Kalinox[®], Entonox[®]) est un mélange de gaz composé de 50% d'oxygène et de 50% de protoxyde d'azote (N₂O). Il est indiqué pour les procédures douloureuses de courte durée. Le N₂O est couplé à l'oxygène pour des raisons de sécurité (risque d'hypoxémie dans le cas contraire). Le patient doit être coopérant donc conscient.

Les contre-indications du MEOPA sont multiples mais rares en pratique :

- En cas de pneumothorax, de pneumopéritoine, d'occlusion digestive, de bulles d'emphysèmes, d'une chirurgie de l'oreille moyenne, ou dans les suites d'une plongée (expansion des cavités et des bulles par le N2O).
- En cas de traumatisme crânien car il peut augmenter la pression intracrânienne.
- En l'absence de coopération du patient ou en cas de traumatisme maxillo-facial empêchant l'utilisation du masque.
- En cas d'utilisation quotidienne répétée, il peut entraîner un déficit en vitamine B12.

3. Les principales thérapeutiques antalgiques non médicamenteuses

La douleur chronique est la somme de perturbations physiques et psychologiques. Ainsi, une prise en charge adéquate nécessite la considération de tous ces aspects. Certains moyens non médicamenteux pour lutter contre la douleur peuvent agir sur la lésion douloureuse elle-même. D'autres ciblent plutôt la composante émotionnelle de la douleur. Leurs mécanismes d'action sont souvent complexes et mal élucidés. La liste des techniques proposées n'est nullement exhaustive.

Approches interventionnelles

La **stimulation spinale** est un système d'analgésie par neuromodulation médullaire, utilisée pour traiter la douleur chronique neuropathique. C'est une technique minimalement invasive et réversible, voir complètement non invasive dans le cas d'une stimulation transcutanée comme la neurostimulation électrique transcutanée (TENS).

L'**ablation neurale** (par chirurgie, par thermocoagulation par radiofréquence, par cryoanalgésie ou par agents neurolytiques comme l'alcool ou les phénols) est généralement réservée aux douleurs d'origine cancéreuse chez des patients avec un pronostic réservé.

Approches non interventionnelles agissant directement sur la lésion douloureuse, ou indirectement par une modulation des voies de la douleur

- acupuncture
- kinésithérapie, ergothérapie
- chiropraxie, ostéopathie
- neurostimulation électrique transcutanée (TENS)
- applications thermiques (chaud, froid)

Approches agissant sur la conscience et la perception douloureuse du patient

Ces techniques tiennent plus particulièrement compte de la composante psychologique et émotionnelle de la douleur. Ils nécessitent l'entière adhésion et coopération du patient dans la plupart des cas.

- thérapies cognitivo-comportementales, psychothérapie individuelle ou de groupe
- techniques de relaxation, sophrologie
- musicothérapie relaxative
- hypnose et hypno-analgésie

Pour les curieux : Il existe des techniques d'hypno-analgésie dites "conversationnelles" et "distractives" qui peuvent être pratiquées sans adhésion préalable ni susceptibilité particulière du patient. Il ne s'agit pas du tout de le manipuler mais simplement de déplacer son attention en éveillant sa curiosité. Cette approche peut être

adaptée à tous les âges : la distraction par le jeu, une histoire ou une vidéo chez les enfants c'est déjà de l'hypnose !

4. Evaluation de l'efficacité d'un traitement antalgique

La mise au point de l'ANSM en mai 2011 concernant la prise en charge des douleurs de l'adulte modérées à intenses rappelle l'importance de l'évaluation de la douleur, indispensable à sa prise en charge initiale et lors du suivi.

Comment mesurer la douleur ?

Il est recommandé d'utiliser des outils de mesure clinique de la douleur (échelles, scores) qui sont validés au sein d'une population spécifique : patient communiquant versus patient non communiquant, enfant d'âge préscolaire, patient âgé, etc (Cf item 131 et 134).

Evaluation des thérapeutiques analgésiques

L'évaluation répétée de l'intensité de la douleur permet de déterminer l'efficacité du traitement. Elle doit être couplée à un bilan de la consommation totale des antalgiques, y compris ceux pris en automédication. Le paracétamol sous différentes présentations doit être particulièrement recherché afin d'en éviter le surdosage. Ce surdosage est fréquent en cas de polymédication et/ou d'automédication. Dans tous les cas, il est indispensable de rappeler les risques d'un surdosage lorsqu'une même substance active est présente dans plusieurs spécialités.

Enfin, la poursuite d'un traitement analgésique doit faire l'objet d'une réévaluation de la balance bénéfice/risque qui doit être au minimum quotidienne en cas de douleur aiguë et d'hospitalisation. Les effets secondaires associés aux analgésiques doivent être systématiquement recherchés.

Les analgésiques doivent être arrêtés s'ils sont devenus inutiles, notamment en cas d'une disparition de la douleur allant de pair avec la guérison de la pathologie causale. Par exemple après une intervention chirurgicale, la période algique la plus critique est de 48-72h après une chirurgie.

5. Exemples de stratégies utilisées selon le type de douleur

Douleur nociceptive aiguë (exemple : postopératoire de prothèse totale de genou)

La prise en charge de la douleur postopératoire repose tout d'abord sur sa prévention. L'objectif est de réduire l'activation de la voie nociceptive en bloquant ou en diminuant l'activité des neurotransmetteurs et/ou l'activation des récepteurs de la douleur. Cela nécessite une réduction des analgésiques opioïdes per et post-opératoires (notion d'épargne morphinique).

Ainsi, une anesthésie loco régionale par bloc fémoral pourra être associée à l'anesthésie générale permettant de limiter l'utilisation d'opiacés puissants pendant l'intervention et donc de limiter le risque d'hyperalgésie induite.

L'analgésie par infusion péri-nerveuse d'anesthésiques locaux (mise en place d'un cathéter fémoral) peut être poursuivie pendant la période de douleur aiguë post-opératoire (3-4 jours) permettant une analgésie optimale ce qui autorise l'introduction précoce de la kinésithérapie (réhabilitation postopératoire précoce).

L'analgésie loco-régionale sera associée une analgésie systémique (analgésie multimodale) :

- un traitement “**basal**” de fond palier I : paracétamol, néfopam en IVSE associés éventuellement à un AINS de courte durée (ex : Profenid® pendant 48h) avec prévention des complications digestives par inhibiteur de la pompe à protons et en l'absence de contre-indications
- des médicaments co-analgésiques ou adjuvants : magnésium, kétamine
- des moyens non médicamenteux : hypno-analgésie, musicothérapie pendant les mobilisations ou soins douloureux(ex : ablation de drain)
- MEOPA pour réaliser un pansement ou un soin particulièrement douloureux
- Si l'analgésie de fond est insuffisante, un traitement de palier II ou III sera introduit selon le niveau de douleur moyen ou sévère en privilégiant l'analgésie contrôlé par le patient : PCA morphine (proposition de prescription de PCA morphine pour un adulte de taille moyenne sans co-morbidité : bolus de 1,5 mg par administration et période réfractaire (= délai entre 2 administrations) de 8 minutes).

Geste technique douloureux de courte durée (exemple : biopsie ostéo-médullaire)

Les douleurs de courte durée induites par les soins sont également une bonne indication des techniques complémentaires non médicamenteuses comme la musicothérapie et l'hypno-analgésie ainsi que toutes les techniques de relaxation à condition d'avoir l'adhésion complète du patient. Chez certains patients, l'hypno-analgésie peut être utilisée seule avec une bonne efficacité.

La biopsie ostéo-médullaire est une procédure douloureuse, de courte durée. Une analgésie multimodale sera idéalement réalisée :

- anesthésie locale topique et/ou par injection sous cutanée de lidocaine
- suivie d'une analgésie par inhalation de MEOPA (Entonox[®], Kalinox[®]), qui peut être auto-administrée
- pour les patients anxieux, une prémédication par anxiolytique peut être proposée en tenant compte des contre-indications

Douleur chronique neuropathique (exemple : névralgie d'Arnold)

La névralgie d'Arnold peut être une cause de céphalée ayant pour origine la région occipitale. La douleur est épisodique, brève, sévère, en éclair.

Traitements médicamenteux :

- les AINS et les relaxants musculaires, comme le Baclofène, peuvent soulager les symptômes.

- les médicaments antiépileptiques et les antidépresseurs tricycliques sont utilisés en traitement de fond pour essayer de diminuer la fréquence et la sévérité des attaques.

Thérapeutiques non médicamenteuses : incluent l'application de chaleur et la kinésithérapie.

Quand les méthodes conservatives sont inefficaces, les blocs nerveux occipitaux par injection d'anesthésique local permettant d'affirmer le diagnostic et de soulager la douleur. Pour les cas difficiles à contrôler, la radiofréquence pulsée et la stimulation nerveuse occipitale peuvent être efficaces.

6. Conclusion

La prise en charge de la douleur aiguë doit faire partie des priorités de tous les soignants. Elle doit pouvoir être prescrite par tous les médecins susceptibles de prendre en charge des patients algiques. Pour ce faire, les modalités de prescription et d'administration d'une analgésie médicamenteuse basique sont très codifiées.

La prise en charge optimale d'un patient souffrant de douleur chronique résulte d'approches multiples (médicamenteuses et non médicamenteuses), utilisées de concert. Ces thérapeutiques doivent pouvoir être mises en place par le plus grand nombre de soignants médicaux et paramédicaux, souvent au sein d'équipe pluridisciplinaires habituées (service de chirurgie, de rhumatologie, de gériatrie...). Les cas de douleur difficile à traiter doivent être pris en charge au sein d'une équipe spécialisée en algologie.

Les médicaments ne doivent pas être le seul composant du traitement, mais doivent être utilisés si nécessaire, en conjonction avec d'autres thérapeutiques. Le choix d'une thérapie appropriée dépend d'une évaluation précise de l'intensité de la douleur, de la cause de la douleur et du type de douleur.

Cependant, la réponse au traitement diffère selon les individus, et aucune approche n'est appropriée pour tous les patients. Les comorbidités doivent être évaluées et traitées. En particulier, la dépression et la douleur chronique coexistent fréquemment ; la douleur aiguë est souvent associée et suivie d'anxiété, et les deux devant être traitées conjointement afin de maximiser la réponse au traitement de chacune.

7. Références

1. ANSM. Prise en charge des douleurs de l'adulte modérées à intenses. 2011.
2. HAS. Douleur chronique : reconnaître le syndrome douloureux chronique, l'évaluer et orienter le patient - Recommandations. 2008.
3. ANSM. Rappel sur la sécurité d'emploi des coxibs (inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2). 2013.
4. SFAR. Prise en charge de la douleur post opératoire chez l'adulte et chez l'enfant. 2008.
5. ANSM. Mise au point sur le bon usage des opioïdes forts dans les traitements des douleurs chroniques non cancéreuses. 2004.
6. Guirimand F. Les antagonistes des récepteurs opioïdes. Conférence d'actualisation de la Société Française d'Anesthésie Réanimation 1997, p 155-65. 1997.
7. Boulland P, Favier JC, Villeveille T, Allanic L, Plancade D, Nadaud J, et al. Ann Fr Anesth Reanim. 2005;24(10):1305-12. Epub 2005/08/16. Mélange équimolaire oxygène-protoxyde d'azote (MEOPA). Rappels théoriques et modalités pratiques d'utilisation.