

Mise au point

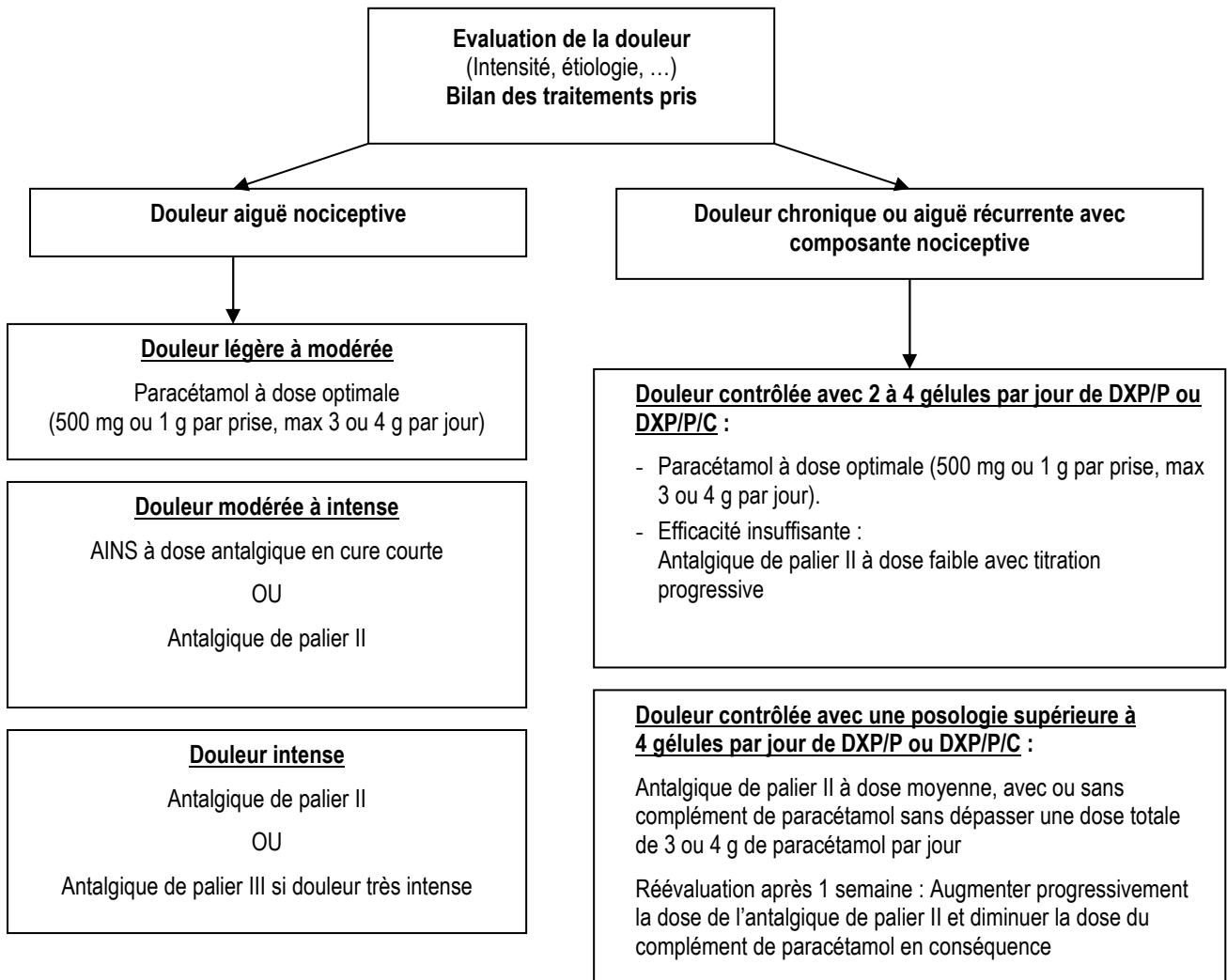
Prise en charge des douleurs de l'adulte modérées à intenses

Recommandations après le retrait des associations dextropropoxyphène/paracétamol et dextropropoxyphène/paracétamol/caféine

M E S S A G E S - C L E S

- L'évaluation globale de la douleur ressentie par le patient ainsi que le bilan des traitements pris, qu'ils soient prescrits ou l'objet d'une automédication, sont les démarches préalables indispensables à la prise en charge de la douleur.
- Le choix du traitement des douleurs nociceptives est guidé par l'intensité de la douleur et le caractère aigu ou chronique de celle-ci. Il prend en compte l'efficacité et le profil de risque du traitement antalgique au regard du terrain, de l'âge du patient et des traitements concomitants, afin d'anticiper et de prévenir les risques d'effets indésirables.
- **Douleurs aiguës nociceptives :**
 - Douleur légère à modérée :
Paracétamol à dose optimale (dose minimale efficace).
 - Douleur modérée à intense :
Anti-inflammatoire non stéroïdien à dose antalgique en cure courte, en l'absence de contre-indication
OU
Traitement antalgique de palier II.
 - Douleur intense :
Traitement antalgique de palier II, ou de palier III dans les douleurs très intenses, selon l'urgence à obtenir un soulagement et le contexte clinique.
- **Douleurs chroniques avec composante nociceptive :**
 - L'arrêt du traitement par l'association dextropropoxyphène/paracétamol (DXP/P) ou dextropropoxyphène/paracétamol/caféine (DXP/P/C) doit être l'opportunité de réévaluer la douleur, les attentes du patient et la prise en charge médicamenteuse.
 - Douleur contrôlée avec 2 et 4 gélules par jour de DXP/P ou DXP/P/C :
 - Paracétamol à dose optimale (dose minimale efficace).
 - En cas d'efficacité insuffisante : Traitement antalgique de palier II à dose faible et titration progressive.
 - Douleur contrôlée avec une posologie supérieure à 4 gélules par jour DXP/P ou DXP/P/C :
Traitement antalgique de palier II à dose moyenne, avec ou sans complément de paracétamol sans dépasser une dose totale de 3 ou 4 g de paracétamol par jour.
Le traitement doit être réévalué après une semaine : la dose du traitement antalgique de palier II peut être augmentée progressivement et la dose du complément de paracétamol diminuée en conséquence.
- Il est indispensable de rappeler au patient de se conformer à la prescription médicale et de ne pas prendre d'autres antalgiques sans avis médical, pour éviter notamment le risque de surdosage lorsqu'une même substance active, telle que le paracétamol, le tramadol, la codéine ou un anti-inflammatoire non stéroïdien, est présente dans plusieurs spécialités.

Prise en charge des douleurs nociceptives non cancéreuses de l'adulte :



Introduction - Contexte

Le retrait annoncé du marché des spécialités contenant du dextropropoxyphène (DXP), suite à la décision de la Commission Européenne du 14 juin 2010, a conduit à revoir la stratégie de prise en charge des douleurs modérées à intenses. En effet, parmi les traitements antalgiques disponibles sur le marché français les associations dextropropoxyphène/paracétamol (DXP/P) et dextropropoxyphène/paracétamol/caféine (DXP/P/C) étaient parmi les plus prescrits, notamment dans les douleurs aiguës.

L'association DXP/P avec ou sans caféine est un traitement antalgique de palier II, disponible en France depuis 1964. Elle est indiquée dans le traitement des douleurs modérées à intenses et/ou résistantes aux antalgiques de palier I. En France, une trentaine de spécialités contenant du DXP est commercialisée. Environ 70 millions de boîtes ont été délivrées en 2008, correspondant à une exposition estimée à 240 millions jours de traitement.

Deux études, conduites par l'Afssaps en 2008 et 2009¹, ont permis de mettre en évidence que :

- Les prescripteurs de DXP les plus nombreux étaient les médecins généralistes ;
- Les rhumatologues étaient les premiers en terme de fréquence de prescription ;
- Le DXP était principalement prescrit dans le traitement de la douleur en rhumatologie et des douleurs dentaires, post-chirurgicales, post-traumatiques et algodystrophies ;
- Dans la majorité des cas, la prescription correspondait à une douleur aiguë avec une durée de traitement inférieure à 5 jours ; Cependant, 10 à 31 % des prescripteurs, selon la spécialité médicale, prescrivaient du DXP sur une durée supérieure à 5 jours.

Dans ce contexte, il est indispensable de ne pas initier de nouveau traitement avec du DXP et de procéder rapidement à la réévaluation du traitement de tous les patients en recevant.

Cette mise au point, réalisée par un groupe d'experts à la demande de l'Afssaps, est l'opportunité de rappeler les messages importants ayant trait à la prescription et au suivi d'un traitement antalgique dans le cadre de la prise en charge des douleurs par excès de nociception modérées à intenses chez l'adulte. Elle a aussi pour objectif d'aider le prescripteur à procéder à la substitution de l'association DXP/P ou DXP/P/C par un autre antalgique chez des patients qui avaient l'habitude de prendre ce traitement.

Evaluation de la douleur du patient

L'évaluation globale de la douleur ressentie est le pré-requis indispensable à sa prise en charge².

L'ancienneté de la douleur, son étiologie, son évolutivité, le type de douleur (nociceptive, neuropathique, ou mixte), son intensité et son retentissement sur la qualité de vie (sommeil, cognition, ...), ses variations au cours du nyctémère, les attentes et croyances du patient vis-à-vis de son traitement, ainsi que les antécédents médicaux personnels et familiaux doivent être pris en compte.

L'intensité de la douleur est évaluée à l'aide d'une auto-évaluation sur une échelle validée (échelle visuelle analogique (EVA), échelle numérique ou échelle verbale simple). Sur l'EVA, la douleur est dite modérée lorsqu'elle est cotée supérieure à 4 et intense lorsqu'elle est cotée supérieure à 7. Il n'existe pas de lien direct entre la valeur obtenue sur une échelle et le type de traitement antalgique nécessaire. Les scores calculés à partir d'une de ces échelles ont un intérêt descriptif pour un individu donné et permettent un suivi de la douleur

¹ - Une étude descriptive transversale à partir des données de remboursement issues de l'Échantillon Généraliste des Bénéficiaires (données du SNIIR-AM) sur l'année 2008
- Une enquête de prescription dont le questionnaire a été diffusé entre les mois d'août et septembre 2009 aux principaux prescripteurs identifiés (médecins généralistes, rhumatologues, chirurgiens orthopédistes et spécialistes de la douleur)

² La douleur en questions, Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur, Ministère de la Santé, de la Jeunesse et des Sports : éditions novembre 2004 et février 2008

et de l'efficacité du traitement³. D'autres échelles sont spécifiques d'une population particulière, par exemple l'échelle DOLOPLUS est adaptée aux personnes âgées ayant des troubles de la communication verbale.

Un bilan de la consommation totale d'antalgiques et de leur efficacité, y compris ceux pris en automédication, doit être effectué. Le paracétamol sous différentes présentations doit être particulièrement recherché.

Dans tous les cas, **il est indispensable de rappeler au patient de se conformer à la prescription médicale et de ne pas prendre d'autres antalgiques sans avis médical afin d'éviter les risques de surdosage lorsqu'une même substance active est présente dans plusieurs spécialités**. Ainsi, lors du bilan de la consommation d'antalgiques, il convient de rechercher si le patient prend d'autres médicaments contenant du tramadol, de la codéine, un anti-inflammatoire non stéroïdien, ou du paracétamol sous toutes ses formes.

Modalités de prescription d'un traitement antalgique

Le choix du traitement antalgique est guidé par l'intensité de la douleur et son caractère aigu ou chronique.

Quelle que soit la situation clinique rencontrée, les contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi des traitements antalgiques envisagés, le terrain, l'âge du patient et les traitements concomitants, devront être pris en compte afin d'anticiper et prévenir les risques d'effets indésirables (voir notamment chapitre 3. Cas particuliers).

Il est recommandé de prévenir certains effets indésirables, comme le risque de constipation lié aux opioïdes, particulièrement en traitement chronique.

L'association d'un antalgique périphérique à un opioïde faible permet de diminuer la dose et potentiellement le risque d'effet indésirable de l'opioïde.

Les principaux effets indésirables et contre-indications des antalgiques de palier I (paracétamol, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) y compris acide acétylsalicylique) et de palier II (codéine associée au paracétamol et/ou à l'acide acétylsalicylique, ou à l'ibuprofène, tramadol seul ou associé au paracétamol, poudre d'opium associée au paracétamol, et dihydrocodéine) sont rappelés en annexe.

Dans des cas exceptionnels, chez des patients présentant à la fois des douleurs résistantes aux antalgiques de palier I à dose efficace, une intolérance aux antalgiques de palier II disponibles, et des contre-indications à l'emploi d'AINS, la substitution de l'association DXP/P ou DXP/P/C pourra nécessiter l'avis d'un spécialiste de la douleur pour une prise en charge adaptée.

Par la suite, la douleur doit être régulièrement réévaluée pour adapter ou arrêter le traitement antalgique lorsque la symptomatologie le permet.

1. Douleurs aiguës nociceptives

Douleurs aiguës post-traumatiques, post-chirurgicales, en rhumatologie, en gynécologie :

- Douleur légère à modérée :

Le **paracétamol à dose optimale** peut être proposé en première intention en raison d'une sécurité d'emploi satisfaisante dans le respect des conditions d'utilisation définies dans l'AMM.

La posologie usuelle est de 500 mg à 1 g par prise, à renouveler en cas de besoin après un intervalle de 4 heures minimum. Il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 g par jour. Cependant, l'efficacité peut dans certains cas être améliorée avec l'augmentation de la dose quotidienne jusqu'à 4 g. La posologie ne doit pas dépasser 3 g par jour chez les adultes de moins de 50 kg, en cas d'atteinte hépatique, d'alcoolisme chronique, de malnutrition chronique, de déshydratation, ou d'insuffisance rénale sévère. Il est également recommandé de ne pas dépasser 3 g par jour chez le sujet âgé.

³ Evaluation et suivi de la douleur chronique chez l'adulte en médecine ambulatoire, ANAES : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_540915/evaluation-et-suivi-de-la-douleur-chronique-chez-l-adulte-en-medecine-ambulatoire

- Douleur modérée à intense :
 - o un **AINS** en cure courte à dose antalgique (par exemple ibuprofène 200 à 400 mg par prise, à renouveler si besoin au bout de 6 heures sans dépasser 1200 mg par jour, en fonction du poids et de l'âge, pour une durée le plus souvent inférieure à 5 jours) en l'absence de contre-indication,
 - o OU un traitement **antalgique de palier II**.
- Douleur intense :
Un traitement **antalgique de palier II, ou de palier III** dans les douleurs très intenses, peut être proposé selon l'urgence à obtenir un soulagement et le contexte clinique.

Douleur aiguë d'origine dentaire :

- Il est recommandé de se référer à la recommandation pour la pratique clinique « Prévention et traitement de la douleur postopératoire en chirurgie buccale » (http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272499/prevention-et-traitement-de-la-douleur-postoperatoire-en-chirurgie-buccale).

2. Douleurs chroniques avec composante nociceptive

Le traitement prescrit dépendra des conclusions du bilan qualitatif et quantitatif complet de la douleur et, chez un patient habitué à prendre l'association DXP/P ou DXP/P/C de la posologie efficace.

- Lorsque la douleur était contrôlée avec une dose comprise entre 2 et 4 gélules par jour de DXP/P (30 mg/400 mg) ou DXP/P/C (27 mg/400 mg/30 mg) :
 - o Le **paracétamol** peut être proposé à la posologie de 500 mg ou 1 g par prise, sans dépasser 3 g par jour. Dans certains cas, lorsque la tolérance le permet, l'efficacité peut être améliorée avec l'augmentation de la dose quotidienne à 4 g. La posologie ne doit pas dépasser 3 g par jour chez les adultes de moins de 50 kg, en cas d'atteinte hépatique, d'alcoolisme chronique, de malnutrition chronique, de déshydratation, ou d'insuffisance rénale sévère. Il est également recommandé de ne pas dépasser 3 g par jour chez le sujet âgé.
 - o En cas d'efficacité jugée insuffisante par le patient, et en fonction du terrain : un traitement **antalgique de palier II** peut être proposé à dose faible, en augmentant progressivement la posologie sur une semaine à 10 jours pour éviter la survenue d'effets indésirables opioïdes immédiats (nausées, somnolence).

- Lorsque la douleur était contrôlée avec une posologie supérieure à 4 gélules par jour de l'association DXP/P (30 mg/400 mg) ou DXP/P/C (27 mg/400 mg/30 mg) :

Afin de prévenir un éventuel syndrome de sevrage et de maintenir une efficacité antalgique, un traitement **antalgique de palier II** (tramadol associé ou non au paracétamol, codéine associée au paracétamol, poudre d'opium associée au paracétamol, ou éventuellement dihydrocodéine) peut être proposé d'emblée à dose moyenne.

Il est possible, pour augmenter l'efficacité antalgique, d'associer un complément de **paracétamol** en veillant à ne pas dépasser une dose totale de 3 ou 4 g de paracétamol par jour selon le terrain.

Le traitement doit être **réévalué après une semaine**. En fonction de l'efficacité et de la tolérance, la dose du traitement antalgique de palier II sera augmentée progressivement et la dose du complément de paracétamol diminuée en conséquence.

Il est à noter que les patients prenant une dose élevée de DXP/P/C peuvent présenter des céphalées de sevrage en lien avec la suppression de la caféine.

Dans tous les cas, le traitement des malades douloureux chroniques doit être réévalué périodiquement sur un rythme fixé en fonction de la pathologie et des objectifs fixés avec le patient.

3. Cas particuliers

3.a. **Personne âgée**

Les modifications pharmacologiques liées aux changements physiologiques inhérents au vieillissement, la polyopathie et les associations médicamenteuses fréquentes chez le sujet âgé conduisent à prendre en compte le risque accru d'effets indésirables, d'interactions médicamenteuses et de surdosage, et leurs conséquences souvent plus graves chez la personne âgée.

Pour chaque médicament, il est conseillé :

- d'utiliser la posologie minimale efficace et si nécessaire d'augmenter progressivement la posologie ;
 - d'évaluer fréquemment l'efficacité et la sécurité d'emploi du traitement, particulièrement en cas de traitement chronique ;
 - d'adapter les intervalles de prise en tenant compte de la durée d'efficacité du médicament et de l'évolution nyctémérale de la douleur ;
 - d'éviter les présentations à libération prolongée.
- Le **paracétamol** étant l'antalgique le mieux toléré, il doit être prescrit en première intention. Pour éviter la survenue d'effets indésirables hépatiques, il est recommandé de ne pas dépasser 3 g par jour chez le sujet âgé.

- Si le paracétamol à dose optimale n'est pas suffisamment efficace, la prescription d'un **traitement antalgique de palier II** à dose réduite peut être envisagée avec précaution.

Il est à noter que l'association à d'autres médicaments sédatifs, notamment psychotropes, majore le risque de dépression centrale avec confusion et altération de la vigilance.

- Les **AINS y compris l'acide acétylsalicylique** ne doivent être utilisés qu'en cure courte.

Les personnes âgées présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales. La prudence est de rigueur dans cette population dont la fonction rénale est fréquemment altérée. Un traitement protecteur de la muqueuse gastro-duodénale doit être envisagé.

Les AINS sont également susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales. Cet effet indésirable est dose-dépendant. En début de traitement ou après augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients âgés et en association aux diurétiques, aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou aux antagonistes de l'angiotensine II (sartans).

L'association aux anticoagulants oraux majore le risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodénal. L'acide acétylsalicylique et le piroxicam sont contre-indiqués et les autres AINS déconseillés en association aux anticoagulants oraux.

Les AINS ne doivent pas être associés entre eux. En effet, l'association de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement. Les patients sous acide acétylsalicylique à dose antiagrégante doivent être avertis des risques de l'automédication avec les AINS.

3.b. **Patient épileptique**

Des convulsions ont été rapportées chez des patients recevant du tramadol aux doses recommandées. Ce risque est accru si les doses sont élevées ou lors de l'association à des médicaments qui abaissent le seuil épileptogène.

Aussi, le tramadol est contre-indiqué chez les patients dont l'épilepsie n'est pas contrôlée par un traitement. La prescription de tramadol chez les patients dont l'épilepsie est contrôlée par le traitement ou les patients susceptibles de présenter des convulsions ne doit être envisagée qu'en cas de nécessité absolue.

3.c. **Patient asthmatique et insuffisant respiratoire**

Les opioïdes ont une action dépressive sur la fonction respiratoire, c'est pourquoi la codéine et la dihydrocodéine sont contre-indiquées chez le patient asthmatique et le patient insuffisant respiratoire.

3.d. Grossesse et allaitement

Grossesse :

- Premier trimestre :

Paracétamol

Le paracétamol peut être utilisé de façon ponctuelle au cours de la grossesse aux doses recommandées*.

Acide acétylsalicylique et autres AINS

Sauf nécessité absolue, les AINS ne doivent pas être prescrits au cours des 24 premières semaines d'aménorrhée (5 premiers mois de grossesse révolus).

Aux doses antalgiques, l'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut affecter le déroulement de la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du fœtus. Le risque augmenterait en fonction de la dose et de la durée du traitement. Des données épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de fausse-couche, de malformations cardiaques et de gastroschisis après traitement avec un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse.

Si un AINS doit être administré chez une femme souhaitant être enceinte ou enceinte de moins de 5 mois révolus, la dose devra être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible.

Opioides faibles

Parmi les opioïdes faibles, la codéine en utilisation ponctuelle est envisageable, mais son utilisation chronique doit être évitée. En raison du manque de données disponibles, il est préférable de ne pas utiliser la dihydrocodéine et le tramadol pendant le 1^{er} trimestre de grossesse.

La poudre d'opium (Lamaline®) est contre-indiquée.

- Deuxième et troisième trimestres :

Paracétamol

Le paracétamol peut être utilisé de façon ponctuelle au cours de la grossesse aux doses recommandées*.

Acide acétylsalicylique et autres AINS

Les AINS sont contre-indiqués à partir de 5 mois de grossesse révolus, quelle que soit la voie d'administration.

En effet, au delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus), tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines sont responsables d'une toxicité fœtale et néonatale grave, voire fatale : mort fœtale *in utero*, mort néonatale, atteintes rénales et/ou cardio-pulmonaires néonatales.

La toxicité fœtale induite par la prise maternelle d'AINS, en particulier à partir de 24 semaines d'aménorrhée, consiste essentiellement en une vasoconstriction cardio-pulmonaire et rénale fœtale :

- Constriction du canal artériel *in utero* pouvant provoquer :
 - une mort fœtale *in utero* liée à la constriction complète et brutale du canal artériel, même lors de prises très brèves, voire en prise unique, à posologie usuelle. Le risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme. En effet, le canal artériel est maintenu ouvert pendant toute la vie fœtale grâce à une prostaglandine vasodilatatrice dont la sécrétion augmente en fin de grossesse.
 - une insuffisance cardiaque droite fœtale avec hypertension artérielle pulmonaire liée à la constriction partielle du canal artériel dont l'évolution peut être mortelle chez le nouveau-né.
- Toxicité rénale parfois irréversible se traduisant par une diminution du liquide amniotique chez le fœtus (oligoamnios ou un anamnios) et une insuffisance rénale chez le nouveau-né.

En fin de grossesse, la mère et le nouveau-né peuvent en outre présenter :

- un allongement du temps de saignement du fait d'une action antiagrégante pouvant survenir même après administration de très faibles doses ;
- une inhibition des contractions utérines entraînant un retard de terme ou un accouchement prolongé.

* Les données d'une étude pharmaco-épidémiologique publiée récemment (Kristensen et al. Human Reprod, 2010) suggèrent que la prise prolongée d'antalgiques au cours de la grossesse pourrait entraîner une augmentation du risque de cryptorchidie chez les enfants exposés *in utero*, notamment au cours du 2^{ème} trimestre. Ces données sont en cours d'évaluation par l'Afssaps.

Opiïdes faibles

L'utilisation chronique des opioïdes durant le dernier trimestre de la grossesse peut induire un syndrome de sevrage chez le nouveau-né quelle que soit la dose utilisée. En fin de grossesse, des doses élevées peuvent entraîner une dépression respiratoire chez le nouveau-né, même pour un traitement de courte durée. Une utilisation ponctuelle de la codéine ou du tramadol est envisageable, à partir du deuxième trimestre. Cependant l'utilisation de la poudre d'opium (Lamaline®) demeure contre-indiquée.

Allaitement :

Le paracétamol peut être utilisé au cours de l'allaitement aux doses recommandées.

Les AINS passent dans le lait maternel. Par mesure de précaution il convient d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

Parmi les opioïdes faibles, deux substances peuvent être ponctuellement utilisées : la codéine et le tramadol ; elles sont contre-indiquées en utilisation chronique. La dihydrocodéine (en raison notamment du manque d'information sur le passage dans le lait maternel) et la poudre d'opium (Lamaline®) sont toujours contre-indiquées au cours de l'allaitement.

BIBLIOGRAPHIE

ANAES : Évaluation et prise en charge thérapeutique de la douleur chez les personnes âgées ayant des troubles de la communication verbale (2000)

HAS : Prévention et traitement de la douleur postopératoire en chirurgie buccale (2005)

ANAES : Evaluation et suivi de la douleur chronique chez l'adulte en médecine ambulatoire (1999)

Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur, Ministère de la Santé, de la Jeunesse et des Sports : La douleur en questions (éditions novembre 2004 et février 2008)

GROUPE DE TRAVAIL

L'Afssaps a réalisé cette mise au point en collaboration avec un groupe d'experts composé de :

Marie-Laure ALBY (médecine générale – MG France), Thomas BARDIN (rhumatologie - Société Française de Rhumatologie), Jean-Louis BENSOUSSAN (médecine générale – MG France), Michel BIOUR (Centre régional de pharmacovigilance), Jean BRUXELLE (médecine de la douleur – Société Française de l'Etude et du Traitement de la Douleur), Gérard CUNIN (médecine de la douleur), Marc DEVEAUX (toxicologie – Compagnie Nationale des Biologistes et Analystes Experts), Bertrand DIQUET (pharmacologie), Jean DOUCET (thérapeutique et gériatrie), Alain ESCHALIER (centre régional de pharmacovigilance), Frédéric JACQUOT (chirurgie orthopédique – Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique), Jean-Pierre LEPINE (psychiatrie), Pierre LEVY (médecine générale - Confédération des Syndicats Médicaux Français), François LIARD (médecin généraliste), Michel MALLARET (centre régional de pharmacovigilance, Centre d'addictovigilance), Gilles MOREL (médecine générale – Regroupement des Sociétés Scientifiques de Médecine Générale), Alain MOUTARDE (odontologie – Ordre des chirurgiens-dentistes), Philippe ORCEL (rhumatologie - Société Française de Rhumatologie), Serge PERROT (rhumatologie et médecine de la douleur), Alain SAUTET (chirurgie orthopédique – Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique), Philippe SAVIUC (Centre antipoison et de toxicovigilance), Patrick SICHERE (Rhumatologie - Société Française de Rhumatologie, société Française de l'Etude et du Traitement de la douleur), Pascale VERGNE-SALLE (rhumatologie), Pierre VOLCKMANN (médecine de la douleur – Société Française de l'Etude et du Traitement de la Douleur)

La coordination scientifique et rédactionnelle de cette mise au point a été réalisée par :

Anne CASTOT (Afssaps), Marie-Laure VEYRIES (Afssaps)

Ont participé à l'élaboration du document :

Catherine DEGUINES (Afssaps), Véronique LAVERGNE (Afssaps), Nathalie DELEAU (Afssaps), Annick DUBOSQ (Afssaps), Marie-Anne COURNE (Afssaps)

Ce document a été validé par la Société Française de Rhumatologie, la Société Française de l'Etude et du Traitement de la Douleur, et par le groupe référent médecins généralistes de l'Afssaps au sein duquel sont représentés : MG France, la Confédération des syndicats médicaux français (CSMF), le Syndicat des médecins libéraux (SML), le Regroupement des sociétés scientifiques de médecine générale (RSSM), Union Généraliste et l'Ordre des médecins.

La mise au point a été validée par la Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché du 4 novembre 2010 présidée par D. Vittecoq.

Cette mise au point est disponible sur le site internet :

www.afssaps.fr

ANNEXE

(P R I S E E N C H A R G E D E S D O U L E U R S D E L ' A D U L T E M O D E R E E S A I N T E N S E S)

Les traitements antalgiques disponibles en France

Les traitements antalgiques peuvent être classés en 3 groupes :

- Les antalgiques de palier I ou antalgiques dits périphériques actuellement disponibles sont le paracétamol, l'acide acétylsalicylique et les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) tels que l'ibuprofène à dose antalgique. Ils sont habituellement indiqués dans le traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée.
- Les antalgiques de palier II sont indiqués dans le traitement symptomatique des douleurs d'intensité modérée à intense. Ils regroupent les opioïdes faibles commercialisés pour la grande majorité en association avec un antalgique périphérique, le plus souvent le paracétamol : codéine associée au paracétamol et/ou à l'acide acétylsalicylique, ou à l'ibuprofène, tramadol seul ou associé au paracétamol, poudre d'opium associée au paracétamol, et dihydrocodéine.
- Les antalgiques de palier III sont indiqués dans les douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible. Ils regroupent les opioïdes forts agonistes purs (morphine, péthidine, fentanyl, hydromorphone, oxycodone), agonistes partiels (buprénorphine) ou agonistes-antagonistes (nalbuphine).

Lors du choix d'un traitement antalgique, l'efficacité doit être considérée au regard des contre-indications, précautions d'emploi et éventuels effets indésirables.

Les principaux effets indésirables et contre-indications du **paracétamol, des AINS et des antalgiques de palier II** sont rappelés ci-dessous.

Pour une information exhaustive, il est recommandé de se référer à l'autorisation de mise sur le marché des produits.

II.1. Paracétamol

Parmi les antalgiques de palier I, le paracétamol est l'antalgique de référence en raison d'une bonne tolérance dans les conditions normales d'utilisation.

Risque de surdosage

Chez l'adulte, il n'est généralement pas nécessaire de dépasser 3 g par jour. Dans certains cas, la dose totale de paracétamol peut être augmentée jusqu'à 4 grammes par jour.

Le paracétamol doit être utilisé avec précaution et à la plus faible dose efficace sans dépasser 60 mg/kg/jour ou 3 grammes par jour chez les adultes de moins de 50 kg, en cas d'atteinte hépatique, d'alcoolisme chronique, de déshydratation et chez les patients souffrant de malnutrition chronique. Le sujet âgé est également particulièrement exposé à un risque d'intoxication au paracétamol.

Pour éviter un risque de surdosage, il est recommandé de vérifier l'absence de paracétamol dans la composition des médicaments associés. Dans ce cadre, il convient particulièrement de rechercher la prise de paracétamol en automédication.

Un surdosage provoque une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort. Les symptômes suivants : nausées, vomissements, anorexie, pâleur, et douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures.

Contre-indication

Le paracétamol est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatocellulaire.

Interaction médicamenteuse

La prise de paracétamol à dose maximale pendant au moins 4 jours et d'anticoagulants oraux expose à un risque d'augmentation du risque hémorragique qui nécessite un contrôle régulier de l'INR et une adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.

Grossesse et allaitement

Le paracétamol peut être utilisé au cours de la grossesse et de l'allaitement aux doses recommandées.

II.2. AINS y compris acide acétylsalicylique

Les AINS ne doivent être utilisés qu'en cure courte (durée le plus souvent inférieure à 5 jours). En cas de traitement sur plusieurs jours, il est conseillé de préférer un autre AINS que l'acide acétylsalicylique.

Effets indésirables communs des AINS

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé. Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, stomatite ulcéreuse, douleur abdominale, méléna, hématurie, exacerbation d'une recto-colite ou d'une maladie de Crohn ont été rapportés. Moins fréquemment, gastrite, œdème, hypertension et insuffisance cardiaque ont également été rapportés.

Ils sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales. Cet effet indésirable est dose-dépendant. En début de traitement ou après augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants : sujet âgé, association à un IEC, sartan, diurétique, hypovolémie quelle qu'en soit la cause, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale chronique, syndrome néphrotique, néphropathie lupique, cirrhose hépatique décompensée.

Contre-indications communes

Les AINS sont contre-indiqués en cas d'antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement avec AINS, à partir de 5 mois de grossesse révolus (24 semaines d'aménorrhée), en cas d'antécédents d'allergie ou d'asthme déclenchés par un AINS, d'ulcère gastro-duodéal en évolution, d'insuffisance hépatocellulaire sévère, d'insuffisance rénale sévère, d'insuffisance cardiaque sévère non contrôlée. L'acide acétylsalicylique est également contre-indiqué en cas de risque hémorragique, et l'ibuprofène en cas de lupus érythémateux disséminé.

Rappel de certaines interactions médicamenteuses

L'association aux anticoagulants oraux majore le risque hémorragique, notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal. L'acide acétylsalicylique et le piroxicam sont contre-indiqués et les autres AINS déconseillés en association aux anticoagulants oraux.

L'association au méthotrexate utilisé à des doses supérieures à 20 mg/semaine est susceptible de majorer la toxicité du méthotrexate, notamment hématologique, en raison de la diminution de sa clairance rénale.

Les AINS ne doivent pas être associés entre eux. En effet, l'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement.

L'association de certains AINS à d'autres médicaments susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie (sels de potassium, diurétiques hyperkaliémisants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, inhibiteurs de l'angiotensine II, héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), ciclosporine et tacrolimus, triméthoprime) majore le risque d'hyperkaliémie.

Les patients sous faible dose d'acide acétylsalicylique en prévention d'accident cardio-vasculaire doivent être avertis des risques de l'automédication avec l'acide acétylsalicylique.

II.3. Opiïdes faibles

Les principaux effets indésirables des opioïdes sont liés à leur action dépressive centrale et à leurs actions sur les muscles lisses, entraînant un risque de troubles digestifs (constipation souvent intense et nausées) et neurologiques (sommolence et vertiges).

Le risque de convulsions avec le tramadol doit également être pris en compte.

L'association d'un opioïde faible à un antalgique périphérique permet de diminuer la dose de l'opioïde et potentiellement le risque d'effet indésirable.

II.3.1. Codéine

Les propriétés antalgiques de la codéine sont liées à sa transformation en morphine par le foie. Environ 10 à 15 % de la population ne répond pas à la codéine car ne possède pas l'équipement enzymatique (cytochrome P450 2D6).

La codéine est le plus souvent associée au paracétamol. La posologie usuelle est de 1 comprimé toutes les 6 heures, soit 20 à 30 mg de codéine et 300 à 500 mg de paracétamol par prise. En cas de réponse insuffisante, la dose peut-être augmentée à 2 comprimés par prise et l'intervalle entre les prises peut être diminué jusqu'à 4 heures minimum.

Il est recommandé de diviser les doses par 2 chez le sujet âgé.

Effets indésirables

Les principaux effets indésirables rapportés avec la codéine sont comparables à ceux des autres opiacés, en particulier des troubles digestifs tels que constipation, nausées et vomissements, et des troubles neurologiques tels que somnolence et vertiges. Il est recommandé de prévenir systématiquement la constipation. Une rétention urinaire peut être observée, notamment chez les personnes dont la fonction rénale est altérée. Des troubles pulmonaires tels que bronchospasme et dépression respiratoire peuvent également survenir.

Les autres effets indésirables observés aux doses thérapeutiques sont : sédation, euphorie, dysphorie, myosis, réactions d'hypersensibilité (prurit, urticaire et rash), syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi, survenant particulièrement chez les patients cholécystectomisés.

En cas d'utilisation prolongée à de fortes doses, il existe un risque de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal.

Contre-indications

La codéine est contre-indiquée en cas d'insuffisance respiratoire, asthme, insuffisance hépatocellulaire, et allaitement en dehors d'une prise ponctuelle.

II.3.2. Tramadol

Le tramadol est un antalgique central à double action : une action opioïde et un effet monoaminergique par inhibition de la recapture neuronale de la sérotonine et de la noradrénaline. Il existe des formes à libération immédiate et des formes à libération prolongée.

Formes à libération immédiate : La dose d'attaque est de 100 mg en cas de douleur aiguë et de 50 ou 100 mg en cas de douleurs chroniques, la dose d'entretien est de 50 ou 100 mg toutes les 4 à 6 heures, sans dépasser 400 mg par jour. Au-delà de 75 ans, il est recommandé d'augmenter à 9 heures l'intervalle entre 2 prises.

Formes à libération prolongée : La dose initiale habituelle est de 50 à 100 mg de chlorhydrate de tramadol deux fois par jour, matin et soir. Si le niveau d'antalgie est insuffisant, la dose peut être portée à 150 mg ou 200 mg, deux fois par jour, sans dépasser 400 mg par jour.

Le tramadol est également commercialisé en association au paracétamol. La dose initiale recommandée de l'association tramadol/paracétamol 37,5 mg/325 mg est de 2 comprimés (soit 75 mg de chlorhydrate de tramadol et 650 mg de paracétamol). Des doses complémentaires peuvent être administrées en fonction des besoins, sans dépasser 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.

Effets indésirables

Les principaux effets indésirables du tramadol sont les nausées et vertiges, observés chez plus de 10 % des patients. Des convulsions ont été rapportées aux doses recommandées, le risque est accru si les doses de tramadol dépassent la limite supérieure de la dose quotidienne recommandée (400 mg). Le tramadol peut en outre accroître le risque de convulsions chez les patients prenant d'autres produits qui abaissent le seuil épileptogène.

Il est à noter que des troubles neuropsychiques à type de confusion et exceptionnellement d'hallucination et/ou délire peuvent être observés chez certains sujets, principalement les personnes âgées.

L'association à d'autres médicaments sédatifs, notamment psychotropes, majore le risque de dépression centrale avec confusion et altération de la vigilance.

Lors de l'arrêt du traitement, il est nécessaire de réduire progressivement les doses, en raison du risque de survenue d'un syndrome de sevrage. L'utilisation prolongée de tramadol peut conduire à un état de dépendance.

Contre-indications

Le tramadol est contre-indiqué en cas d'insuffisance respiratoire sévère, d'intoxications aiguës ou surdosage avec des produits déprimeurs du SNC (alcool, hypnotiques, autres analgésiques, ...); chez les patients traités ou ayant reçu dans les 15 jours des IMAO; chez les patients épileptiques non contrôlés par un traitement, et pendant l'allaitement si un traitement au long cours est nécessaire.

Surdosage

Un surdosage peut provoquer, outre un myosis et des vomissements, un collapsus cardiovasculaire, une dépression respiratoire pouvant aller jusqu'à l'arrêt respiratoire, un coma et des convulsions.

II.3.3. Dihydrocodéine

Les propriétés antalgiques de la dihydrocodéine sont liées à sa transformation en morphine par le foie.

La dihydrocodéine est commercialisée sous forme à libération prolongée (Dicodin LP®). La posologie recommandée est de 1 comprimé de 60 mg toutes les 12 heures. La dose maximale quotidienne est de 120 mg.

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec la dihydrocodéine sont les nausées, vomissements, vertiges, somnolence et constipation. Il est recommandé de prévenir systématiquement la constipation.

Les autres effets indésirables qui peuvent être observés aux doses thérapeutiques sont : céphalées, bronchospasme, réactions cutanées allergiques, dépression respiratoire.

En cas d'utilisation prolongée à de fortes doses, il existe un risque de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal.

Contre-indications

La dihydrocodéine est contre-indiquée en cas d'insuffisance respiratoire, asthme, insuffisance hépatocellulaire ou rénale grave, 1^{er} trimestre de la grossesse et allaitement, prise d'un IMAO dans un intervalle de 15 jours.

II.3.4. Poudre d'opium (Lamaline®)

La posologie usuelle est de 1 à 2 gélules de l'association paracétamol/poudre d'opium/caféine 300 mg/10 mg/30 mg, gélule à renouveler si besoin au bout de 4 heures sans dépasser 10 gélules par jour. Les doses doivent être réduites chez le sujet âgé et en cas d'insuffisance respiratoire chronique.

Effets indésirables

Les principaux effets indésirables rapportés avec la poudre d'opium sont la constipation et la somnolence. Il est recommandé de prévenir systématiquement la constipation.

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

Contre-indications

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 (nalbuphine, buprénorphine, pentazocine) en raison d'un risque de diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs et de survenue d'un syndrome de sevrage.

Antalgiques de palier I et de palier II : posologie, effets indésirables et contre-indications

Substance active	Posologie habituelle	Principaux EI / Précautions d'emploi	Principales Contre-indications
Paracétamol	500 à 1000 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 hépato-cellulaire
AINS (y compris Acide acétylsalicylique)		Hémorragie, ulcération ou perforation gastro-intestinale Insuffisance rénale fonctionnelle Les AINS ne doivent être utilisés qu'en cure courte	A 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 gastro-duodéal en évolution Insuffisance hépatocellulaire sévère Insuffisance rénale sévère Insuffisance cardiaque sévère non contrôlée Acide acétylsalicylique : Risque hémorragique Association aux anticoagulants oraux
Codéine [+ paracétamol]	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.	Constipation (nécessite le plus souvent une prévention) Nausées Vomissements Somnolence Vertige [Voir Paracétamol]	Insuffisance respiratoire Asthme Insuffisance hépatocellulaire Allaitement en dehors d'une prise ponctuelle.
Tramadol	<u>Formes à libération immédiate :</u> Dose d'attaque : 100 mg en cas de douleur aiguë et 50 ou 100 mg en cas de douleurs chroniques Dose d'entretien : 50 ou 100 mg toutes les 4 à 6 heures Au-delà de 75 ans : augmenter à 9 heures l'intervalle entre 2 prises <u>Formes à libération prolongée :</u> Dose initiale : 50 à 100 mg de chlorhydrate de tramadol 2 fois par jour, matin et soir. Si le niveau d'antalgie est insuffisant, la dose peut être augmentée à 150 mg ou 200 mg, 2 fois par jour, Dose maximale : 400 mg par jour	Abaissement du seuil épileptogène Confusion Nausées Vomissements Somnolence Vertiges Constipation 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; Epilepsie non contrôlée par un traitement Allaitement si un traitement au long cours est nécessaire.
Tramadol [+ paracétamol] (Zaldiar®, Ixprim®)	<u>dose d'attaque :</u> 2 comprimés de l'association 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.	[Voir Paracétamol]	

Dihydrocodéine (Dicodin LP®)	1 comprimé à libération prolongé de 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
Poudre d'opium + paracétamol + caféine (Lamaline®)	1 à 2 gélules à renouveler si besoin au bout de 4 heures sans dépasser 10 gélules par jour.	Liés à la poudre d'opium : Somnolence Constipation (nécessite le plus souvent une prévention) Nausées Vomissements [Voir Paracétamol]	Insuffisance hépatocellulaire Grossesse Allaitement Association aux agonistes partiels ou aux agonistes-antagonistes morphiniques (nalbuphine, buprénorphine, pentazocine)