

Bureau de dépôt :
8500 Kortrijk 1, 2e Afd.

Supplément "Folia Pharmacotherapeutica"
Volume 35 – Numéro 9 – Septembre 2008

REUNION DE CONSENSUS

22 novembre 2007

L'usage efficient de médicaments dans le traitement de la douleur en soins ambulatoires

**INSTITUT NATIONAL D'ASSURANCE MALADIE-INVALIDITÉ
COMITÉ D'ÉVALUATION DES PRATIQUES MÉDICALES EN MATIÈRE DE MÉDICAMENTS**

Promoteur:

Madame L. ONKELINX, Ministre des Affaires Sociales et de la Santé Publique

et

Le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière des médicaments

Président: M. VERMEYLEN

Vice-président: G. VERPOOTEN

Secrétaire: H. BEYERS

Membres: M. BAUVAL, G. BEUKEN, J. BOCKAERT, S. BOULANGER, A. BOURDA, M. BOUTSEN, D. BROECKX, P. CHEVALIER, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, Ch. de GALOCSY, J. DE HOON, M. DE ROECK, Ph. EHLINGER, J. GERARD, F. JACOBS, P. LACOR, A. LECROART, E. MACKEN, H. PROESMANS, F. PROFILI, G. PUTZEYS, J.-Y. REGINSTER, G. SCHRAEPEN, W. SCHROOYEN, N. SCHUHMANN, C. SMETS, F. SUMKAY, R. VANDER STICHELE, O. VAN DE VLOED, P. VAN DURME, P. VAN HOORDE, B. VAN ROMPAEY, J. VOISEY, D. ZAMUROVIC.

Comité d'organisation:

Président: G. VERPOOTEN

Secrétaire: H. BEYERS (INAMI)

Experts: G. HANS, L. PLAGHKI

Représentants Groupe bibliographique: E. VERMEIRE, E. VANDUYNHOVEN

Représentant Jury: M. COSYNS

Membres CEM: M. BOUTSEN, P. CHEVALIER, J.-Y. REGINSTER, F. SUMKAY, J. VOISEY

INAMI: A. DE SWAEF, A. MENSAERT

Groupe bibliographique

Vakgroep huisartsgeneeskunde, interdisciplinaire zorg en geriatric, Vakgroep verpleegkunde en vroedkunde, Faculteit Geneeskunde, Universiteit Antwerpen

Préparation pratique

H. BEYERS et D. VAN DEN BERGH, Unité de gestion Politique Pharmaceutique, Service des soins de santé, INAMI

Éditeur responsable: J. DE COCK, INAMI, Av. de Tervuren 211, 1150 Bruxelles

Institut national d'assurance maladie-invalidité
Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

REUNION DE CONSENSUS

**L'USAGE EFFICIENT
DE MÉDICAMENTS DANS
LE TRAITEMENT DE LA DOULEUR
EN SOINS AMBULATOIRES**

RAPPORT DU JURY

Bruxelles, le 22 novembre 2007

I. PRÉFACE

Le jeudi 22 novembre 2007, une réunion de consensus a été organisée par l'Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité (INAMI) concernant l'utilisation des médicaments. Le sujet portait sur "L'usage efficient de médicaments dans le traitement de la douleur en soins ambulatoires".

Il appartient au Comité d'Évaluation des Pratiques Médicales en matière de Médicaments d'organiser de telles réunions de consensus deux fois par an. Les réunions de consensus visent à évaluer les pratiques médicales en matière de médicaments dans un domaine thérapeutique particulier et à formuler des recommandations à l'intention de tous les médecins prescripteurs. Cette réunion de consensus est la dix-huitième.

L'INAMI organise ces réunions de consensus selon une certaine méthodologie. Un jury multidisciplinaire dresse les directives en réponse aux questions posées. A cet effet, le jury se base d'une part sur l'analyse d'une large bibliographie élaborée par un groupe indépendant. Toutes les méta-analyses et revues systématiques pertinentes sont étudiées sur le plan de la qualité méthodologique en deux étapes. Des critères minimaux, tels que la stratégie de recherche systématique, la mention des sources et l'utilisation d'études randomisées, font fonction de filtres. Les études retenues ont été triées selon leur qualité méthodologique sur base de critères bien admis.

D'autre part, une présentation publique de rapports d'experts a résumé l'état des connaissances actuelles et celle-ci a été suivie d'un débat démocratique au cours duquel chaque participant (jury et public) a eu la possibilité de résumer son point de vue.

Au cours de cette conférence de consensus, l'accent était donc mis sur l'analyse critique de l'usage de médicaments dans le traitement du patient souffrant d'une douleur aiguë ou d'une douleur chronique. Dans le cadre de cette conférence de consensus, nous avons dû faire un choix parmi les différentes formes d'expression de la douleur. Les céphalées et la douleur dans le cadre de soins palliatifs ne sont pas abordées parce que ces sujets sont trop vastes pour être traités dans le délai relativement court imparti. Concrètement, deux types de douleur sont examinés : la douleur nociceptive et la douleur neuropathique.

thique. Tant la douleur aiguë que la douleur chronique sont abordées. Outre l'approche clinique, de nouvelles perspectives physiopathologiques sont expliquées et leur incidence sur le traitement est examinée.

Les médicaments jouent un rôle crucial dans le traitement de la douleur. Les médicaments d'usage fréquent, tels que le paracétamol et la morphine, sont employés depuis de nombreuses années. La conférence de consensus sera toutefois également consacrée aux nouveaux dérivés de la morphine, à d'autres analgésiques opioïdes et à l'analyse de leur plus-value pour le traitement de la douleur. D'autres médicaments non analgésiques à proprement parler mais utilisés dans cette indication, tels que les anti-épileptiques, sont également abordés. L'utilisation d'AINS et d'antidépresseurs dans le cadre du traitement de la douleur a déjà fait l'objet d'une étude au cours des précédentes réunions de consensus. Nous renvoyons dès lors aux rapports de jury qui se trouvent à l'adresse web

<http://www.inami.fgov.be/drug/fr/statistics-scientific-information/consensus/index.htm>.

Le jury a pour mission de présenter un consensus concernant le traitement médicamenteux de la douleur. Le jury est pleinement conscient du fait que ce traitement ne représente qu'un seul des différents piliers de la prise en charge de la douleur. Pour cette raison, dans l'introduction, le jury positionne le concept de "douleur" dans le cadre de chaque patient et de son contexte personnel (Précisons que dans l'ensemble du texte du présent rapport, lorsque nous parlons de "patient", nous visons les deux sexes). Ensuite, les différentes définitions sont passées en revue et le jury s'efforce d'évoquer aussi la physio(patho)logie de la douleur. Par ailleurs, le jury répondra aux questions qui lui sont soumises sur la base des textes scientifiques, des exposés et des discussions lors de la réunion de consensus. Pour terminer, le jury formulera une conclusion qui pourra contribuer, dans la pratique, à la prise en charge médicamenteuse de la douleur dans le contexte de l'approche globale de la douleur pour le patient.

Le texte ci-après présente les conclusions d'un jury indépendant multidisciplinaire (**texte court**). Il n'exprime donc pas forcément le point de vue de l'organisateur de la conférence de consensus, en l'occurrence l'INAMI ou le Ministère des Affaires Sociales.

Le **texte complet (long)** des conclusions, l'étude systématique de la littérature et les textes des experts peuvent être demandés auprès de M. Herman Beyers, INAMI, avenue de Tervueren 211, 1150 Bruxelles (n° de fax (02)739 77 11, e-mail consensus@inami.fgov.be). Le texte complet peut être consulté également sur le site Internet de l'INAMI (www.inami.fgov.be: "Médicaments et autres..." – "infos scientifiques" – "Réunions de consensus").

II. LISTE DES ABRÉVIATIONS UTILISÉES

ACV	Accident Cérébro-Vasculaire
AINS	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
EVA	Echelle Visuelle Analogique
g	gramme
INAMI	Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
INR	International Normalized Ratio
IV	Intraveineux
JCAHO	Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations
kg	kilogramme
M3G	morphine-3-glucuronide
M6G	morphine-6-glucuronide
mg	milligramme
NdP	Niveau de preuve
NNH	Number Needed to Harm
NNT	Number Needed to Treat
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PO	Per os
RCT	Randomized Controlled Trial
récepteur NMDA	Récepteur N-méthyl-D-aspartate
SNRI	Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (ISRSN)
SSRI	Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS)
TCA	antidépresseurs tricycliques
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

III. NIVEAUX DE PREUVE ET DEGRÉS DE RECOMMANDATION

Niveaux de preuves (NdP)

(Levels of evidence - Source: US Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR))

- Ia** Preuves obtenues dans le cadre d'une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés.
- Ib** Preuves obtenues dans au moins un essai contrôlé randomisé.

- IIa** Preuves obtenues dans au moins une étude contrôlée bien conçue sans randomisation.
- IIb** Preuves obtenues dans au moins un autre type d'étude quasi-expérimentale bien conçue.

- III** Preuves obtenues dans des études non expérimentales descriptives bien conçues, telles que des études comparatives, des études de corrélation et des études cas-témoins.

- IV** Preuves obtenues dans les rapports ou avis de comités d'experts et/ou dans les expériences cliniques d'autorités respectées.

Degrés de recommandation

(Grades of recommendation - Source: US Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR))

- A** Exigence – Au minimum un essai randomisé contrôlé faisant partie de l'ensemble des preuves apportées par la littérature, de bonne qualité et cohérentes portant sur une recommandation spécifique (niveaux Ia, Ib).

- B** Exigence – Disponibilité d'études cliniques bien menées mais pas de preuves d'essai clinique randomisé pour la recommandation (niveaux IIa, IIb, III).

- C** Exigence – Preuves obtenues dans les rapports de comités d'experts ou preuves fondées sur un avis et/ou des expériences cliniques d'autorités reconnues (niveau IV).

IV. COMPOSITION DU JURY

Représentants des médecins

Marc COSYNS (médecin généraliste) Président
Stefanie CROMHEECKE (spécialiste)
Michel JEHAES (médecin généraliste)
Marie-Paule LECART (spécialiste) Vice-Président
Marleen MOEREMANS (spécialiste)
Michel VANHALEWYN (médecin généraliste)

Représentants des organismes assureurs

Valérie FABRI
Luc HUTSEBAUT

Représentants des pharmaciens

Pascal PEETERS
An VAN DE VIJVER

Représentants des paramédicaux

Corinne GOFFAUX-DOGNIEZ
Anne Mie MENTEN

Représentant du public

Micky FIERENS

Secrétariat durant les réunions du jury

Johan DE HAES (INAMI)
André DE SWAEF (INAMI)

V. CONCLUSIONS

Le jury s'est concerté après avoir étudié la revue de la littérature et écouté les exposés des experts lors de la réunion de consensus du 22 novembre 2007 et est parvenu aux conclusions suivantes.

1. INTRODUCTION

1.1. Contexte de la douleur pour chaque patient

« Toute personne doit recevoir de la part des professionnels de la santé les soins les plus appropriés visant à prévenir, écouter, évaluer, prendre en compte, traiter et soulager la douleur » (24/11/04- Modification de la loi du 22/08/02).

« Les patients ont le droit de bénéficier d'une évaluation et d'une gestion adéquates de la douleur. Le droit du patient doit être soutenu et respecté » (JCAHO 2001)

Tout le monde est un jour ou l'autre confronté à la douleur, qu'elle soit aiguë ou chronique. La douleur est en même temps une sensation désagréable et une émotion. La douleur aiguë est un signal d'alarme, elle protège l'homme car elle l'avertit d'un danger réel ou potentiel et le pousse à soulager la cause et donc à aller consulter le médecin.

Si une douleur persiste au-delà de 3 à 6 mois, elle devient une douleur chronique, une douleur maladie où elle perd sa fonction de système d'alarme. Alors la douleur peut influencer la qualité de vie d'une personne et avoir des répercussions physiques mais également psychiques et sociales. Le patient lui-même a un rôle important à jouer dans l'évaluation, le traitement et la gestion quotidienne de sa douleur. Dans les problèmes de douleur chronique, il devra de ce fait acquérir suffisamment d'autonomie et disposer des informations qui lui sont nécessaires pour participer activement, et selon ses possibilités propres, à gérer la problématique douleur. Cela est d'autant plus vrai que le patient est amené régulièrement à soulager ses douleurs, chroniques ou aiguës, sans l'intervention d'un professionnel (automédication).

La douleur a un retentissement important sur le bien-être et le fonctionnement du patient au quotidien. Soulager la douleur est considéré à juste titre comme l'une des missions essentielles de la médecine. La douleur est un symptôme très courant dans de multiples syndromes et constitue souvent la raison qui motive un patient à solliciter un avis médical.

Bien que la douleur soit probablement le symptôme le plus fréquent auquel se trouvent confrontés les soignants, elle reste l'un des problèmes médicaux parmi les moins reconnus et les moins correctement traités de ce siècle. Les statistiques mettent en évidence l'impact négatif énorme de la douleur chronique, l'ampleur des coûts économiques et

sociaux qui y sont associés ainsi que la forte réduction de la qualité de la vie pour les millions de personnes qui en souffrent. Lorsqu'un patient se trouve aux prises avec une douleur de longue durée, c'est toute sa personne qui s'en trouve affectée.

Une douleur chronique et persistante perturbe l'appétit et le sommeil, ce qui affaiblit le patient et retarde son rétablissement après les traitements. Le comportement, l'humeur et les fonctions mentales du patient sont influencés négativement par une douleur incessante, avec pour conséquences éventuelles, une dépression, un excès de stress et une détérioration de la qualité de vie. Sans traitement adéquat, les personnes qui souffrent de douleurs chroniques ne sont pas capables de travailler ou même d'effectuer les tâches les plus simples. Cela étant, comme nous l'avons déjà souligné, réussir à soulager la douleur est un processus complexe.

Ne devrions-nous pas, dans la prise en charge d'un problème de douleur chronique, revaloriser la place des soins non médicamenteux, de type éducationnel, kinésithérapique, psychologique : psychothérapie ou apprentissage d'auto-hypnose ? Il s'agirait de valoriser la relation positive à soi-même. Il s'agit d'ouvrir avec le patient un dialogue à propos de la douleur, dialogue qui lui permettra de mieux la connaître, et, de chercher des solutions en dehors de la pharmacopée. Ces approches peuvent être complémentaires et font appel aux ressources du patient. Il existe une telle demande dans notre société, en général, et dans la pathologie chronique en particulier.

L'éducation du patient vise à améliorer sa qualité de vie et sa santé, en misant sur son autonomie et sa participation active. Ce processus a toute sa place dans le traitement de la douleur, dans le sens où il met l'accent sur les attitudes éducatives et participatives à développer tant de la part des patients que des soignants.

L'éducation du patient est basée sur une démarche structurée, qui permet de mieux comprendre la situation spécifique d'un patient, ses comportements de santé, son contexte familial et social, ses attentes, ses connaissances, ses croyances, ses représentations, ses capacités et compétences propres.

Elle permet de fixer, avec le patient, des objectifs spécifiques auxquels il peut adhérer : suivi d'un traitement, médicamenteux ou autre, changements comportementaux...

L'éducation du patient demande enfin une évaluation constante concernant la réalisation des objectifs fixés, en vérifiant également la participation et l'autonomie acquise par le patient.

Dans le cas précis du traitement de la douleur, il importe de faire une évaluation qui tienne compte de ce que dit le patient, de mesurer l'intensité de la douleur avec des outils appropriés, d'avoir une vision globale de la situation du patient, de n'écarter aucune piste pour traiter sa douleur.

En dépit de l'état actuel des connaissances à propos des mécanismes physiopathologiques de la douleur et des possibilités de la médecine, un trop grand nombre de patients restent confrontés à une douleur chronique insuffisamment traitée. Une situation qui, sur le plan de l'éthique, reste inacceptable.

1.2. Définition et physio(patho)logie de la douleur

Intuitivement, chacun sait ce qu'est la douleur, mais la décrire est nettement plus malaisé. Qu'elle soit provoquée par des facteurs somatiques, neurologiques ou psychologiques, la douleur est et reste une expérience subjective.

En 1986, l'« International Association for the Study of Pain » (IASP) a formulé un consensus sur quelques définitions de la douleur. Elle a qualifié la douleur d'expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à des lésions tissulaires déjà présentes ou potentielles ou décrite en des termes évoquant de telles lésions. "An unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage".

1.2.1. Douleur aiguë

La douleur aiguë se caractérise par sa survenue brutale, le plus souvent suite à une maladie, un traumatisme ou une chirurgie. La douleur aiguë est limitée dans la durée et il existe généralement une relation claire entre la douleur et les dommages tissulaires. Au début du traitement, on peut escompter une atténuation de la douleur et on prévoit pour ce faire un certain laps de temps. Généralement, il existe une relation fixe entre la douleur aiguë, sa durée et sa cause et un accident ou une maladie. Elle disparaît dans une période de guérison prévisible.

Le lien entre la douleur aiguë et chronique est de plus en plus souvent établi. Pour cette raison, la douleur chronique est de plus en plus fréquemment appelée «**douleur persistante**».

1.2.2. Douleur chronique

La douleur chronique est décrite comme une «douleur sans valeur biologique apparente d'une durée supérieure à celle de la guérison normale d'un tissu», généralement autour de trois mois. On reconnaît de plus en plus que les douleurs chroniques et aiguës peuvent en réalité faire partie d'un processus continu plutôt que de constituer des entités devant être considérées de manière distincte.

La cause de la douleur permet de faire une distinction entre la **douleur nociceptive** qui survient suite à une lésion tissulaire, par exemple, de la peau, des muscles, des os, des viscères, et la **douleur neuropathique** qui est consécutive à une lésion ou à un dysfonctionnement primaire du système nerveux. En plus de ces deux entités, on en décrit une troisième qui évolue d'une douleur nociceptive vers une douleur neuropathique à médiation sympathique. C'est ce que l'on appelle le syndrome douloureux régional complexe.

Lorsqu'une douleur persiste pendant trois mois ou plus qu'escomptés pour la guérison du problème aigu, l'expérience devient complexe. Fréquemment, s'y ajoutent des phénomènes psychologiques tels qu'un sommeil de mauvaise qualité, de la fatigue, de la dépression ou des troubles de la concentration. Les phénomènes psychosociaux peuvent jouer un rôle important dans la persistance de la douleur. Pour cette raison, la douleur chronique doit toujours être étudiée dans un cadre psychosocial. La douleur chronique est un problème complexe, largement répandu et délétère qui frappe environ 20% de la population européenne.

La douleur chronique est la plus fréquente chez les personnes d'âge moyen et sa prévalence est plus élevée chez les femmes que chez les hommes. La douleur chronique est l'une des principales motivations de la sollicitation d'un soutien médical. En conséquence, la douleur chronique peut être considérée comme un problème majeur pour la santé publique. Elle diminue la qualité de la vie et a d'importantes implications économiques.

Douleur aiguë et douleur chronique

	Douleur aiguë Symptôme	Douleur chronique Syndrome
Objectif biologique	Utile, protectrice	Inutile, destructive
Mécanisme déclencheur	Unifactoriel	Multifactoriel
Comportement	Réactionnel	Habitude
Composante affective	Peur	Dépression
Objectif thérapeutique	Curatif	Réadaptation

1.3. Mesure de la douleur

Le contrôle de la douleur cible la diminution ou la disparition de la douleur.

Quelques échelles d'évaluation de la douleur :

On montre au patient une règle graduée de 0 à 10 sur une face, sur l'autre le patient voit deux chiffres, 0 correspondant à l'absence de douleur, 10 à la douleur la plus insupportable que le patient puisse imaginer ressentir. Le patient déplace le curseur et le soignant voit le chiffre correspondant à l'évaluation du patient. Cette échelle porte le nom de Echelle Visuelle Analogique (EVA).

Il est évident que cette réglette n'a aucune valeur pour comparer le niveau de douleurs de patients différents, mais est utile pour communiquer avec UN patient individuel.

On peut aussi utiliser l'échelle des visages :

PAIN ASSESSMENT RULER



0

No Pain



1

Mild Pain
annoying, nagging



2

Discomforting
troublesome, nauseating
grueling, numbing



3

Distressing
miserable, agonizing
gnawing



4

Intense
dreadful, horrible, vicious
cramping



5

Excruciating
unbearable, torturing
crushing, tearing

Une échelle plus élaborée porte le nom « Doloplus », échelle d'évaluation comportementale de la douleur chez les personnes âgées présentant des troubles de communication verbale. Voir <http://www.doloplus.com/>. Cette échelle est elle aussi basée sur une application individuelle.

2. REPONSES AUX QUESTIONS

Question: *Les résultats des études qui concernent un certain type de douleur neuropathique peuvent-ils être extrapolés aux autres types de douleur neuropathique ?*

Réponse: Non

La douleur neuropathique est une entité complexe. L'efficacité des traitements pharmacologiques disponibles est essentiellement étudiée dans des populations de patients bien circonscrites et l'extrapolation des résultats obtenus dans la pratique quotidienne reste difficile. Un work-out élargi du patient comprenant une anamnèse, des examens cliniques très ciblés et le recours à des instruments de mesure validés, fournit une bonne indication de l'importance de la composante neuropathique dans le syndrome douloureux. Dans le cas d'une douleur essentiellement neuropathique, le traitement pharmacologique aura d'abord recours à des antidépresseurs tricycliques (TCA). En cas de contre-indications ou d'effets secondaires trop nombreux, on pourra passer aux antiépileptiques plus récents. Dans les formes mixtes, le rôle des analgésiques ne peut certainement pas être négligé. Cela étant, il convient de formuler une mise en garde eu égard à d'éventuelles interactions médicamenteuses. Il est absolument crucial de procéder à une adaptation progressive de la dose des médicaments typiques de la douleur neuropathique jusqu'à ce que l'on obtienne un effet suffisant ou qu'il ne soit plus possible d'augmenter la posologie en raison des effets secondaires. Par ailleurs, le traitement doit être suffisamment long au bon dosage avant de passer à d'autres médicaments ou à l'association de plusieurs produits. S'il s'avère qu'une association de médicaments est nécessaire, il faut s'efforcer, dans la mesure du possible, de trouver une formule simple. En d'autres termes, se limiter à deux classes thérapeutiques et, au sein d'une même classe, une seule molécule sera administrée chez un même patient. Il faut plaider pour que les patients qui sont traités pour une douleur neuropathique fassent l'objet d'une évaluation régulière, certainement dans la phase d'entame de la nouvelle médication, afin d'avoir un schéma de titrage correct. Pour chaque douleur neuropathique, il est possible de trouver un remède adapté, mais son identification exige de celui qui traite un savoir et un art spécifiques.

Question: *Quelle est la pertinence clinique de l'échelle des antalgiques et des autres stratégies de traitement dans l'approche de la douleur aiguë et chronique?*

1. Pertinence clinique de l'échelle des antalgiques

En 1986, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a conçu une «échelle de la douleur» pour un usage adéquat et rationnel des analgésiques en oncologie. La simplicité

de cette échelle de l'OMS a mené à son application généralisée dans le traitement de toutes les douleurs chroniques, tant d'origine cancéreuse que non cancéreuse. A l'heure actuelle, cette échelle est reconnue dans plus de 26 pays du monde. Les recommandations de l'OMS plaident en faveur de l'utilisation de médicaments spécifiques à des doses adéquates et à intervalles réguliers, dans le cadre d'une logique thérapeutique qui repose sur trois principes :

- Evaluer le «symptôme douloureux» sur la base d'une écoute attentive du patient;
- Définir un objectif thérapeutique fondé sur une vision claire de la situation, dans lequel on ne veut pas immédiatement corriger l'ensemble du syndrome de douleur chronique;
- Suivre une politique d'atténuation de la douleur en appliquant une logique thérapeutique et en utilisant un nombre limité d'analgésiques, classifiés selon trois paliers successifs.

Premier palier: «Traitement de la douleur légère à modérée». Cette douleur est traitée avec des antalgiques non opioïdes. Le paracétamol est recommandé en tant qu'antalgique de première ligne. Le paracétamol est reconnu comme un antalgique efficace qui, en comparaison avec les autres antalgiques du premier palier, suscite peu d'effets secondaires.

Deuxième palier: «Traitement de la douleur modérée à vive». Cette douleur exige un traitement avec des opioïdes légers en association avec un antalgique non opioïde du premier palier. L'association de deux antalgiques, dont les mécanismes d'action sont complémentaires, est en effet plus efficace que ces mêmes analgésiques utilisés séparément.

Troisième palier: «Traitement de la douleur d'intensité forte à très forte». Cette douleur exige le recours à des opioïdes puissants. Pour ce groupe, le standard est la morphine opiacée. Les opiacés puissants (attention, opiacé n'est pas synonyme d'opioïde) ou les opioïdes de synthèse, seuls ou en association avec les analgésiques non opioïdes du palier 1, sont recommandés lorsque tous les autres traitements sont inefficaces.

À ce jour, l'utilisation de cette échelle de douleur repose toujours sur un intérêt suffisant.

Sur base de la pratique clinique, nous pouvons formuler les recommandations suivantes:

- a) Dans les syndromes de douleur chronique non malins, il n'est pas toujours nécessaire de commencer au palier 3 de l'échelle de la douleur. Les médicaments du palier 1 sont de bons analgésiques périphériques et centraux susceptibles de donner un bon résultat.
- b) Il est très important de se rendre compte du fait qu'administrer une médication «si nécessaire» n'est ni efficace ni souhaitable.

- c) On obtient les meilleurs résultats en associant un traitement de base avec un analgésique non opioïde et des analgésiques narcotiques, en fonction de l'intensité de la douleur ressentie par le patient.
- d) La prise en charge de la douleur associée à une procédure (pansements de plaies, bronchoscopie, etc.) implique d'administrer un médicament complémentaire, en tenant compte du temps nécessaire pour atteindre des concentrations sanguines maximales spécifiques.
- e) Les co-analgésiques, autrement dit des médicaments qui n'ont pas d'action antinociceptive, mais renforcent l'effet analgésique des antidouleurs, sont parfois nécessaires. Les antidépresseurs, essentiellement tricycliques, et les antihypertenseurs centraux, renforcent l'analgésie dans la douleur neuropathique. Les myorelaxants peuvent avoir une utilité si le patient ressent des crampes musculaires. L'administration intraveineuse d'anesthésiques locaux (par exemple, lidocaïne) soulage la douleur pendant plusieurs jours. Les antihistaminiques ont un effet sédatif et antiprurigineux. Les anxiolytiques peuvent être utiles chez les patients anxieux et stressés. Un somnifère peut permettre au patient de passer une bonne nuit de sommeil.

2. Autres stratégies thérapeutiques dans la prise en charge de la douleur aiguë et chronique ?

Jusqu'à présent, les preuves relatives à d'autres modèles sont peu nombreuses. A ce propos, le jury désire malgré tout présenter un exemple de stratégie d'«analgésie préventive» pour laquelle il existe des preuves en chirurgie aiguë et qui, à l'avenir, pourrait jouer un rôle dans une approche de la douleur en évolution constante.

Question: *Quel est le rôle d'autres classes de médicaments (co-analgésiques ou adjuvants) que les antidouleurs dans le traitement des différents syndromes douloureux ?*

Si les adjuvants ne sont pas des analgésiques au sens pharmacologique strict, ils peuvent contribuer de manière significative à soulager la douleur, aussi bien en monothérapie qu'en association. Ils sont notamment utiles dans le traitement de la douleur insensible aux opioïdes, surtout la douleur neuropathique (non nociceptive).

1. Les antidépresseurs

L'effet analgésique des antidépresseurs survient à des doses moins élevées que l'effet antidépresseur. Dans les TCA, on fait la distinction entre les amines tertiaires (amitriptyline, imipramine, doxépine et clomipramine) et les amines secondaires (nortriptyline, desipramine).

Les antidépresseurs n'ont plus été débattus ni étudiés de manière distincte puisqu'ils ont déjà été traités lors de la précédente réunion de consensus : «L'usage efficient des antidépresseurs dans le traitement d'indications autres que les troubles dépressifs».

De la littérature, on constate que :

- Les TCA sont efficaces dans la douleur neuropathique (NdP Ia). On dispose de données relatives aussi bien à la polyneuropathie diabétique qu'à la névralgie postherpétique et la névralgie faciale. Les NNT se situent en moyenne entre 2 et 3. Dans le traitement de la douleur neuropathique, les TCA ont une valeur NNT inférieure à celle des opioïdes et des antiépileptiques. (NdP Ia).
- Le maximum de preuves existe pour l'amitriptyline.
- Les SSRI sont moins efficaces que les TCA. (NdP Ia)
- Les TCA constituent le premier choix, plus précisément l'amitriptyline.
- Les effets secondaires (sédation, effet anticholinergique) peuvent restreindre le recours aux TCA (NNH autour de 15). (NdP Ib)

Parmi les antidépresseurs plus récents, les SNRI seraient plus efficaces d'un point de vue analgésique que les SSRI, mais les études existantes sont insuffisantes pour se prononcer sur la question. (NdP IV)

2. Les antiépileptiques

S'agissant du traitement de la douleur aiguë, les données relatives à l'utilisation des antiépileptiques sont quasiment inexistantes. Une seule ligne directrice mentionne le fait que l'administration de gabapentine induit une réduction substantielle de la douleur postopératoire et des besoins en autres antalgiques. (NdP Ib).

Les antiépileptiques sont efficaces dans le traitement de la douleur neuropathique chronique. (NdP Ia).

A propos de carbamazépine et gabapentine, la plupart des données de la littérature sont disponibles.

En Belgique, la **carbamazépine** n'est enregistrée que pour la névralgie du trijumeau et la névralgie glossopharyngée, mais il existe aussi des recherches sur la neuropathie diabétique.

Il ressort de la littérature que :

- La carbamazépine est efficace pour le traitement de la neuropathie diabétique et la névralgie du trijumeau avec des NNT compris entre 2 et 3,5. (NdP Ia)
- Il n'existe qu'une seule étude contrôlée avec placebo consacrée à l'effet de la carbamazépine sur la névralgie postherpétique dont il ne ressort aucun effet significatif. De même, dans une étude contrôlée avec placebo, il est apparu que la carbamazépine n'a pas d'effet significatif sur la douleur post-ACV. (NdP Ib)

La **gabapentine** est enregistrée en Belgique notamment pour la neuropathie diabétique et la névralgie postherpétique.

Il ressort de la littérature que:

- La gabapentine est efficace pour atténuer la douleur chez les patients souffrant de neuropathie diabétique douloureuse. (NdP Ia) Les NNT se situent entre 3 et 5.
- La gabapentine n'a pas été étudiée dans la névralgie du trijumeau.
- La gabapentine est efficace dans le soulagement de la douleur dans la névralgie postherpétique avec des NNT entre 3,7 et 6. (NdP Ia)
- La gabapentine est également efficace dans le traitement des douleurs fantômes. (NdP Ia)

À propos de l'**oxcarbamazepine**, les preuves sont insuffisantes.

La **fénitoïne** est efficace pour le traitement de la neuropathie diabétique (NdP Ia) mais n'a pas été étudiée pour une utilisation dans le traitement de la douleur consécutive à une névralgie du trijumeau ou à une névralgie postherpétique.

La **pregabaline** donne des résultats similaires à la gabapentine (NdP Ia) mais les études s'y intéressent moins.

Le **valproate de sodium** n'est étudié que pour la neuropathie diabétique. Il s'agit d'études de petite envergure et contradictoires. Certains éléments indiquent que le valproate de sodium est efficace pour soulager la douleur chez les patients souffrant de neuropathie diabétique douloureuse. (NdP III)

Pas de données disponibles pour l'**acide valproïque**.

Pour la **lamotrigine** également, les données sont limitées. La lamotrigine n'est pas étudiée pour la névralgie post-herpétique. Dans la neuropathie diabétique, les NNT de la lamotrigine sont de 4 (NdP Ib) et de 2,1 dans la névralgie du trijumeau. (NdP Ib)

Avec le **topiramate**, les résultats sont contradictoires et de surcroît, de nombreuses personnes ont abandonné les études en raison des effets secondaires.

Conclusion : Les TCA restent le premier choix. Les antiépileptiques sont une alternative aux TCA en cas de contre-indication à leur utilisation. (Degré de recommandation A). Le jury fait observer que les preuves relatives aux antiépileptiques sont très disparates et plutôt limitées.

3. Autres

Les anesthésiques à usage topique et la capsaïcine possèdent une efficacité inconnue dans le traitement de la douleur (Pas de conclusion possible).

NB: Indications des antiépileptiques enregistrés en Belgique pour la douleur chronique:

Carbamazepine	néuralgie du trijumeau et néuralgie glossopharyngée idiopathique
Gabapentine	polyneuropathie diabétique et néuralgie postherpétique
Oxcarbamazepine	/
Fénytoïne	la néuralgie du trijumeau est citée pour Epanutin® (Avec un ajout: même si la fénytoïne ne constitue pas un traitement de première intention dans cette indication).
Pregabaline	douleur neuropathique périphérique
Valproate de sodium	/
Lamotrigine	/
Acide valproïque	/
Topiramate	/

Question: Existe-t-il des éléments spécifiques dans la physiologie, l'évaluation et le traitement de la douleur chez les personnes âgées ?

Pratiquement tout ce que l'on sait à propos du traitement de la douleur ne s'applique pas au sujet âgé. En effet, les recherches sur lesquelles se fondent les études sont réalisées sur des sujets de moins de 65 ans. De nombreuses études excluent les plus de 80 ans. Bien que la douleur chez les personnes âgées soit un problème important, il n'existe sur ce topic que peu d'études cliniques et par conséquent peu de revues systématiques. Dans la littérature, la prévalence de la douleur est estimée à 68% dans les maisons de repos aux Pays-Bas. Il existe cependant beaucoup de revues de littérature, mais sans données factuelles. La méthode en est souvent imprécise. Une évaluation et une quantification correcte font défaut. Le jury est tout à fait conscient que la démarche s'avère très complexe (cf. introduction).

La prévalence de la douleur aiguë ne sera pas différente par rapport aux sujets plus jeunes, mais l'incidence de la douleur persistante est quatre fois plus élevée dans la tranche d'âge 71 – 80 ans, par rapport au groupe des 18 – 30 ans. La principale cause de cette douleur chronique étant les affections articulaires dégénératives.

Les variations pharmacocinétiques sont attribuables à une modification du débit cardiaque, de la fonction rénale, de la fonction hépatique et de la liaison protéinique. Les variations pharmacocinétiques représentent fréquemment une réponse individuelle aux médicaments.

1. Paracétamol

Le paracétamol reste le premier choix dans le traitement de la douleur aiguë ou chronique. C'est également le premier choix dans l'arthrose chez le sujet âgé. La posologie est de 0,5 g à 1 g toutes les 4 à 6 heures, avec un maximum de 3 g. En cas d'utilisation chronique, on recommande de ne pas dépasser une dose de 2,5 g par jour.

Elément positif : en association avec la morphine, il a un effet d'épargne morphinique de 15 à 25%.

2. AINS

Chez le sujet âgé, il est conseillé de modérer la prescription d'AINS.

En cas de douleur aiguë, les AINS seraient plus efficaces que le paracétamol (1000 mg), l'acide acétylsalicylique (650 mg) et les opioïdes plus faibles comme le tramadol (100 mg) et la codéine (60 mg). A cet égard, le diclofenac (50 mg) et l'ibuprofène (400 mg) donnent pratiquement des résultats identiques.

L'efficacité et le risque d'effets indésirables des AINS sont tributaires de la dose. Dans la pratique, on s'efforce de prescrire la dose efficace la plus faible.

Les effets indésirables importants, surtout chez les seniors, sont l'insuffisance cardiaque, l'apparition d'une hypertension et les troubles rénaux.

3. Analgésiques narcotiques

Codéine, dihydrocodéine

Le gros inconvénient de la codéine est qu'elle provoque de la constipation ce qui rend son usage très limité chez les seniors.

Dextropropoxyphène

Plus de place dans le traitement de la douleur.

Pethidine

Plus de place dans le traitement de la douleur.

Tramadol

Il s'agit d'un analgésique à action centrale atypique avec une affinité combinée, même faible, pour les récepteurs des opioïdes et un aspect monoaminergique avec libération accrue de sérotonine avec effet freinateur sur la recapture de la noradrénaline. Le tramadol possède une biodisponibilité élevée. Même si le tramadol est classifié en tant qu'opioïde faible, il peut être efficace dans la douleur sévère et provoque moins de constipation que la morphine. Il ne provoque pas de dépression respiratoire importante, mais est source de nausées et de vomissements dans 30 à 40% des cas. La dose maximale

se situe autour de 7 mg par kg. En cas d'insuffisance rénale, la posologie est réduite de moitié.

Buprénorphine

Existe en comprimés oromuqueux et en forme transdermique. Dans l'ensemble, on préconise une dose plus faible.

Morphine

La morphine est une spécialité de prédilection parmi les opioïdes forts. La morphine est bien absorbée par voie orale, mais subit une forte extraction hépatique, de sorte que sa biodisponibilité diminue jusqu'à 20-30%, avec une forte variabilité individuelle. En cas d'insuffisance hépatique, la dose doit dès lors être réduite. La morphine est métabolisée en morphine-3-glucuronide (M3G) et morphine-6-glucuronide (M6G). M6G est un puissant analgésique et sa clairance s'effectue par les reins. De ce fait, en cas d'insuffisance rénale, la dose doit être réduite.

Chez le sujet âgé, on observe clairement une concentration initiale et maximale accrue après l'administration. De plus, il est préférable d'éviter une augmentation de la dose durant les trois à quatre premières utilisations en raison du métabolite actif M6G. La dose initiale de 2,5 à 5 mg par administration toutes les 6 heures, est inférieure par rapport à l'adulte jeune.

Oxycodone

L'oxycodone est un puissant opioïde semi-synthétique qui agit sur les récepteurs mu et kappa. Sa structure est apparentée à celle de la morphine, mais il possède une meilleure biodisponibilité orale (60%). Il ne pose pas de problème d'accumulation des métabolites actifs en cas de pathologie rénale et on considère qu'il est plus efficace que la morphine dans la douleur neuropathique (NNT de 2,5 comparable aux antidépresseurs tricycliques). Oxycodone peut être utilisé dans la douleur sévère, également viscérale, le plus souvent en association avec le paracétamol. Il pose moins de risques d'hallucinations.

Il est très largement utilisé dans le monde entier, et surtout au Royaume-Uni, également chez les seniors.

Hydromorphone

L'hydromorphone est un opioïde semi-synthétique qui représente une bonne alternative à la morphine. Il suscite moins de nausées, de prurit et de sédation que celle-ci. Cela étant, 10 % de la molécule sont transformés en hydromorphone-3-glucuronide, ce qui provoque une neurotoxicité.

Fentanyl

Les dispositifs transdermiques constituent une option de rechange par rapport à l'administration orale. Quelques 92% de la dose libérée par voie transdermique

aboutissent dans la circulation systémique. De nombreux patients choisissent les patches transdermiques plutôt que la morphine par voie orale car ils provoquent moins de constipation et de confusion mentale. Il existe une forte variabilité individuelle au niveau de la pharmacocinétique. En conséquence, les tableaux qui sont largement diffusés pour calculer la rotation des opioïdes ne peuvent être utilisés qu'à titre indicatif et le titrage individuel de fentanyl est exigé.

Le fentanyl est un opioïde plus sûr en cas de pathologie rénale parce que les métabolites excrétés par les reins ont peu d'effet pharmacologique. Le fentanyl présente une forte liaison protéique (85%).

Méthadone

Il est préférable de ne pas l'utiliser en première intention chez les personnes âgées. Sa demi-vie est en effet longue et imprévisible (15 – 120 heures) et une concentration «steady-state» n'est pas obtenue avant 10 jours.

Question: *Le paracétamol et associations chez les enfants et les adultes:*
- *Quelle est la place du paracétamol : efficacité, sécurité, dosage, effets indésirables, indications ?*
- *Quelles associations sont efficaces et sûres ?*

1. Paracétamol chez l'adulte

Le paracétamol est un analgésique efficace (NdP Ia).

Paracétamol – posologies :

Par voie orale → 500 mg à 1 g éventuellement jusqu'à 4 x par jour.

Par voie parentérale → jusqu'à 4 x 1 g par jour avec un intervalle de minimum 4 heures entre deux administrations.

Paracétamol - effets secondaires :

Le paracétamol ne donne presque aucun effet secondaire lorsqu'il est administré à une dose thérapeutique.

Peu ou pas d'irritation du tractus gastro-intestinal. Toxicité hépatocellulaire avec ictère et parfois nécrose fatale en cas de surdosage, qui survient souvent seulement 24 à 48 heures après l'ingestion massive.

Chez l'adulte, des problèmes sont prévisibles **à partir d'une prise de 10 g.**

Une toxicité peut parfois déjà être observée avec de plus faibles quantités en cas de malnutrition ou après un jeûne prolongé (déficit en glutathion), chez les alcooliques, en cas d'atteinte hépatique ou d'utilisation d'inducteurs du CYP2E1 (isoniazide, rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, zidovudine).

Paracétamol – interactions :

Un renforcement de l'effet des anticoagulants coumariniques peut survenir, surtout en cas de prises régulières de doses élevées. Néanmoins le paracétamol reste l'analgésique et l'antipyrétique de choix chez les patients avec une anti-coagulothérapie, mais il est plus prudent de suivre l'INR.

Paracétamol – indications :

Le paracétamol est efficace :

- Pour le soulagement **des douleurs aiguës** (après extraction dentaire, la douleur postopératoire, la douleur post-partum).
- Pour le soulagement **de douleurs chroniques** notamment en cas d'arthrose. Dans cette situation, la diminution de la douleur avec le paracétamol a été comparable à l'effet des AINS.

En ce qui concerne les **douleurs neuropathiques** :

Le manque de preuves provenant de RCT ne nous permet pas de conclure sur l'efficacité des non antiépileptiques dans le traitement de la douleur neuropathique.

Points d'attention :

Puisque l'absorption du paracétamol par voie rectale est plus lente, il convient de donner **une double dose**, alors que la **fréquence d'administration est elle réduite de moitié**.

2. Paracétamol - associations chez l'adulte

Paracétamol + codéine

L'association paracétamol + codéine 60 mg est plus efficace que le paracétamol en monothérapie. Toutefois cette diminution de la douleur n'est accrue que de 5% et au prix d'un accroissement des effets secondaires (étourdissements, somnolence).

Paracétamol + tramadol

Pas de données.

Paracétamol + AINS

L'association paracétamol et AINS est efficace (NdP Ia); l'effet analgésique des différents AINS est comparable (NdP Ia).

Paracétamol + Caféine

Pas de données.

Conclusion de l'analyse de la littérature:	
Le paracétamol est efficace sur la douleur aiguë, postopératoire et chronique (arthrose)	NdP Ia
L'association paracétamol + codéine 60 mg est plus efficace que le paracétamol en monothérapie	NdP Ia
L'association paracétamol et AINS est efficace	NdP Ia
Le paracétamol est un premier choix dans le traitement de la douleur légère à modérée chez les personnes âgées.	NdP IIa

3. Paracétamol chez l'enfant

Le paracétamol est efficace et sans risques dans le traitement de la douleur légère à modérée (NdP Ia). Il réduit le besoin en opioïdes en cas de douleur postopératoire. Le dosage du paracétamol doit tenir compte de l'âge, du poids, de la durée du traitement ainsi que de la voie d'administration.

Posologie :

Pour la voie orale, 10 à 15 mg/kg jusqu'à 4 x par jour (biodisponibilité de pratiquement 100%).

Pour la voie rectale, cette biodisponibilité est inférieure et plus aléatoire (50, fourchette 24-98%).

Effets indésirables :

- Peu ou pas d'irritation du tractus gastro-intestinal
- Toxicité hépatocellulaire avec ictère et parfois nécrose fatale en cas de surdosage, qui survient souvent seulement 24 à 48 heures après l'ingestion massive.
- Des métabolites toxiques sont fabriqués en cas de dépassement de la capacité d'élimination. Ces métabolites étant produits via un cytochrome spécifique (CYP2E1), les médicaments qui stimulent également l'activité cytochromique (par exemple, rifampicine, diphantoïne) augmentent le risque de toxicité. Outre les effets toxiques d'une prise unique, le plus souvent dans le contexte d'une tentative de suicide, il existe également un risque de toxicité en cas de prises répétées.

Alternatives - Combinaisons :

Chez l'enfant, l'**acide acétylsalicylique** pourrait accroître le risque de syndrome de Reye chez les enfants atteints d'infections virales (influenza, varicelle), et son utilisation dans cette tranche d'âge est déconseillée, sauf dans certaines indications spécifiques.

Dans le traitement de la douleur et de la fièvre, l'efficacité de l'**ibuprofène** (à la dose de 4-10 mg/kg) était comparable à celle du paracétamol (7-15 mg/kg) 2 heures après

administration. Les effets secondaires ne différaient pas du placebo.

Le jury dispose de données insuffisantes pour déduire de cette étude la fréquence d'administration et l'indication précise. Le jury souligne sa préoccupation par rapport aux effets indésirables potentiels de l'ibuprofène et considère que le paracétamol reste le premier choix dans le traitement de la douleur chez l'enfant.

Efficacité du traitement symptomatique de la douleur: conclusions

Conclusion de l'analyse de la littérature :

- le paracétamol est efficace sur la douleur légère à assez sévère (NdP Ia)
 - l'effet de la codéine est très variable chez l'enfant
 - l'aspirine est à éviter (NdP IV)
- Le jury ne dispose pas de données suffisantes pour, sur la base de cette étude, déduire la fréquence d'administration et l'indication précise. Le jury souligne sa préoccupation par rapport aux effets indésirables potentiels de l'ibuprofène et considère que le paracétamol reste le premier choix dans le traitement de la douleur chez l'enfant.

Question: *Quelle est la place des opioïdes forts (alcaloïdes de l'opium et dérivés de synthèse) : efficacité, sécurité, dosage, effets indésirables, indications ?*

1. Les opioïdes forts

La morphine reste la molécule de référence

Le fentanyl

L'hydromorphone

La méthadone

L'oxycodone

La piritramide

La buprénorphine : certains auteurs la classent dans les opioïdes faibles, d'autres dans les opioïdes forts. En pratique, on peut considérer que le passage d'une catégorie à l'autre est fonction du dosage.

Les agonistes opiacés sont en général des analgésiques très efficaces. La morphine a donc une place primordiale dans la prise en charge de la douleur cancéreuse. Plus de 80% des patients cancéreux souffrant de douleurs sévères réagissent bien à la morphine.

L'administration d'opiacés forts (morphine, hydromorphone, oxycodone, fentanyl, méthadone) ne permet pas toujours d'atteindre les objectifs d'autonomie, de capacité de gestion et d'augmentation d'activités; les opioïdes permettent dans certains cas d'améliorer les performances cognitives perturbées par l'intensité des douleurs mais dans

d'autres cas, la diminution de la douleur s'accompagne régulièrement d'effets secondaires peu acceptables pour un traitement au long cours: somnolence, vertiges, fatigue.

2. Action des opioïdes

Les opioïdes, avec comme prototype la morphine, agissent par conjugaison avec différents types de récepteurs opiacés. Actuellement on distingue les récepteurs μ , δ , κ et σ .

Selon les critères on distingue:

Les agonistes opiacés: alcaloïdes de l'opium (e.a. la morphine, la codéine)

Les agonistes opiacés synthétiques (e.a. le fentanyl)

Les agonistes/antagonistes partiels (e.a. la buprénorphine, la pentazocine).

3. Effets indésirables principaux

- **Constipation (à combattre systématiquement de manière préventive).**
- Sédation et dépression respiratoire, surtout aux doses élevées.
- Bradypnée
- Nausées et vomissements avec les analgésiques puissants, surtout au début du traitement.
- Myosis est, en situation aiguë, un signe de surdosage; chez les utilisateurs chroniques, c'est un signe d'imprégnation, et non de surdosage.
- Hypotension orthostatique.
- Effet euphorisant.
- Sudation.
- Spasme du pylore, contraction des voies biliaires et du sphincter d'Oddi.

4. Dépendance et tolérance

L'utilisation d'agonistes opioïdes peut engendrer une tolérance.

Vu l'utilisation relativement récente des agonistes opiacés en médecine générale, il est conseillé d'acquérir d'abord quelque expérience avec une ou deux préparations. Les différentes formes d'administration (par voie orale, rectale et parentérale) font de la morphine un premier choix. La durée d'action limitée permet d'augmenter la dose graduellement suivant l'analgésie.

5. Mode d'administration des opiacés

La voie orale garde la préférence.

Si une administration par voie orale est impossible en raison de problèmes de déglutition, nausées, vomissements ou obstruction intestinale, on peut avoir recours à une administration par voie rectale, transdermique (le fentanyl), sublinguale (la buprénorphine), sous-cutanée, intraveineuse, spinale ou épidurale.

Une administration par voie rectale donne une absorption variable et irrégulière ; la biodisponibilité est comparable à celle par voie orale. Par rapport à la voie orale, la morphine administrée par voie intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée agit plus rapidement, atteint plus vite le pic de concentration et a une plus courte durée d'action. Aussi, en raison de la biodisponibilité plus élevée, le dosage nécessaire est inférieur que par voie orale ou rectale; la proportion est de 1 sur 6 en cas d'administration occasionnelle et 1 sur 3 en cas d'administration chronique et environ 1 sur 2 par voie sous-cutanée.

C'est avec le fentanyl que le plus d'études ont été réalisées. Il faut cependant conclure sur base pharmacocinétique que l'administration transdermique n'est pas d'application dans le traitement de la douleur aiguë.

6. Débuter un traitement par opioïdes forts

Comme dose de départ, on peut administrer 5 à 10 mg d'une préparation morphinique à action rapide par voie orale (comprimé ou forme liquide) ou par voie rectale toutes les quatre heures, ceci suivi d'une **titration de la dose**. Lorsqu'une analgésie adéquate est obtenue, il est possible de passer à une forme à libération prolongée : comprimés à libération prolongée toutes les 12 heures ou capsules/granules à libération prolongée toutes les 24 heures. En réalité, il peut sembler plus simple (comme cela se fait malheureusement souvent) de commencer immédiatement avec une préparation à libération prolongée de 20-30 mg 2 fois par jour. Cette pratique est déconseillée vu la nécessité de fixer individuellement la dose adéquate.

Les autres agonistes opiacés n'ont pas d'avantage par rapport à la morphine (toutes formes d'administration confondues).

7. Passage à ou ajout d'un agoniste opiacé puissant

Pour passer d'un opioïde faible à un opioïde fort, il faut prendre en compte le **facteur de conversion** avec la morphine pour les substances envisagées :

Codéine :1/10

Tramadol : 1/5

Cette règle de conversion est valable pour la morphine qui est un agoniste pur et complet. Pour les agonistes partiels et les agonistes mixtes (agonistes – antagonistes), il convient de refaire toujours le passage à la morphine pour la conversion.

8. Grossesse et allaitement

Les analgésiques morphiniques peuvent entraîner une dépression du système nerveux central chez le fœtus.

Les analgésiques morphiniques peuvent entraîner une dépression respiratoire et des manifestations de sevrage chez le nouveau-né.

9. Niveaux de preuve mis en évidence par la recherche dans la littérature

Conclusion de l'analyse de la littérature:	
Les opioïdes sont efficaces dans le traitement symptomatique de la douleur postopératoire et de la douleur chronique	NdP Ia
Les opioïdes sont efficaces dans le traitement symptomatique de la douleur neuropathique	aucune conclusion possible
En cas d'échec du paracétamol ou de l'association paracétamol et AINS, l'ajout de la codéine est efficace sur la douleur aiguë, la douleur postopératoire et la douleur chronique	NdP Ia
Les opioïdes provoquent plus d'effets secondaires que les non opioïdes	NdP Ia
Les opioïdes ne causent pas plus de malformations congénitales	aucune conclusion possible
Chez l'enfant, l'effet de la codéine est très variable	NdP Ib
Chez les personnes âgées, les opioïdes du type agoniste mu (la morphine, l'hydromorphone, le fentanyl, l'oxycodone) sont les molécules de premier choix	aucune conclusion possible
Il existe trop peu d'évidence sur l'efficacité des différentes formes galéniques	aucune conclusion possible
Sur base de la grande variabilité interindividuelle (facteur 10 dans chaque catégorie d'âge), le tirage des opioïdes doit être conduit par l'effet analgésique et l'apparition d'effets secondaires	NdP IV

Question: *Les opioïdes forts ont-ils une place dans le traitement des douleurs neuropathiques ?*

Les douleurs neuropathiques n'ont pas la réputation de bien répondre aux opiacés et dans bien des cas on recourt à d'autres classes médicamenteuses.

Question: *Opioïdes forts : Quelle place pour les présentations transdermiques en dehors des douleurs cancéreuses?*

Les formes transdermiques n'ont pas de place dans la douleur aiguë ou postopératoire. Elles ont une place comparable aux autres opioïdes forts dans la **douleur chronique 'stable'** comme traitement de fond des douleurs permanentes sensibles aux opiacés.

Les fluctuations individuelles demandent de prendre en compte un certain nombre de facteurs comme le poids qui vont influencer la biodisponibilité. Rappelons l'importance de la titration.

Pour le fentanyl et la buprénorphine, l'administration d'entredoses de morphine est possible pour contrôler les épisodes de douleurs incidentes.

Au long cours, des problèmes d'allergie ou de réactions cutanées peuvent apparaître, nécessitant l'arrêt du traitement. Des absorptions excessives ont été décrites suite à l'augmentation de la température générale ou locale.

Question: Opioides forts : Existe-t-il des preuves pour une utilisation séquentielle (rotation des opioïdes) de différentes molécules ?

La rotation des opiacés a fait l'objet de nombreux rapports principalement dans la douleur cancéreuse. Les principales raisons du changement sont la perte d'efficacité malgré une augmentation de la dose ou l'apparition d'effets secondaires non contrôlables. Aucune étude (RCT) n'a réellement mis en évidence son utilité car les descriptions relèvent plus de descriptions de cas que d'études contrôlées. Aucun facteur prédictif de l'efficacité d'une molécule par rapport à une autre n'a pu être établi.

Dans la douleur chronique non cancéreuse des séries ont été aussi publiées: par exemple: 42 patients douloureux chroniques ont bénéficié d'une rotation morphine vers buprénorphine avec un taux de satisfaction passant de 5 à 76 %. 11% de réactions cutanées ont été relevés.

En pratique, si le gain n'est pas suffisant avec un opioïde ou si des effets secondaires sont trop importants, le changement de molécule peut apporter une solution.

Facteurs de conversion

<i>Principe actif</i>	<i>Facteur de conversion IV</i>	<i>Facteur de conversion PO</i>
Morphine	10 mg	30 mg
Fentanyl	0,2 mg (200 mcg)	
Hydromorphone	2 mg	8 mg
Methadone	10 mg	20 mg
Oxycodone		30 mg
Oxymorphone	1 mg	
Codeine	75 mg	130 mg
Hydrocodone		30 mg
Propoxyphene		60 mg
Buprenorphine	0,4 mg	

Question: *Quelle est la place des autres opioïdes (faibles) : efficacité, sécurité, dosage, effets indésirables, indications ?*

1. Conclusions de l'étude de la littérature à propos de l'efficacité

Le tramadol est efficace dans le traitement symptomatique de la douleur postopératoire et chronique. (NdP Ia).

Le tramadol est efficace dans le traitement symptomatique de la douleur neuropathique à court terme (NdP III) et à moyen terme (NdP III).

En cas d'échec avec le paracétamol ou de l'association du paracétamol et d'un AINS, la codéine en tant qu'adjuvant est efficace dans la douleur aiguë, postopératoire et chronique (NdP Ia).

2. Dosage

- **Directive NHG «Lutte contre la douleur», 2005**
Tramadol: 200 à 400 mg au maximum par jour, augmentation progressive de la dose en raison de nausées au début du traitement.
- **Directive CBO «Traitement de la douleur postopératoire» 2003**
Tramadol: dose maximale de 400 mg/jour.
- **Directive CBO «Polyneuropathie» 2003**
Dans la neuropathie diabétique et les autres polyneuropathies : commencer avec tramadol à raison de 50-100 mg (retard) deux fois par jour, augmenter jusqu'à un maximum de 200 mg deux fois par jour.

3. Effets secondaires

Essentiellement des nausées, de la constipation et de l'hébetude. On peut les prévenir en commençant par des doses faibles que l'on augmente lentement, en fonction de la réaction clinique du patient.

Question: *Autres opioïdes : Le dextropropoxyphène a-t-il encore une place ?*

De l'étude de la littérature, il ressort qu'il n'existe pas de preuves selon lesquelles le dextropropoxyphène présenterait le moindre avantage par rapport aux autres molécules disponibles de la même classe en terme d'efficacité. Par ailleurs, son utilisation est à éviter chez le sujet âgé.

Le jury déconseille l'utilisation du dextropropoxyphène.

Question: Autres opioïdes : Quelle place occupe le tramadol et la tilidine (en gouttes) à effet rapide?

Aucune preuve n'a été trouvée en ce qui concerne l'utilisation des gouttes de tilidine.

Tramadol en gouttes permet d'augmenter la dose de manière progressive et de limiter ainsi les nausées en début de traitement. (Start low, go slow) (NdP IV)

La présentation en gouttes est également utile pour la détermination initiale de la dose, la titration et certaines formes de douleur incidente. (NdP IV)

Il est toutefois regrettable qu'il n'existe aucune uniformité au niveau de la concentration de la solution de tramadol en gouttes. De ce fait, des erreurs peuvent se produire en cas de changement de produit et ces variations sont source de confusion chez le patient. A titre d'exemple, 40 gouttes de tramadol des firmes Meda (Tradonal[®]), Eurogenerics (Tramadol EG[®]) et Sandoz (Tramadol Sandoz[®]) correspondent à 1 mL, alors qu'avec tramadol de Zambon (Dolzam[®]), 1 mL correspond à 20 gouttes.

Question: Autres opioïdes : Quelle est la place de la codéine en tant que monothérapie?

La codéine en monothérapie n'a pas sa place dans le traitement de la douleur. Il n'existe pas de preuves.

Question: Autres opioïdes : Quelle est l'utilité des associations d'analgésiques (par exemple paracétamol-codéine, paracétamol-tramadol) ?

1. Paracétamol-codéine

(voir p. 22)

2. Paracétamol-tramadol

Étant donné que la dose de paracétamol présente dans la composition commercialisée en Belgique n'est que de 325 mg et que tramadol en contient 37,5 mg, alors que toutes les études avec le paracétamol chez l'adulte utilisaient au minimum 500 mg de paracétamol, cette composition vise un effet additif des deux composants.

3. CONCLUSION GÉNÉRALE

La douleur représente un problème important dans notre société. Non seulement pour les patients, mais aussi leurs proches et les soignants. Le traitement médicamenteux de la douleur est source de lourdes dépenses tant pour le patient que pour la société. De telles dépenses ne se justifient que dans le cadre général d'une prise en charge globale de la douleur dans laquelle l'information, de même que l'approche bio-psychosociale, doivent avoir la place qui leur revient.

Au cours de cette réunion de consensus, les composants médicamenteux ont été étudiés et testés.

Le traitement de la douleur aiguë apparaît simple et justifié avec comme produit de référence le paracétamol, administré pendant une période aussi courte que possible. Par ailleurs, toutes les informations diagnostiques et thérapeutiques nécessaires doivent être fournies au patient.

La prévention d'une douleur aiguë prévisible, notamment dans les interventions chirurgicales, reste possible, mais exige des recherches ultérieures.

En revanche, le traitement de la douleur chronique est éminemment complexe et ne peut être envisagé sans faire appel au modèle bio-psychosocial. Dans les questions posées, nous avons formulé des propositions qui tiennent compte des preuves pour l'année 2007. Des recherches ultérieures, tant au niveau diagnostique que thérapeutique, sont nécessaires pour pouvoir aboutir à une politique médicamenteuse dotée d'un fondement scientifique et qui cadre avec la prise en charge globale de la douleur chronique pour le patient et son entourage.

Recommandations

- Le paracétamol **doit**, dans la prise en charge de la douleur chez l'enfant, rester le premier choix.
- De même, dans la prise en charge de la douleur chez l'adulte, nous devons insister sur l'importance, pour les douleurs banales, de privilégier le paracétamol comme premier choix médicamenteux.
- Il convient d'assurer le remboursement du paracétamol de manière rapidement accessible et à un prix qui soit supportable pour l'assurance maladie (à la place du système actuel hybride pour les maladies chroniques...).
- Dans de précédents rapports de consensus, nous avons insisté sur le danger que représente la vente libre des antalgiques (en association ou non). Or, l'appel lancé à la Santé publique pour revoir cette stratégie n'a pas été entendu. Le jury est pourtant d'avis qu'il faut à tout le moins indiquer le danger associé à la vente libre et plaide en faveur d'une restriction des concentrations et de la taille des

conditionnements, tout en incitant les pharmaciens à prendre au sérieux leur rôle de prestataires de soins.