

# Réunion de consensus

22 novembre 2007

**Rapport du jury**  
Texte complet (version longue)

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

### ***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 (CEM)

*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 geriatrie, 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

# Réunion de consensus

22 novembre 2007

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

### Rapport du jury Texte complet (version longue)

**Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité  
Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière des médicaments**

La recherche systématique des données disponibles dans la littérature scientifique (effectuée par Vakgroep huisartsgeneeskunde de l'Universiteit Antwerpen), les textes des experts et d'éventuels exemplaires supplémentaires du rapport du jury peuvent être demandés auprès de Herman Beyers, INAMI, av. de Tervueren, 211 à 1150 Bruxelles (fax 02/739 77 11, e-mail : [consensus@riziv.fgov.be](mailto:consensus@riziv.fgov.be)). Le rapport du jury peut également être consulté sur le site Web de l'INAMI ([www.inami.fgov.be](http://www.inami.fgov.be): "Médicaments et autres ..." – "Statistiques et informations scientifiques" - "Réunions de consensus" : <http://www.inami.fgov.be/drug/fr/statistics-scientific-information/consensus/index.htm> ).

## **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)

# Préface

Le jeudi 22 novembre 2007, l'INAMI a organisé une réunion de consensus sur l'utilisation ciblée des médicaments dans le traitement de la douleur en ambulatoire. Cette réunion de consensus était la dix-huitième du genre.

Voici un extrait de l'avant-propos des textes de la réunion :

*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. 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 \*. 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.

(\* Précisons que dans l'ensemble du texte du présent rapport, lorsque nous parlons de "patient", nous visons les deux sexes).

## 1. Liste des abréviations utilisées

ACV	Accident Cérébro-Vasculaire
AINS	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
EBM	Evidence Based Medicine
EVA	Echelle Visuelle Analogique
FDA	Food and Drug Administration
g	gramme
IC	Intervalle de Confiance
IMAO	Inhibiteurs des Monoamine Oxydases
IMS	Intercontinental Marketing Services
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
mcg	microgramme
mg	milligramme
mL	millilitre
MRS	Maison de Repos et de Soins
n	Nombre de patients
NNH	Number Needed to Harm
NNT	Number Needed to Treat
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PO	Per os
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risk Difference
récepteur NMDA	Récepteur N-méthyl-D-aspartate
RR	Risque Relatif
SMD	Standardised Mean Difference
SNRI	Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (ISRSN)
SR	Systematic Review (Etude Méthodique)
SSRI	Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS)
TCA	antidépresseurs tricycliques
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

## 2. Définitions

### ***Incidence :***<sup>1</sup>

L'incidence est le nombre de nouveaux malades ou de nouvelles maladies dans une population au cours d'une période déterminée (en général, un an). Elle peut être exprimée sous forme d'incidence cumulée ou de taux d'incidence.

L'*incidence cumulée* (synonyme : *le risque*) est la proportion de personnes dans une population qui développe une maladie au cours d'une période déterminée. L'incidence cumulée se calcule en divisant le nombre de nouveaux cas survenus au cours de la période d'étude par le nombre de personnes dans la population n'ayant pas cette maladie au début de cette période d'étude.

Le *taux d'incidence* se calcule en divisant le nombre de nouveaux cas de maladies au cours d'une période déterminée par la « population à risque ». La « population à risque » est déterminée par le nombre total d'unités de temps pendant lesquelles la population étudiée est soumise au risque de développer la maladie, par exemple pour 1.000 années-patient.

### ***Temps de décalage :***

La période pendant laquelle l'effet du traitement persiste après son arrêt.

### ***Prévalence :***<sup>2</sup>

La prévalence est le nombre de maladies ou de malades dans une population à un moment donné. La prévalence est exprimée la plupart du temps sous forme de pourcentage, appelé le *chiffre de prévalence*. C'est le nombre de malades ou de maladies divisé par le nombre total de personnes examinées.

### ***Quality Adjusted Life Years (QALY) :***

Dans ce concept, la qualité de vie liée à la santé en cas de santé parfaite est assimilée à 1 et le décès correspond à la valeur 0. Les années ajustées à la qualité de la vie (Quality Adjusted Life Years, QALY) correspondent donc à la qualité de la vie dans un état donné multiplié par le temps passé dans cet état.

---

<sup>1</sup> Source: van Driel M. Minerva. Glossaire des termes utilisés en Evidence-Based Medicine. 2001

<sup>2</sup> Source: van Driel M. Minerva. Glossaire des termes utilisés en Evidence-Based Medicine. 2001

### 3. Méthodologie de la réunion de consensus

La méthodologie utilisée pour cette conférence suit les recommandations de l'ANAES française (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé<sup>3</sup>).

1. Le **promoteur** est l'INAMI et la conférence est organisée par le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments. Cet organisme décide du choix du sujet et définit les objectifs à atteindre.
2. Le **comité d'organisation** est constitué par l'INAMI à l'initiative du Comité mentionné sous le point 1. Il spécifie les thèmes à aborder et nomme les membres du groupe bibliographie, du groupe d'experts et du jury.
3. Le **groupe bibliographie** a établi un aperçu de la littérature sur base de publications ayant prouvé leur valeur scientifique. Les données de littérature sont analysées en fonction du niveau de preuve, selon les principes de l'*Evidence Based Medecine* (EBM).
4. Les **experts** ont, chacun sur un sujet spécifique, préparé un exposé et l'ont présenté à la conférence le 22 novembre 2007. Un texte de synthèse de celui-ci a été mis à disposition.
5. Le **jury** a participé à la conférence et s'est ensuite concerté pour rédiger les conclusions figurant dans le présent rapport. Ces discussions se sont déroulées dans un esprit très constructif et ont débouché sur une position commune formulée dans le présent texte de consensus. Le but était de faire une synthèse des données scientifiques résumées par le groupe bibliographie et exposée par les experts, et de formuler une réponse aux questions posées initialement.

---

<sup>3</sup> Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé  
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13  
I.S.B.N. :2-910653-45-5



## 4. Niveaux de preuve et degrés de recommandation

### Niveaux de preuve (Levels of evidence<sup>4</sup>)

- 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<sup>5</sup>)

- 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).

---

<sup>4</sup> Source: US Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR)

<sup>5</sup> Source: US Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR)

## 5. Aperçu des questions

Le jury a été invité, après avoir pris connaissance de la bibliographie et après avoir entendu les experts, à formuler une réponse aux questions suivantes:

### question 1

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

### question 2

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

### question 3

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 ?

### question 4

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

### question 5

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

### question 6

Paracétamol et associations chez les enfants et les adultes :

- Quelle est la place du paracétamol : efficacité, sécurité, dosage, effets indésirables, indications ?
- Quelles associations sont-elles efficaces et sûres ?

### question 7

Opioides forts : Alcaloïdes de l'opium et dérivés de synthèse

- Quelle est la place des opioides forts (alcaloïdes de l'opium et dérivés de synthèse) : efficacité, sécurité, dosage, effets indésirables, indications ?
- Les opioides forts ont-ils une place dans le traitement des douleurs neuropathiques ?
- Quelle place pour les présentations transdermiques en dehors des douleurs cancéreuses ?
- Existe-t-il des preuves pour une utilisation séquentielle (rotation des opioides) de différentes molécules ?

### question 8

Autres opioides :

- Quelle est la place des autres opioides (faibles) : efficacité, sécurité, dosage, effets indésirables, indications ?
- Le dextropropoxyphène a-t-il encore une place ?
- Quelle place occupe le tramadol et la tilidine (en gouttes) à effet rapide ?
- Quelle est la place de la codéine en tant que monothérapie ?
- Quelle est l'utilité des associations d'analgésiques (par exemple paracétamol-codéine, paracétamol-tramadol) ?

# I. Introduction

## 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 - voir l'annexe)

« 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 - voir l'annexe)

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'autohypnose ? 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.

La douleur a également des répercussions sur la vie de l'entourage proche du patient. Nous entendons par là non seulement les membres de la famille et les soignants, mais aussi ceux et celles qui sont professionnellement impliqués auprès du patient et qui s'efforcent d'instaurer un traitement optimal contre la douleur, conformément aux droits du patient.

## 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.

La douleur est un phénomène individuel et plurifactoriel qui est influencé par la culture, des antécédents douloureux, les conceptions en matière de santé, l'humeur et les stratégies d'adaptation. La douleur n'est pas un phénomène immédiatement observable et mesurable. Il s'agit davantage d'une expérience comptant des éléments sensoriels et moteurs présentant une relation variable avec les lésions tissulaires.

En 1986, l'International Association for the Study of Pain (IASP) a formulé un consensus sur quelques définitions de la douleur (Merskey 1986). 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".

**Note:** *L'incapacité à communiquer verbalement n'écarte pas la possibilité qu'un individu ressent une douleur et ait besoin d'un traitement analgésique adéquat. La douleur est toujours subjective. Chaque individu apprend l'application du terme grâce à des expériences associées à une douleur au début de son existence. Les biologistes reconnaissent que les stimuli responsables de la douleur sont susceptibles d'endommager les tissus. Dans le même ordre d'idées, la douleur est cette expérience que nous associons à des lésions tissulaires potentielles ou réelles. La douleur est incontestablement une sensation ressentie à un ou plusieurs endroits du corps. Étant toujours désagréable, elle reste dès lors à chaque fois une expérience émotionnelle. Des expériences qui ressemblent à une douleur, mais qui ne sont pas désagréables, par exemple, des picotements, ne doivent pas être qualifiées de douleur. Des expériences anormales désagréables (dysesthésies) peuvent aussi être douloureuses, mais ne le sont pas nécessairement, parce que, subjectivement, elles peuvent ne pas être associées aux qualités sensorielles habituelles de la douleur. De nombreuses personnes rapportent une douleur en l'absence de lésions tissulaires ou de cause pathophysiologique potentielle, généralement pour des raisons psychologiques. D'ordinaire, si l'on prend le rapport subjectif, il n'existe aucun moyen de distinguer leur expérience de celle des lésions tissulaires. Si ces personnes considèrent leur expérience comme douloureuse, elle devrait être acceptée en tant que telle. Cette définition évite de lier la douleur au stimulus. Une activité induite dans le nocicepteur et les voies nociceptives par un stimulus délétère n'est pas une douleur, qui est toujours un état psychologique, même si l'on reconnaît fréquemment que la douleur a le plus souvent une cause physique immédiate.* (Merskey 1994)

L'importance de cette définition réside dans le fait que la notion de douleur ne se limite pas aux seules causes physiques. Lorsqu'un trouble est exprimé en termes de trouble physique, même lorsque ce dernier ne peut pas être mis en évidence, il s'agit malgré tout d'une véritable douleur.

La définition suivante correspond à ce qui précède : "La douleur est ce que dit le patient pour la décrire. La douleur existe à chaque fois qu'une personne affirme qu'elle existe".

Il est un fait que l'impossibilité à communiquer verbalement à propos de la douleur n'exclut pas la possibilité qu'une personne souffre et ait besoin d'un traitement analgésique adapté (ANZCA 2005).

### 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 (ANZCA 2005). Elle disparaît dans une période de guérison prévisible (NHS 2006).

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**" (ANZCA 2005). Il

existe des preuves relatives à des facteurs prédictifs sur le passage de la douleur aiguë à la douleur chronique, mais nous n'en traiterons pas dans le présent rapport.

## 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 (ANZCA 2005).

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 (Veldman 1993 ; Bruehl 1999).

Les douleurs neuropathiques se caractérisent par des modifications somatosensorielles partielles ou totales dans la zone d'innervation correspondant à la pathologie du système nerveux central ou périphérique, ainsi que par la survenue paradoxale d'une douleur et d'une hypersensibilité dans la zone innervée et son environnement (Finnerup 2005). Ces phénomènes sensoriels s'observent dans différentes situations étiologiques et diverses localisations de la lésion nerveuse. Dans la douleur neuropathique, les phénomènes ne peuvent que rarement voire jamais être attribués à un seul mécanisme d'apparition. Le traitement de la douleur neuropathique est malaisé et il n'existe aucun traitement efficace dans toutes les formes de douleur neuropathique (Finnerup 2005).

Les deux formes de douleur peuvent être concomitantes.

La douleur chronique est considérée comme un symptôme ou une complication d'une autre pathologie plutôt qu'un problème médical en soi (NHS 2006). La douleur chronique est de plus en plus considérée comme une affection en soi. Même si cette dernière peut évoluer à partir d'une douleur aiguë, d'un point de vue chimique, il s'agit d'une autre entité dont les récepteurs affichent un seuil de la douleur plus bas (Bruehl 1999). Selon le schéma de Loser, de la nociception, de l'appréciation de la douleur, du vécu de la douleur et du comportement révélateur de la douleur, seul ce dernier subsiste (Bruehl 1999).

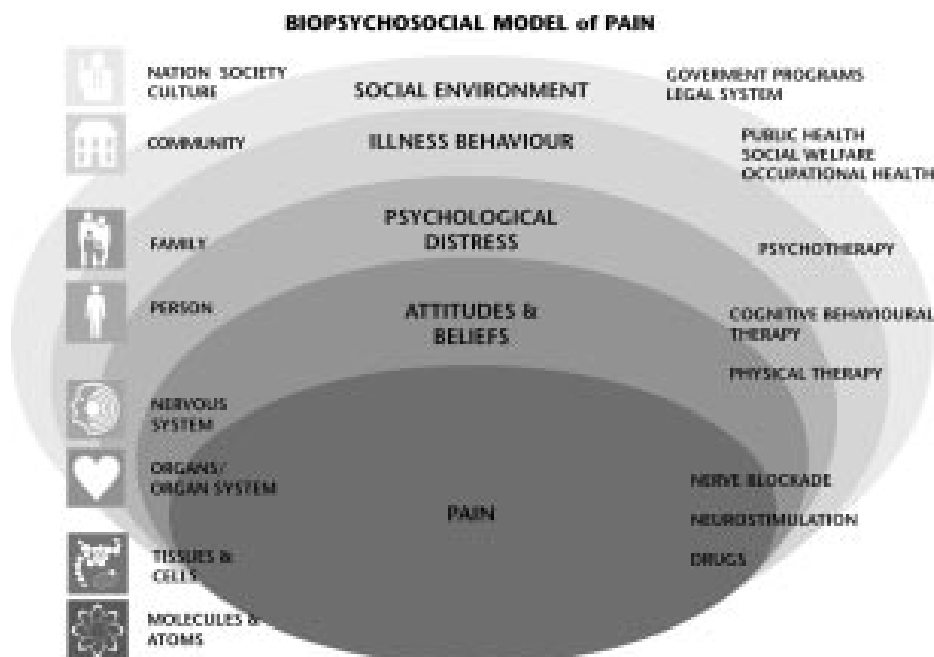
La taxonomie de la douleur chronique de l'"International Association for the Study of Pain" (IASP) recèle une liste de quelque 600 syndromes individuels associés à une douleur chronique. Il est dès lors impossible de fournir un tour d'horizon de la littérature de tous les syndromes cliniques individuels. Pour cette raison, nous avons opté pour une approche plus générale. Vous ne trouverez pas dans le présent rapport d'informations supplémentaires sur les syndromes individuels.

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 (NHS 2006 ; Waddell 1993 ; Engel 1997).

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 (NHS 2006).

**Figure 1** : Modèle psychosocial de la douleur (Waddell 1993)



(Waddell 1993)

La cause de la douleur chronique est essentiellement musculo-squelettique et se manifeste sous la forme de dorsalgies, d'arthrose et de douleurs articulaires multiples. Les maux de tête, les douleurs thoraciques et la douleur neuropathique, la douleur post-traumatique et gynécologique sont d'autres formes de douleur chronique. Dans 5 à 10% des cas, aucun diagnostic sûr ne peut être posé (NHS 2006).

Le retentissement d'une douleur chronique peut être très lourd. La souffrance permanente influence la qualité de la vie et même le fonctionnement normal. En conséquence, la douleur chronique s'accompagne fréquemment de conséquences psychosociales pour le patient et son entourage, avec aussi de fréquentes répercussions socio-économiques.

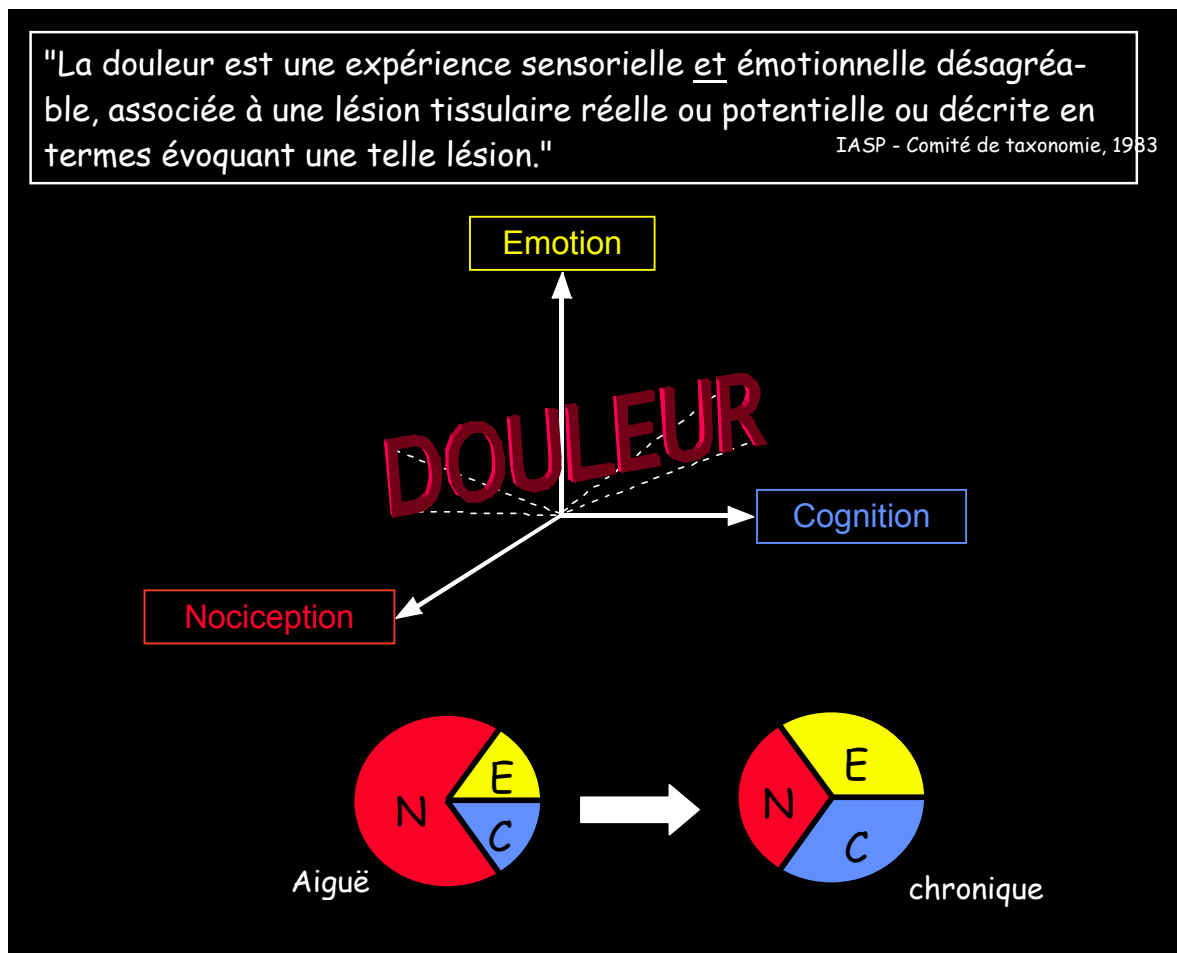
**Tableau 1** : Douleur aiguë et douleur chronique

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

La douleur nociceptive (consécutives à une lésion tissulaire) naît suite à une stimulation mécanique, chimique ou thermique des nocirécepteurs (par exemple, après une chirurgie, un traumatisme ou en association avec des processus dégénératifs comme l'arthrose). La douleur peut durer encore assez longtemps après l'arrêt du processus nociceptif et dans ce cas, d'autres facteurs, notamment psychosociaux, peuvent jouer un rôle.

La douleur neuropathique (due à des lésions nerveuses) survient suite à une lésion ou dysfonction primaire du système nerveux (par exemple, la neuropathie diabétique ou un traumatisme à la moelle épinière). La douleur nociceptive est le plus souvent bien localisée, discontinue et perçante. La douleur neuropathique est plus persistante, comme une brûlure, et paroxystique. Elle peut aussi prendre la forme d'une allodynie (douleur à des stimuli qui ne suscitent normalement aucune douleur), d'une hyperalgie (douleur plus forte qu'escomptée) ou d'une dysesthésie (perceptions anormales désagréables).

Figure 2 (Plaghki 2007)



La douleur neuropathique regroupe une palette hétérogène de syndromes douloureux se caractérisant le plus souvent par une lésion primaire ou un dysfonctionnement du système nerveux sensoriel (IASP 1986). Provisoirement, les mécanismes pathophysiologiques précis sous-jacents de la douleur neuropathique n'ont pas encore été complètement percés à jour. Certaines recherches indiquent que des changements au niveau des schémas de conduction dans les neurones pourraient jouer un rôle important dans la genèse et la persistance des douleurs neuropathiques. Chez des patients souffrant de douleur neuropathique, il est fréquemment malaisé d'identifier la lésion nerveuse initiale parce que la douleur n'apparaît souvent que tardivement, souvent des mois voire des années après la lésion primaire. La douleur neuropathique s'accompagne souvent de modifications sensorielles.

La douleur neuropathique présente le plus souvent un caractère chronique et se distingue de la douleur nociceptive aiguë par le fait qu'il n'existe plus de relation directe entre la lésion initiale et la douleur, alors que c'est le cas dans la douleur aiguë.

Dans la neuropathie diabétique, les mécanismes peuvent coïncider avec ceux d'une névralgie post-herpétique. Pour l'heure, nous ne possédons pas encore de connaissances et d'instruments suffisants pour nous permettre de déterminer quel mécanisme de la douleur est responsable de la souffrance ressentie par le patient. Il n'existe pas suffisamment de traitements pharmacologiques "ciblés" pour instaurer une "mechanism-based therapy" en lieu et place de l'habituelle "symptom-based therapy".

*Douleur sans stimulus.* Une stimulation spontanée de fibres nerveuses peut provoquer une douleur neuropathique spontanée. Après une lésion nerveuse, les nerfs afférents endommagés et non endommagés vont présenter des décharges ectopiques qui sont fonction du nombre de canaux sodiques insensibles à la tétrdotoxine. (NHS 2006)



*Douleur provoquée par un stimulus.* Outre la douleur spontanée, la douleur neuropathique se caractérise aussi par de violentes réactions douloureuses à des stimuli qui ne sont normalement pas ressentis comme douloureux. Ce phénomène est appelé allodynie. Lorsqu'un stimulus habituellement douloureux provoque une douleur extrêmement vive, on parle d'hyperalgésie. L'hyperalgésie peut être subdivisée selon la manière dont la douleur est suscitée : la douleur induite par une pression localisée est appelée hyperalgésie statique ("pressure-evoked") et s'explique par une activité spontanée accrue dans les fibres C. Une douleur déclenchée par un léger effleurement ("brush-evoked") est appelée hyperalgésie mécanique dynamique et s'explique par une activité accrue des fibres A $\beta$ .

Les cellules de Schwann et les cellules gliales contrôlent la fonction neuronale sensorielle (Reynolds 1993 ; Muller 1998). Après une lésion nerveuse, les cellules de Schwann vont arrêter de produire de la myéline et vont générer à sa place des facteurs de croissance qui ont un impact important sur les neurones voisins, qu'ils soient lésés ou intacts. Cette perturbation de l'équilibre entre le neurone et son environnement bouleverse l'excitabilité, la conductivité, la croissance et la survie neuronales. Autant d'effets qui, à leur tour, modifient la fonction sensorielle (Watkins 2003 ; Vissers 2007).

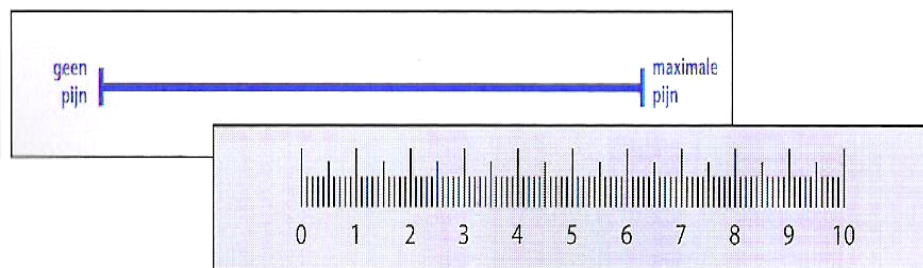
### 3. Mesure de la douleur

Le contrôle de la douleur est ciblé sur la diminution ou la disparition de la douleur. Un bon contrôle de la douleur consiste en une administration du juste remède à une juste fréquence et à une dose suffisamment haute, et dans le cas de la douleur chronique une administration à intervalle fixe (en fonction de la durée d'action). Dans le cas de la douleur aiguë, le remède doit agir rapidement. Dans le cas de la douleur chronique, le remède doit agir assez longtemps. Le résultat nécessite une évaluation à intervalle régulier, afin de pouvoir ajuster la dose ou de changer de médicament à temps. Selon le type de douleur, il est parfois indiqué d'utiliser d'autres médicaments que les analgésiques. C'est la raison pour laquelle il est indispensable d'avoir une mesure de la douleur aussi objective que possible. A fortiori lorsque les patients ne sont plus en mesure de communiquer verbalement. Mais comment peut-on parvenir à une mesure comparative de la douleur ?

Quelques échelles d'évaluation de la douleur :

Celle-ci montre au patient une règle graduée de 0 à 10, 0 correspondant à l'absence de douleur, 10 à la douleur la plus insupportable que le patient puisse imaginer ressentir. Le soignant voit, quant à lui, une règle chiffrée qui permet de quantifier un tant soit peu ce que dit le patient. Elle s'appelle Echelle Visuelle Analogique (EVA).

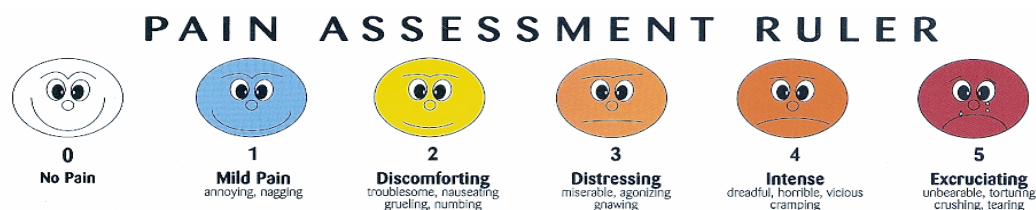
Figure 3



Il est évident que cette règle n'a aucune valeur pour comparer le niveau de douleurs de patients différents, mais est utile pour communiquer avec UN patient, au fil des jours.

On peut aussi utiliser l'échelle des visages :

Figure 4



#### Pain Faces Scale



*Nursing Care of Infants and Children*, ed 3, p. 1070. ©1987 by C.V. Mosby Company. Research reported in Wong D, Baker C. Pain in children: Comparison of assessment scales. *Pediatric Nursing* 14(1):9-17, 1988.

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/>

Un dossier plus complet peut être consulté via le lien suivant :  
<http://www.geocities.com/bpradines/somdouleur.html>  
et sur le site de l'AFRAMECO : <http://www.aframeco.be>

#### 4. Prix des analgésiques (données INAMI, IMS, Pharmanet)

En 2006, les dépenses de l'assurance obligatoire pour les soins médicaux et les spécialités pharmaceutiques se sont élevées à 2.164.657.313,88 euro, dont 369.664.833,14 euros (soit 17,08%) pour des médicaments relatifs au système nerveux, dont font partie les analgésiques.

En 2006, l'assurance obligatoire a déboursé 55.486.732,09 euros pour les analgésiques, ce qui représente 2,56% des dépenses totales.

**Tableau 2:** Aperçu des spécialités retenues

Principe actif	Remboursable
Morphine	Oui
hydromorphone	Oui
dihydrocodéine	Oui
Péthidine	Oui
Fentanyl	Oui
Piritramide	Oui
dextropropoxyphène	Oui
Dextropropoxyphène en association	Non
Pentazocine	Oui
buprénorphine	Oui
Tilidine	Oui
Tramadol	Oui
tramadol en association	Oui
Diflunisal	Non
Métamizol	Non
Paracétamol	Non
paracétamol – en association	Non
Néfopam	Oui
Méthadone	Oui

Ces chiffres ne fournissent toutefois pas un tableau complet des dépenses pour les analgésiques en Belgique. En effet, en 2006, le paracétamol n'était pas remboursé (uniquement en solution pour perfusion). Depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2007, certaines spécialités à base de paracétamol et de paracétamol-codéine sont remboursées pour les patients souffrant de douleur chronique.

Sur la base des données de l'IMS, en Belgique, les dépenses totales pour les principes actifs repris dans le tableau 2 s'élèvent à 175.808.643 euros, dont 96,5 millions euros uniquement pour le paracétamol.

Le tableau 3 montre une comparaison entre les dépenses dans l'IMS (sur la base du prix de vente public) et les données Pharmanet (dans ce cas, il s'agit de données brutes, autrement dit la somme des dépenses de l'assurance obligatoire et de la part payée personnellement par les bénéficiaires). Il ressort de ce tableau qu'en moyenne, les dépenses Pharmanet représentent environ 80% des dépenses IMS, à l'exception du paracétamol pour lequel les dépenses Pharmanet sont 5.000 fois inférieures.

**Tableau 3:** Comparaison entre les dépenses IMS et Pharmanet pour 2006

Principe actif	IMS	Pharmanet
Buprénorphine	7.750.368	6.834.229
Dextropropoxyphène	1.499.945	697.552
Diflunisal	3.623	0
Dihydrocodeïne	151.782	140.525
Fentanyl	21.749.718	20.397.119
Hydromorphone	1.715.501	1.519.580
Métamizol sodium	237.909	0
Méthadone	52.410	31.757
Morphine	2.438.003	2.086.081
Néfopam	22.544	0
Paracétamol	96.552.939	18.401
Pentazocine	233.576	208.701
Péthidine	67.819	53.982
Piritramide	115.096	94.588
Tilidine	10.044.839	9.515.043
Tramadol	33.172.571	30.854.368

Sur la base de données ultérieures, il apparaît que la consommation des cinq dernières années a augmenté de 28,07% et les dépenses de 19,19%. Ce qui est frappant, c'est qu'entre 2002 et 2005, la hausse des dépenses a diminué, qu'entre 2002 et 2003, il était encore question d'une hausse de 12,68% et qu'en 2006, on avait même observé une légère diminution des dépenses. En revanche, la consommation augmente annuellement d'environ 6,3%.

Autre tendance marquante: l'augmentation de la part personnelle du patient. En 2002, pour chaque euro déboursé par le patient, l'assurance obligatoire en payait 3,5. En 2006, ce rapport a diminué pour passer à 2,78 euros pour chaque euro déboursé par les patients.

# II. Conclusions

Le jury, réuni le 22 novembre 2007 en réunion de consensus, s'est concerté après avoir étudié la revue de la littérature et écouté les exposés des experts et est arrivé aux conclusions suivantes :

## Question 1

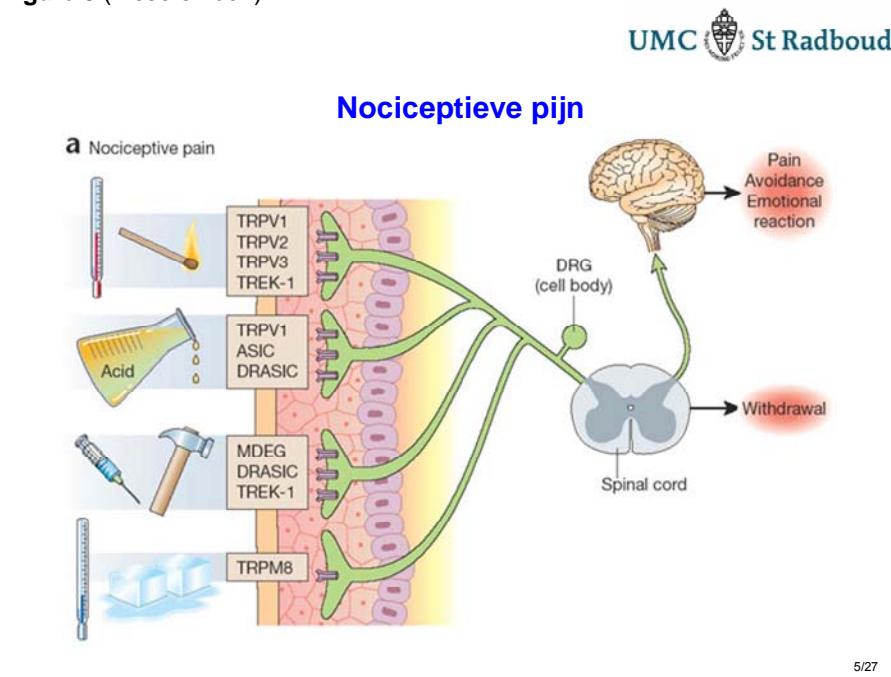
Les résultats des études qui concernent un certain type de douleur nociceptive peuvent-ils être extrapolés aux autres types de douleur nociceptive ?

Réponse: Oui, mais

Le jury ne dispose pas de données attestant que l'extrapolation n'est pas possible. D'autre part, les éléments dont dispose le jury ne suffisent pas pour se prononcer de manière définitive sur la question.

Dans le cas d'une douleur purement nociceptive, l'extrapolation est probable mais en pratique la douleur est rarement purement nociceptive (voir introduction).

Figure 5 (Visser 2007)



## Question 2

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

**Réponse:** Non

Compte tenu de l'étiologie potentiellement très diverse de la douleur neuropathique, il n'est pas possible d'instaurer un traitement standard. Le traitement doit se fonder sur un work-out complet du patient et suivre un algorithme strict. Une évaluation régulière est indispensable, celle-ci prend en considération un titrage lent du médicament et laisse une marge temporelle suffisante avant de décider de modifier la thérapie ou de passer à une association de plusieurs médicaments.

Dans ce contexte, il nous semble opportun de rappeler et de commenter une nouvelle fois les causes de la douleur neuropathique (voir aussi la définition et la physiopathologie dans l'Introduction).

La douleur neuropathique est consécutive à des anomalies neurologiques du système nerveux périphérique et du système nerveux central. La douleur neuropathique se caractérise par son apparition spontanée et une appréciation anormale du mal, se traduisant le plus souvent par une hypersensibilité aux stimuli extérieurs. Dans un certain nombre de cas, on peut mettre en évidence des modifications importantes du système afférent nociceptif.

Même pour les chercheurs ayant accès aux appareils de diagnostic les plus perfectionnés, l'examen des mécanismes de la douleur chez chaque patient reste relativement primitif. Pour cette raison, il est fréquemment malaisé d'identifier et de définir les mécanismes à l'origine de la douleur neuropathique.

**Tableau 4:** Causes de la douleur neuropathique (Vissers 2007)

Système nerveux périphérique	Neuropathie induite Section d'un nerf, y compris chirurgicale Amputation et douleur fantôme Névrome
Autres mononeuropathies	Neuropathie diabétique Neurilémome malin ou invasion du plexus Irradiation d'un nerf ou du plexus Affection du tissu conjonctif
Polyneuropathies	Diabétique Induite par l'alcool Nutritionnelle Infectieuse (VIH) Chimique (chimiothérapie) Idiopathique/génétique
Ganglion/Ganglion dorsal	Névralgie postherpétique ou du trijumeau Pathologies des disques intervertébraux Arachnoïdite Compression tumorale Avulsion radiculaire Chirurgie (Rhizotomie)
Déficiences sensorielles centrales	Infectieuse Chimique Accident ischémique

L'étude et le traitement de la douleur neuropathique sont malaisés parce que :

1. Il n'existe pas toujours de dommages manifestes et démontrables du système nerveux;
2. Les syndromes douloureux possèdent des mécanismes communs (par exemple, le récepteur NMDA);
3. Les syndromes douloureux ne réagissent pas toujours à un traitement analgésique standard;
4. Il n'existe pas de test pathognomique pour la douleur neuropathique.

Souvent, dans le diagnostic de la douleur neuropathique, on s'efforce de suivre une approche systématique appelée pierres angulaires du work-out spécifique aux fins du diagnostic de la douleur neuropathique. Le tableau 5 illustre cette approche par un exemple.

**Tableau 5** : Pierres angulaires du work-out diagnostique (adapté de Hansson 2001)

<b><i>Examen diagnostique primaire</i></b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Antécédents médicaux</li><li>- Screening des questionnaires</li><li>- Dessin de la douleur</li><li>- Examen neurologique fouillé</li><li>- Examen ciblé des fonctions somatosensorielles</li></ul>
<b><i>Examen approfondi</i></b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Tests neurophysiologiques</li><li>- Electroneurographie</li><li>- Electromyographie</li><li>- Potentiels évoqués</li><li>- Examens sensoriels quantitatifs</li><li>- Thermographie</li><li>- Blocages nerveux diagnostiques</li><li>- Blocages nerveux sous anesthésie locale contrôlés avec placebo dans des cas bien sélectionnés</li><li>- Imagerie du système nerveux central</li></ul>

#### **Examens cliniques dans la douleur neuropathique (Crucchi 2004 ; Vissers 2007)**

La "European Federation of Neurological Societies" (EFNS) a publié une étude méthodique (Crucchi 2004) portant sur l'évaluation de la douleur neuropathique. En dépit du fait qu'aucun examen neurologique n'a été validé, elle reste envers et contre tout un maillon indispensable dans l'évaluation des patients souffrant de douleur neuropathique. Il convient d'être attentif à la localisation des signes moteurs, sensoriels et autonomes. Il existe une batterie de tests simples qui permettent d'évaluer la douleur dynamique (coton-tige) et la douleur statique (piqûre d'épingle). Pour tester la sensibilité au froid et à la chaleur, on peut utiliser des bigoudis chauffants, tandis que le diapason permet d'évaluer la sensibilité aux vibrations.

Dans des centres spécialisés, on peut avoir recours à des techniques de pointe du type "Quantitative sensory testing" (QST). Ce test consiste à appliquer au niveau de la peau des stimuli d'intensité croissante et décroissante et de mesurer la réaction du patient à la douleur. On compare ensuite les résultats de ces examens à ceux de bases de données très étendues. Ce test est essentiellement appliqué dans l'examen clinique pour évaluer l'efficacité d'un traitement.

Les examens électrodiagnostiques tels que les études de la conduction nerveuse et les potentiels évoqués somatosensoriels peuvent être utiles pour mettre en évidence les dommages aux voies nerveuses sensorielles périphériques ou centrales.

Les potentiels évoqués au laser sont les tests neurophysiologiques les plus simples à effectuer et les plus fiables pour mesurer le fonctionnement des voies nociceptives.

L'imagerie neurologique fonctionnelle – comme la tomographie avec émission de positrons (PET) – et l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (fMRI) sont régulièrement utilisées dans les protocoles d'examen pour mettre en évidence l'influence d'une douleur induite de manière expérimentale sur le cerveau. Il existe des preuves selon lesquelles une douleur neuropathique spontanée chronique est associée à une baisse d'activité dans le thalamus contralatéral, alors que la douleur neuropathique



provoquée s'accompagne d'une hausse de l'activité dans les régions thalamiques, insulaires et somatosensorielles.

Ces méthodes d'examen de pointe ne sont pour l'instant pas encore disponibles partout. Certains éléments indiquent que les résultats de ces examens fourniraient une meilleure indication de la douleur dont souffre le patient. Les résultats d'études futures devront préciser le rôle exact de ces méthodes d'examen.

La question-clé d'un tel algorithme est celle-ci : "Les résultats d'un examen clinique effectué chez des patients présentant, par exemple, une neuropathie diabétique, peuvent-ils être extrapolés aux autres types de douleur neuropathique ?".

La réponse lapidaire à cette question est "Non". Le verdict ressort clairement dans le tableau représentant les "numbers needed to treat" (NNT) pour obtenir chez un seul patient une atténuation de la douleur d'au moins 50%. A titre d'exemple, il faut traiter 3,1 patients souffrant de douleur neuropathique, constituant un groupe de patients hétérogène, alors que pour la douleur centrale, le NNT est de 4,0. Dans la douleur périphérique et la polyneuropathie, les chiffres sont respectivement de 2,3 et 2,1, mais cette classe de produits a été insuffisamment étudiée dans la névralgie du trijumeau et les syndromes douloureux neuropathiques de type mixte.

La plupart des études portant sur l'efficacité des traitements pharmacologiques ont été effectuées sur une population de patients bien circonscrite. Les affections les plus fréquemment étudiées sont la polyneuropathie diabétique et la névralgie postherpétique. Il s'agit naturellement de deux syndromes douloureux dont la composante neuropathique semble évidente. De plus, leur diagnostic est rapide. Toutefois, si nous intéressons à une autre forme de douleur neuropathique fréquente, la douleur radiculaire lombo-sacrée, le tableau clinique n'est pas aussi univoque. Le patient consulte pour une lombalgie basse avec irradiation dans la jambe. L'origine de ce type de douleur peut être une hernie discale, un rétrécissement du trou intervertébral ou une inflammation de la racine nerveuse. Souvent, cette cause s'accompagne d'une douleur dégénérative. En conséquence, il est nettement plus malaisé d'identifier précisément la composante neuropathique de cette dorsalgie et a fortiori d'évaluer l'effet du traitement médicamenteux sur cette douleur.

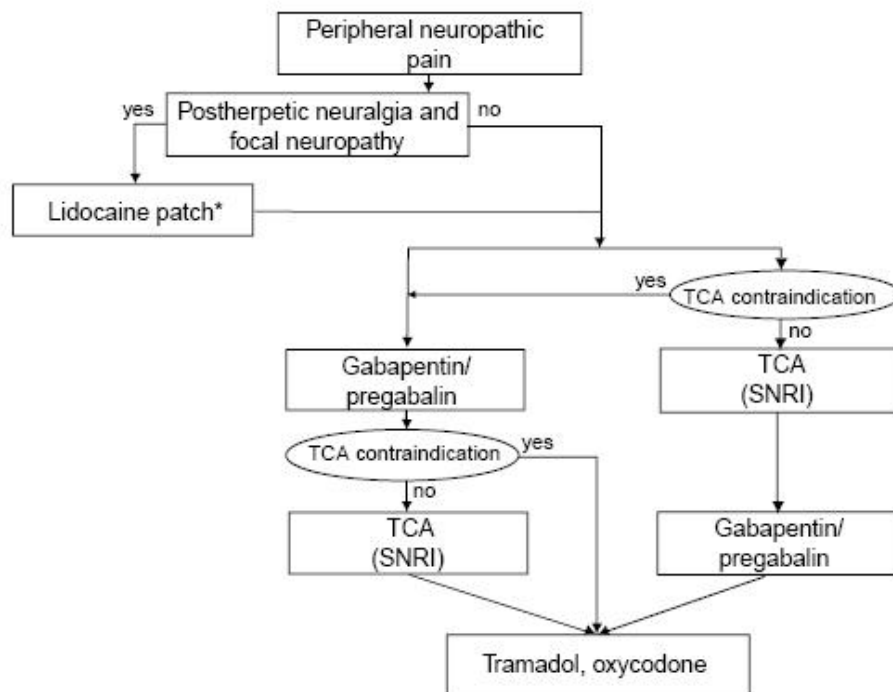
De la même manière qu'il est difficile dans le cadre de l'examen clinique d'évaluer l'efficacité des médicaments, dans la pratique quotidienne, il est malaisé d'apprécier l'efficacité des produits prescrits. Dans l'exemple précité, mais également dans d'autres formes de douleur de type mixte, avec une composante nociceptive et neuropathique, les traitements standards de la douleur neuropathique tels que décrits dans l'algorithme doivent être complétés par des médicaments ayant un autre mécanisme d'action.

## Conclusions

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.

Nous espérons que les expérimentations animales, la recherche de base et la poursuite des recherches cliniques aboutiront rapidement à la mise au point de traitements de type "mechanism-based".

**Figure 6** : traitement pharmacologique (Finnerup 2005)



### Question 3

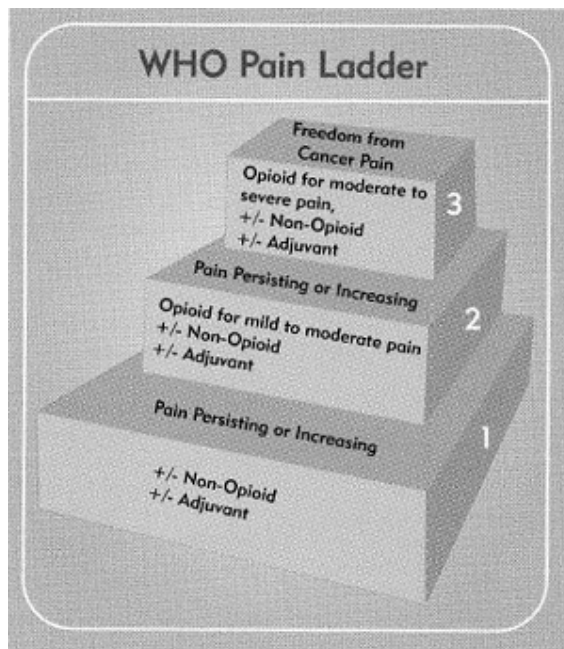
Quelle est la pertinence clinique de l'échelle des antalgiques et des autres stratégies de traitement dans l'approche de la douleur aiguë et chronique?

## 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.

Figure 7: L'échelle des antalgiques (WHO 1986)



**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.

Afin d'optimiser l'efficacité de cette politique antalgique par paliers, l'OMS formule les recommandations suivantes :

- Administrer de préférence l'antalgique per os, même si la biodisponibilité per os est inférieure par rapport à un autre mode d'administration. En cas de problème, passer à une administration parentérale.
- Administrer l'antalgique à heures fixes pour prévenir la réapparition de la douleur (en cas de douleur chronique) et obtenir une analgésie plus stable.
- Pour un palier donné, utiliser l'antalgique à une dose optimale avant de passer au palier suivant.
- Ne pas négliger les détails pouvant améliorer le confort du patient.

Sur base de la pratique clinique, nous pouvons également 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.

"De nombreux essais ont été réalisés (en matière de douleur chirurgicale) et ont montré que l'analgésie préventive a pour résultat une douleur réduite, une diminution des besoins en analgésiques, une amélioration de la morbidité et une réduction du séjour en hôpital. Toutefois, la variabilité au niveau de l'agent utilisé, du timing et du mode d'administration, de même que des différences dans le type de "lésion", rendent difficile la comparaison entre eux des essais qui étudient l'efficacité de ce principe d'analgésie préventive. Plusieurs problèmes se sont notamment posés au niveau de la conception de ces études, de sorte qu'il s'est avéré difficile de tirer des conclusions définitives à propos des résultats.

La plupart des études se sont concentrées sur l'effet de l'analgésie préventive sur la réduction de la douleur au début de la période postopératoire. Cela étant, l'analgésie préventive peut aussi être importante dans la réduction de l'incidence de la douleur chronique. L'activation neurale périphérique, associée à des changements neuroplastiques centraux, peut en effet être en relation avec l'intensité de la douleur aiguë. D'aucuns ont ainsi formulé l'hypothèse selon laquelle de tels changements chez certains patients peuvent perdurer et évoluer en douleur chronique. Par exemple, de nombreuses études ont démontré que la douleur postopératoire chronique constitue une séquelle importante des procédures chirurgicales, y compris l'hernioplastie inguinale, l'amputation des extrémités, la cholécystectomie, la chirurgie pulmonaire, la chirurgie cardiaque et la mastectomie qui représentent les opérations les plus étudiées. Les facteurs prédictifs de l'évolution de la douleur (postopératoire) chronique

comprennent : *une douleur préopératoire modérée à sévère, une intervention associée à un risque de dommages nerveux et l'intensité de la douleur (postopératoire) aiguë précoce*. Par la suite, certains ont formulé l'hypothèse selon laquelle l'analgésie préventive peut réduire le risque de douleur postopératoire aiguë et partant, le risque d'évolution vers la chronicité. Malheureusement, les données disponibles d'études cliniques avec différents types d'analgésie préventive ont été dans une large mesure négatives en ce qui concerne la démonstration d'un effet quelconque sur le traitement analgésique "prélésion" par rapport au traitement "postlésion", tant en ce qui concerne la douleur aiguë que le risque de douleur chronique. Par ailleurs, les études font défaut pour permettre d'étudier le potentiel de soulagement effectif de la douleur postopératoire dépendante de l'activité pour réduire le risque d'évolution de la douleur postopératoire vers la chronicité. Dans ce contexte, des études portant sur des techniques multimodales plus pointues ayant un effet sur plusieurs sites de la voie nociceptive de la périphérie vers le cortex se justifient". (Hans 2007) (Niveau de preuve IV)

## Question 4

**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). (Hans 2007)

### 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). (Hans 2007)

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 (Niveau de preuve 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. (Niveau de preuve Ia).
- Le maximum de preuves existe pour l'amitriptyline.
- Les SSRI sont moins efficaces que les TCA. (Niveau de preuve 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). (Niveau de preuve 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. (Niveau de preuve 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. (Niveau de preuve Ib).

Les antiépileptiques sont efficaces dans le traitement de la douleur neuropathique chronique. (Niveau de preuve Ia – cf fig. 6)

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. (Niveau de preuve 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. (Niveau de preuve 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. (Niveau de preuve 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. (Niveau de preuve Ia).
- La gabapentine est également efficace dans le traitement des douleurs fantômes. (Niveau de preuve Ia).

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

La **fénytoïne** est efficace pour le traitement de la neuropathie diabétique. (Niveau de preuve 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. (Niveau de preuve 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. (Niveau de preuve 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 (Niveau de preuve Ib) et de 2,1 dans la névralgie du trijumeau. (Niveau de preuve 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. (Niveau de recommandation A). Le jury fait observer que les preuves relatives aux antiépileptiques sont très disparates et plutôt limitées.

### 3. Autres

**La lidocaïne à usage topique (pas encore disponible en Belgique sous forme de timbre à la lidocaïne)**

Dans une seule étude méthodique, on a observé un effet plus probant de la lidocaïne par rapport au placebo dans la névralgie postherpétique. Une autre étude méthodique fournit des preuves insuffisantes relatives à son utilisation dans la névralgie postherpétique.

Le traitement topique avec des anesthésiques locaux, notamment la lidocaïne, est recommandé dans la douleur neuropathique périphérique localisée. (Niveau de preuve IV) (Vissers 2007)

**La crème capsaïcine**

La crème capsaïcine n'est pas efficace et pourrait même exacerber la douleur dans la polyneuropathie associée au VIH (Niveau de preuve III).

Une seule étude méthodique de deux RCT met en évidence un avantage de la crème capsaïcine par rapport au placebo. Une autre étude méthodique ne montre aucun effet après 6 mois.

En ce qui concerne l'utilisation des **salicylates à usage topique** dans la douleur aiguë et chronique, aucune conclusion fiable ne peut être tirée sur la base de la littérature. Les études sont hétérogènes, de petite envergure et d'une qualité moins bonne à médiocre.

A propos des **antagonistes du NMDA**: dextrométhorfan, riluzol et memantine. Ces substances n'ont été étudiées que dans des études de faible envergure et n'ont qu'un effet minime sur la douleur neuropathique. A doses élevées, dextrométhorfan exerce toutefois un effet sur la neuropathie diabétique douloureuse (NNT=2,5 (95% IC: 1,6 à 5,4)), mais pas sur la névralgie postherpétique.

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

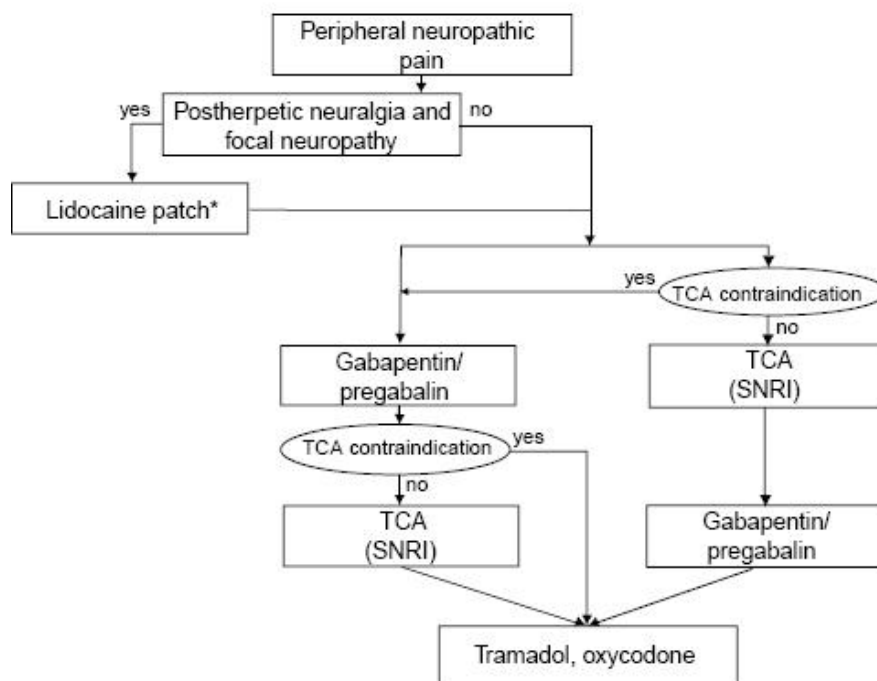
#### 4. Conclusion générale

Les TCA, surtout l'amitriptyline, restent le premier choix dans le traitement de la douleur neuropathique, surtout si l'on fait également intervenir l'élément coût.

Les antiépileptiques constituent une alternative aux TCA en cas de contre-indication à leur utilisation (Niveau de recommandation A). Le jury fait observer que les preuves relatives aux antiépileptiques sont très disparates et plutôt limitées.

La place des produits topiques reste peu claire.

Stratégie thérapeutique éventuelle, suivant l'algorithme selon Finnerup et al.:



Finnerup 2005



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

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

## Question 5

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 (Smalbrugge 2007). Il existe cependant beaucoup de revues de littérature (Gloth 2001), mais sans données factuelles. La méthode en est souvent imprécise.

Pour traiter correctement la douleur, il faut l'avoir évaluée, si possible quantifiée. Ce n'est pas une tâche aisée car si certains patients semblent exagérer les plaintes, beaucoup ont tendance à les minimiser par peur de la morphine (mort fine) ou par peur de ne plus être conscient. Les soignants, quant à eux, ne sont pas toujours attentifs au réel niveau de douleur, par manque d'écoute, par déni, par peur des opiacés, etc.

Il faut évaluer la douleur **avant** de commencer un traitement pour la soulager et la réévaluer constamment pour adapter ce traitement. Insister auprès du patient pour qu'il tente d'exprimer réellement ce qu'il sent demande attention et temps.

De multiples échelles ont vu le jour pour nous aider dans cette tâche et les plus simples sont parfois les plus utiles. (Voir exemples : mesure de la douleur)

La situation se complique encore si l'on est en face de patients qui présentent des difficultés de communication ou sont déments. Dans ce cas, la multidisciplinarité des intervenants a une dimension essentielle : le médecin voit le patient 15 à 30 minutes, alors que les autres soignants le côtoient, le touchent, l'observent pendant de beaucoup plus longues périodes. Il faut donc les sensibiliser, les motiver, à relater ce qu'ils voient, entendent, dans le dossier du patient : cris, gémissements, position antalgique, Quand il s'agit de soins à domicile, les membres de la famille ont un rôle tout aussi important à jouer. Il faut les y aider, leur donner les explications nécessaires.

Ici aussi, des aides existent et peuvent être proposées. La plus simple est une liste de mots à montrer du doigt ou à répéter : « aucune douleur, légère, moyenne, forte, très forte » pour définir ce qui caractérise « ma » douleur.

(voir annexe: mesure de la douleur)

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.

Le **débit cardiaque** diminue de 20%, de sorte que la concentration maximale du médicament s'élève. Un phénomène qui justifie une dose inférieure à l'entame du traitement et une augmentation de la posologie plus lente que normalement.

La **fonction hépatique** subit également des changements. Le flux sanguin baisse de 25 à 40%. La clairance hépatique des médicaments, également des opioïdes, s'en trouve donc ralentie. Avec pour conséquence une élévation du taux sanguin de médicaments, surtout en cas d'administration répétée ou continue.

La **fonction rénale** diminue, même si avec l'âge l'urée et la créatinine restent encore dans les limites de la normale. La fonction rénale diminue de 30 à 50% et provoque ici aussi une diminution de la clairance des médicaments, également des opioïdes.

Chez les seniors, la **liaison protéinique**, notamment avec l'albumine, diminue. En cas de traitement avec une liaison protéinique élevée, il existe un risque d'avoir une fraction libre plus active. Avec la clé, une diminution des besoins en certains médicaments.

**Pharmacodynamique.** En ce qui concerne la réaction individuelle aux médicaments, il apparaît que la sensibilité cérébrale aux opioïdes augmente de 50% chez de nombreuses personnes âgées. Pour une raison qui n'a pas encore été élucidée, peut-être ce phénomène est-il dû au fait que de nombreux seniors présentent plus fréquemment une déshydratation et que la morphine est une molécule hydrophile.

Nous pouvons donc conclure que chez le sujet âgé, un faible taux d'albumine, une déshydratation et une fonction rénale affaiblie, associés à l'administration d'AINS, peuvent être responsables d'une accumulation de médicaments. Avec à la clé, du délire, de la confusion et d'autres effets graves.

Différents facteurs peuvent avoir un impact sur les fluctuations de la douleur, notamment la solitude, l'isolement social, l'impuissance, le stress aigu, l'angoisse aiguë, un environnement inadapté, la démence et la dépression, les troubles de la personnalité et les perturbations organiques.

Quels sont les effets de l'âge sur la douleur ?

Chez le sujet âgé, la perception de la douleur est influencée par des modifications à la fois morphologiques, électrophysiologiques, neurochimiques et fonctionnelles au niveau de la nociception. Par ailleurs, des facteurs sociaux et psychologiques interviennent également. On observe des changements au niveau de l'ouïe, de la vue et du toucher, des fonctions qui déclinent petit à petit, de même aussi que la sensibilité du système de la douleur. En d'autres termes, le sujet âgé présente un seuil de la douleur plus élevé et une tolérance accrue à la douleur. Cela étant, on ne dispose pas encore de preuves expérimentales relatives à une modification de la nociception. Il n'est plus possible de distinguer entre eux les stimuli néfastes au-dessus du seuil de la douleur.

L'âge influence également le vécu de la douleur et le comportement révélateur de celle-ci. Les nombreux antécédents du patient en termes de vécu et d'apprentissage, les processus de vieillissement corporel, les changements du système moteur (motricité ralentie et limitée) de même que les processus pathologiques qui affectent tout le corps font que la perception de la douleur et le comportement révélateur de celle-ci changent et l'influencent.

## 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. La prudence est de rigueur en cas d'insuffisance hépatique et rénale chez les alcooliques. En cas de traitement au long cours et de prise d'anticoagulants oraux, un contrôle strict de l'INR s'impose. Les effets indésirables, sous la forme de lésions hépatiques, augmentent en cas de maladie hépatique existante et de jeûne prolongé. L'association avec la codéine présente l'inconvénient d'une constipation chronique chez les patients déjà déshydratés et constipés. Il existe aussi une interaction avec l'alcool, les inhibiteurs centraux et les IMAO, avec un risque de syndrome sérotoninergique.

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

## AINS

L'utilisation des AINS ne faisait pas partie de l'étude de la littérature pour cette réunion de consensus parce qu'elle a déjà fait l'objet d'une précédente réunion de consensus.

L'acide acétylsalicylique, qui est lui aussi un AINS, n'est pas plus efficace que le paracétamol en termes d'action antalgique et antipyrétique, et est associé à un risque accru d'effets indésirables. Il n'a donc pas été sélectionné par le "formulaire MRS".

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.

Avec chaque année d'âge en plus, le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux est de 4% plus élevé et chez les sujets de plus de 80 ans, le risque de complications gastro-intestinales est environ dix fois plus élevé que chez les moins de 50 ans. Une comorbidité grave, des antécédents d'ulcère, la prise concomitante de corticostéroïdes, de coumarines, d'acide acétylsalicylique et de SSRI augmentent le risque.

Il ressort d'études épidémiologiques que diclofenac et ibuprofène présentent un profil légèrement plus sûr en ce qui concerne l'apparition d'hémorragies gastro-intestinales graves. Bien que rare, l'hépatotoxicité fatale serait un peu plus fréquente avec le diclofenac qu'avec l'ibuprofène.

Dans l'attente de davantage de clarté, le "Formulaire MRS" propose l'ibuprofène comme premier choix si l'on opte pour un AINS. Les effets indésirables importants, surtout chez les seniors, sont l'insuffisance cardiaque, l'apparition d'une hypertension et les troubles rénaux.

## **AINS COX-2 sélectifs**

Les COXIB's ne sont pas repris dans le "formulaire MRS". S'agissant des AINS en général et des AINS COX-2 sélectifs en particulier, les études cliniques et les recherches d'observation mettent en évidence un risque accru d'incidents cardiovasculaires. C'est pour cette raison que Rofecoxib a été retiré de la vente dans le monde entier, tandis que valdecoxib fait provisoirement l'objet d'un retrait dans l'Union européenne et les États-Unis.

## **Analgésiques narcotiques**

### Codéine, dihydrocodéine

La codéine est considérée par l'OMS comme l' "opioïde faible" standard. En soi, il ne s'agit pas d'un analgésique. Pour produire l'analgésie, la codéine est métabolisée par le foie qui en fait son métabolite actif, la morphine. En raison d'une carence en cytochrome P450, environ 10% des sujets de race blanche ne sont pas capables de métaboliser la codéine et, de ce fait, ne bénéficient d'aucun effet analgésique de celle-ci. La codéine est un analgésique faible si elle est utilisée seule (NNT pour 30 mg = 16,7), mais elle induit une amélioration significative de l'effet analgésique des non-opioïdes, comme le paracétamol. 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 kilo. En cas d'insuffisance rénale, la posologie est réduite de moitié.

### Buprénorphine

Existe en comprimés oromucosaux et en forme transdermique. En l'absence d'une expérience chez le sujet âgé, la littérature est pauvre en informations. 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.

Une dose trop élevée d'opioïde peut provoquer de la douleur. Le patient ressent une douleur généralisée sous la forme d'une allodynie, sans pouvoir y trouver directement une explication. Il aura tendance à apprécier erronément cette douleur et à accroître encore la dose de médication.

Figure 8 (Vanduynhoven 2007)

### Potentiële mechanismen van morfine neurotoxiciteit

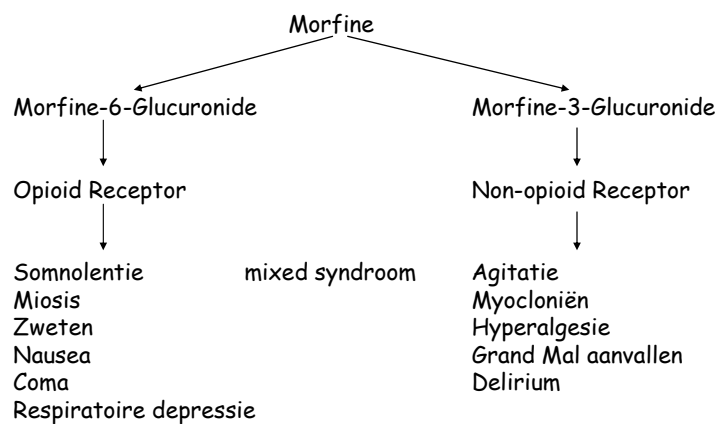
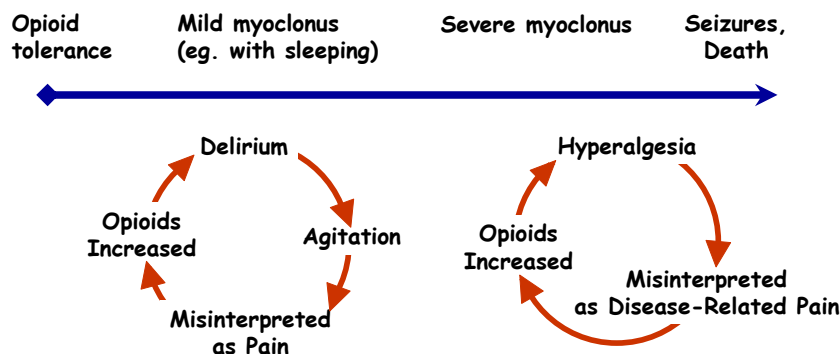


Figure 9 (Vanduynhoven 2007)

### Spectrum of Opioid-Induced Neurotoxicity



## Oxycodone

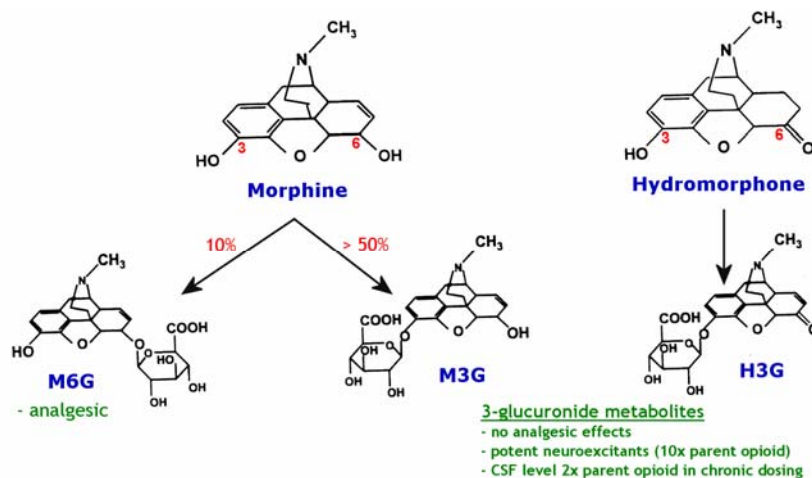
L'oxycodone est un puissant opioïde semi-synthétique qui agit sur les récepteurs mu et kappa. Sa structure est apparentée à celle de la morphine, mais il possède une meilleure biodisponibilité orale (60%). Il ne pose pas de problème d'accumulation des métabolites actifs en cas de pathologie rénale et 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. L'hydromorphone est une solution de rechange à la morphine utilisable chez les seniors souffrant d'une pathologie rénale. Cela étant, 10% de la molécule sont transformés en hydromorphone-3-glucuronide, ce qui provoque une neurotoxicité. La prudence reste donc de rigueur si des doses élevées sont nécessaires lorsque l'on se trouve en présence d'une pathologie rénale.

Figure 10 (Vanduynhoven 2007)



## Fentanyl

Les timbres 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 timbres 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, mais elle ne change pas avec l'âge. 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

La méthadone n'a pas de métabolites actifs et peut donc être utile en cas de pathologie rénale. Elle peut également présenter une utilité dans la douleur neuropathique en raison de son action sur le récepteur N-méthyl-D-aspartate. Cela étant, 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. Les schémas d'administration ne peuvent pas être utilisés et un titrage individuel est nécessaire. Il n'y a pas d'expérience d'utilisation de la méthadone chez les seniors.

## **Question 6**

**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 ?**

### **6.1. Le paracétamol**

#### **6.1.1. Action**

Le paracétamol a un effet analgésique et antipyrétique comparable à celui de l'acide acétylsalicylique. Par voie orale, il est rapidement et entièrement absorbé dans l'intestin grêle. Après 30 à 60 minutes un pic de concentration plasmatique est atteint. La demi-vie plasmatique est de 1,5 à 3 heures, mais plus prolongée chez les nouveau-nés et jeunes enfants.

#### **6.1.2. Métabolisation**

Le paracétamol est principalement conjugué dans le foie et éliminé dans l'urine. Sous conditions normales, seule une fraction est transformée en un métabolite toxique dans le foie. Ce métabolite toxique est immédiatement rendu inoffensif par la conjugaison directe avec le glutathion. En cas de surdosage (dans des conditions exceptionnelles possible à des doses thérapeutiques) ou de déficit en glutathion, une nécrose hépatique peut se manifester.

#### **6.1.3. Efficacité**

Le paracétamol est un analgésique efficace. Une méta-analyse (31 études, n=2515) (Moore 1997) sur l'efficacité du paracétamol (donné en dose unique pour soulager la douleur suite à une intervention dentaire ou chirurgicale ou la douleur post-partum) montre qu'avec une dose unique de 1000 mg de paracétamol comparé au placebo (RR=2,5; 95% IC: 1,9 à 3,3; NNT=3,6) 28% des sujets éprouvent une réduction de la douleur de 50%. Quant aux doses uniques de 600 ou 650 mg utilisées dans ces études, une réduction de la douleur de 50% était obtenue chez 20% des patients (RR=1,7; 95% IC: 1,3 à 2,2; NNT=5). L'effet d'une dose unique de 500 mg (étudiée dans 2 études seulement) diffère à peine de celui du placebo (RR=1,6; 95% IC: 0,8 à 3,5). La réduction de la douleur a été évaluée 4 à 6 heures après l'intervention.

#### **6.1.4. Effets secondaires**

Le paracétamol ne donne presque aucun effet secondaire lorsqu'il est administré à une dose thérapeutique. Des réactions allergiques cutanées se manifestent rarement. Encore plus rares sont les réactions allergiques systémiques aiguës et l'agranulocytose. Une intoxication aiguë (prise de plus de 6 g en une fois) peut provoquer des lésions des cellules hépatiques. Bien que rare, une lésion hépatique peut apparaître suite à l'usage chronique de 3 à 4 g par jour. On estime que 2 sur 100.000 utilisateurs sont hospitalisés suite à des lésions hépatiques.

Les facteurs de risque qui (par la genèse de métabolites plus hépatotoxiques) font augmenter le risque de dommage hépatique – également en dosage normal – sont: maladie hépatique existante, troubles des fonctions rénales, âge avancé (allant de pair avec une métabolisation plus lente), métabolisation plus lente (génétiquement déterminée) du paracétamol, poids léger, jeûne, mauvaises conditions alimentaires, consommation d'alcool exagérée et prolongée, usage combiné de plusieurs antidouleurs et usage de certaines substances induisant les enzymes hépatiques (via CYP2E1) telles que l'isoniazide, la rifampicine, la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, zidovudine. Fumer peut également jouer un rôle.

### 6.1.5. 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**.

Des interactions cliniquement significatives se manifestent rarement. L'utilisation d'anticoagulants oraux peut provoquer une légère prolongation du temps de coagulation. 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 (Toes 2005).

Le traitement d'un surdosage aigu comprend un lavage d'estomac et l'administration d'un antidote tel que l'acétylcystéine.

## 6.2. Paracétamol chez l'adulte

Le paracétamol est un analgésique efficace (Niveau de preuve Ia).

### 6.2.1. Paracétamol - posologies

Voie orale:

500 mg à 1 g éventuellement jusqu'à 4 x par jour.

Voie parentérale:

Jusqu'à 4 x 1 g par jour avec un intervalle de minimum 4 heures entre deux administrations.

### 6.2.2. Paracétamol - effets secondaires

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).

### 6.2.3. Paracétamol - interactions

Un renforcement de l'effet des anticoagulants coumariniques peut survenir, surtout en cas de prises régulières de doses élevées (il est plus prudent de suivre l'INR).

### 6.2.4. Paracétamol - douleur aiguë

Une dose unique de paracétamol réduit la douleur après extraction dentaire, la douleur postopératoire et la douleur post-partum. Une méta-analyse (Moore 1997) montre un NNT combiné de 3,6 (95% IC: 2,5 à 6,5) avec 500 mg et de 3,6 (95% IC: 3,0 à 4,4) avec 1000 mg. Le pic plasmatique est plus rapidement atteint avec les formes effervescentes ou associées au bicarbonate de sodium versus formes non effervescentes ( $\pm 20$  minutes contre  $\pm 45$  minutes). Toutefois, il faut tenir compte de la teneur en sodium pour les patients nécessitant une restriction sodée (hypertension, insuffisance cardiaque).

### 6.2.5. Paracétamol - douleur chronique

Il n'existe qu'une seule méta-analyse sur l'usage du paracétamol en cas d'arthrose (Zhang 2004). La diminution de la douleur est de 0,21 (95% IC: 0,02 à 0,41) et donc comparable à l'effet des AINS. Pour la douleur chronique, une forme à libération prolongée est commercialisée au USA depuis 1994 (325 mg rapide/ 325 mg prolongée - Intérêt en douleur chronique - Douglas 1996).



### 6.2.6. Paracétamol - douleur postopératoire

La méta-analyse la plus récente et la plus fiable (Barden 2004) montre, pour une diminution de 50% pendant 4-6 heures après administration, un NNT de:

- 3,5 pour 500 mg (95% IC: 2,7 à 4,8)
- 3,8 pour 1000 mg (95% IC: 3,4 à 4,4)

Aucune différence en efficacité n'a pu être observée entre les diverses interventions chirurgicales reprises dans la méta-analyse.

### 6.2.7. Paracétamol - douleur neuropathique

Il y a un manque de preuves provenant de RCT pour conclure que les non antiépileptiques sont efficaces dans le traitement de la douleur neuropathique (névralgie du trijumeau - He 2006).

## 6.3. Paracétamol - associations chez l'adulte

### 6.3.1. Paracétamol plus codéine

#### Moore A 1997 :

- paracétamol 300 mg + codéine 30 mg versus paracétamol 300 mg:  
NNT de 10 (95% IC: 5,9 à 43)
- paracétamol 600 ou 650 mg + codéine 60 mg versus paracétamol 600 ou 650 mg:  
NNT de 6,7 (95% IC: 3,7 à 174)
- paracétamol 1000 mg + codéine 60 mg versus paracétamol 1000 mg:  
NNT de 9,1 (95% IC: 5,8 à 24)

#### de Craen 1996 :

Par rapport au paracétamol en monothérapie, l'association paracétamol et codéine 60 mg présente les meilleurs résultats sur toutes les issues. La diminution de la douleur est accrue de 5% (SMD 5,5 (95% IC: 4,9 à 6,2)). Mais ce bénéfice versus paracétamol ne diffère pas de celui de la codéine versus placebo. Les études à dose unique n'ont montré aucune augmentation des effets secondaires.

#### Ahmad N 1997 :

Une dose unique de placebo résultait en une diminution de la douleur de -1 à 30%, versus 16-63% avec une dose unique d'un composant actif. Paracétamol 600 mg et codéine 60 mg produisaient une différence relative en pourcentage d'effet de 20-28 versus placebo et selon l'échelle de douleur utilisée. L'association est peut-être aussi efficace que les AINS: ibuprofène 400 mg versus paracétamol 500 mg + codéine 60 mg: RD 14 (95% IC: 3 à 25).

#### Moore A 1998.

- paracétamol 1000 mg: NNT de 4,6 (95% IC: 3,8 à 5,4)
- paracétamol 600-650 mg: NNT de 5,3 (95% IC: 4,1 à 7,2)
- paracétamol 600-650 mg + 60 mg codéine: NNT de 3,6 (95% IC: 2,9 à 4,5)
- paracétamol + 60 mg codéine versus même dose de paracétamol: NNT de 3,6 (95% IC: 5,1 à 17)

L'association paracétamol + codéine produit manifestement plus d'effets secondaires : NNH (étourdissements, somnolence) de 11 (95% IC: 7,4 à 20) et vertiges NNH de 27 (95% IC: 15 à 134).

### 6.3.2. Paracétamol + tramadol

Pas de données.

### 6.3.3. Paracétamol + AINS

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

### 6.3.4. Paracétamol + Caféine

Pas de données.

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

## 6.4. Paracétamol chez l'enfant

### 6.4.1. Indication

Le paracétamol est efficace et sans risques dans le traitement de la douleur légère à modérée (Niveau de preuve 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. (ANZCAFP 2005)

### 6.4.2. Posologie:

a. Revue systématique de la littérature :

per os: 10 à 15 mg/kg jusqu'à 4 x par jour

b. Document professeur Allegaert :

**Tableau 6** (Allegaert 2007)

<b><i>Administration intraveineuse</i></b>	<b><i>dose (mg/kg/jour)</i></b>	<b><i>Dose de charge (mg/kg)</i></b>
Nouveau-né	40 mg/kg/jour	20 mg/kg
< 1 an	40 mg/kg/jour	20 mg/kg
> 1 an	60 mg/kg/jour	20 mg/kg
<b><i>Administration orale</i></b>	<b><i>dose (mg/kg/jour)</i></b>	<b><i>Dose de charge (mg/kg)</i></b>
Nouveau-né	40 mg/kg/jour	20 mg/kg
< 1 an	40 mg/kg/jour	20 mg/kg
> 1 an	60 mg/kg/jour	20 mg/kg
<b><i>Administration rectale</i></b>	<b><i>dose (mg/kg/jour)</i></b>	<b><i>Dose de charge (mg/kg)</i></b>
Nouveau-né	60 mg/kg/jour	20 mg/kg
< 1 an	90 mg/kg/jour	40 mg/kg
> 1 an	90 mg/kg/jour	40 mg/kg

c. Remarque concernant la voie rectale :

Le paracétamol est un antalgique efficace chez l'enfant, du nourrisson jusqu'à l'adolescent. En ce qui concerne la voie d'administration, il importe de savoir que l'administration orale a une biodisponibilité de pratiquement 100%, alors qu'après administration rectale, elle est inférieure (50, fourchette 24-98%). Il est possible de compenser la biodisponibilité moindre par une dose plus élevée en administration rectale. Cela étant, les variations importantes de la biodisponibilité (24 – 98%) rendent la voie rectale moins propice dans une administration répétée et au long cours (> 24 à 28 heures). Sur la base des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques chez l'enfant, des recommandations en matière de dosage du paracétamol sont formulées, à utiliser de préférence pendant les 48 à 72 premières heures.

#### 6.4.3. 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 (Prescott 2001). 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.

#### 6.4.4. 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.

L'acide acétylsalicylique n'est donc pas le médicament de première intention pour traiter la fièvre et la douleur chez l'enfant. Il garde cependant sa place dans le traitement de certaines maladies rhumatismales, comme la polyarthrite juvénile et, en raison de son effet inhibiteur sur l'agrégation plaquettaire, de certaines affections hématologiques.

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. (Perrot 2004)

La pertinence d'une association éventuelle de paracétamol et d'AINS, du type ibuprofène, sur l'effet analgésique au cours de la période postopératoire (variable de résultat: nécessité d'analgésiques en rescue à domicile) a été mise en évidence par Viitanen et al (Viitanen 2003). En effet, les AINS sont des analgésiques très puissants, également chez l'enfant. Au cours de la période postopératoire directe (par exemple, après une ablation des amygdales), le recours aux AINS doit toutefois être mis en balance par rapport à une tendance accrue aux hémorragies. Dans l'évaluation Cochrane la plus récente (2005), il ressort qu'une nouvelle intervention en raison d'une hémorragie n'est pas plus fréquente après administration d'AINS (Cardwell 2005). La comorbidité rénale ou une hypovolémie relative (pertes gastro-intestinales, refus de s'alimenter, déshydratation accrue) constituent des facteurs de risque évident puisqu'une défaillance rénale après administration d'AINS est décrite de manière répétée dans la littérature dans des situations similaires (Simons 2005; Allegaert 2007).

#### 6.4.5. 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 (Niveau de preuve Ia)
- l'effet de la codéine est très variable chez l'enfant
- l'aspirine est à éviter (Niveau de preuve IV)
- Le jury ne dispose pas de données suffisantes pour, sur la base de cette étude (Perrot 2004), 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. (Voir articles «Prescrire» en annexe)

## **Question 7: Opioïdes forts : Alcaloïdes de l'opium et dérivés de synthèse**

### **4 sous-questions**

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

##### **7.1.1. 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 (Grisart 1999) 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.

##### **7.1.2. Action des opioïdes**

Les opioïdes, avec comme prototype la morphine, agissent par conjugaison avec différents types de récepteurs opiacés. Actuellement on distingue les récepteurs mu, delta, kappa et sigma ( $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$  et  $\sigma$ ). Les récepteurs mu sont responsables des effets analgésiques, mais aussi des effets secondaires importants comme la dépression respiratoire, l'euphorie, la sédation et la dépendance. La signification clinique des récepteurs delta est incertaine. Les récepteurs kappa contribuent surtout à l'analgésie au niveau spinal, le myosis et la sédation. La stimulation des récepteurs sigma provoque surtout la dysphorie et les hallucinations. Les divers opioïdes diffèrent quant à leur affinité pour les différents récepteurs et quant à leur action sur ceux-ci. Les récepteurs opiacés se trouvent partout dans le corps, mais principalement dans le système nerveux central. A part le simple effet analgésique, l'activation de ces récepteurs peut avoir d'autres effets.

Les opioïdes agissent de manière agoniste, partiellement agoniste/antagoniste ou antagoniste sur le récepteur. Selon ces 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)

Les antagonistes opiacés (tels que le naloxone) ne sont pas pris en considération, puisqu'ils ne possèdent aucune activité analgésique. Ils sont utilisés comme antidote en cas d'intoxication aux opiacés. Les agonistes/antagonistes partiels ne seront pas traités en détail, étant donné que leur place en médecine générale n'a pas encore été déterminée en raison de leurs interactions indésirables avec les agonistes opiacés.

Tous les agonistes opiacés ont une grande affinité pour les récepteurs  $\mu$ , une affinité variable pour les récepteurs  $\delta$  et  $\kappa$  et quasiment pas d'affinité pour les récepteurs  $\sigma$ . Les différences se situent au ni-

veau des effets secondaires, la rapidité, la durée et la puissance de l'action et dans l'apparition de la tolérance et la dépendance. Nous traiterons de la morphine comme prototype des agonistes opiacés.

La puissance des autres agonistes opiacés est comparée à la morphine.

L'effet analgésique de la morphine est principalement dû à l'occupation des récepteurs mu au niveau du système nerveux central. La morphine est absorbée de manière variable par voie orale et métabolisée dans le foie en métabolites actifs et inactifs. L'effet 'first pass' fait en sorte que la biodisponibilité n'est que de 25%. La morphine a une demi-vie plasmatique de 2 à 3 heures, la durée de l'analgésie s'étale sur 4 à 6 heures. La morphine est principalement éliminée par l'urine.

### 7.1.3. 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.

### 7.1.4. Dépendance et tolérance

L'utilisation d'agonistes opioïdes peut engendrer une tolérance. Cette tolérance fait en sorte que des doses toujours plus élevées sont nécessaires pour obtenir le même effet. La tolérance apparaît chez tous les patients utilisant des agonistes opiacés. Or, il existe de grandes différences interindividuelles quant à la rapidité de l'apparition et le degré de tolérance. La tolérance à l'effet analgésique est peu marquée lors d'un usage correct.

On parle de dépendance physique lorsqu'à l'arrêt du traitement ou en cas d'une réduction importante de la dose d'opiacé, des symptômes de sevrage se manifestent tels que bâillements, transpiration, sensation subjective de refroidissement (frissons), agitation et anxiété, vomissements et diarrhée, tremblements et crampes musculaires. Ces effets peuvent également se manifester lorsqu'un agoniste opiacé (utilisé pendant une longue période) est remplacé par un agoniste et antagoniste opiacés partiels. La rapidité avec laquelle apparaissent les symptômes de sevrage dépend du temps de demi-vie de l'opiacé utilisé. Une réduction progressive de la dose prévient l'apparition de symptômes de sevrage sévères. Le risque de dépendance croît avec l'intensité de l'effet analgésique du médicament.

Une certaine tolérance aux agonistes opiacés peut apparaître, tant au niveau des effets désirables qu'au niveau des effets indésirables. Pour garantir leur effet analgésique, il est souvent indiqué d'augmenter la dose. Si les agonistes opiacés sont utilisés comme antidouleur, la dépendance ne pose généralement aucun problème. Une baisse de la dose se fait progressivement, afin d'éviter les symptômes physiques de sevrage.

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.

### 7.1.5. Mode d'administration des opiacés

Le principe directeur doit être que l'administration des opioïdes doit se faire de la façon la plus efficace, la plus sûre et la moins invasive possible. La satisfaction du patient et le peu d'incidence d'effets secondaires peuvent guider le praticien.

**La voie orale garde la préférence.**

Les préparations à libération prolongée ont un avantage pratique étant donné leur durée d'action (12 à 24 heures). Les comprimés de morphine sans libération réglée sont importants en cas de douleurs intercurrentes à l'usage d'opiacés à libération libérée. 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. Bien que d'un point de vue théorique et logistique le fentanyl semble une molécule très intéressante – ce que confirment d'ailleurs quelques études – il faut cependant conclure sur base pharmacocinétique que l'administration transdermique n'est pas d'application dans le traitement de la douleur aiguë: le temps écoulé entre l'application de l'emplâtre et les taux plasmatiques efficaces minimum et maximum est trop long (1,5-40 heures, resp. 12-48 heures) et la variabilité est élevée. En outre, l'absorption du fentanyl persiste longtemps après enlèvement de l'emplâtre. La durée relativement courte de la plupart des douleurs postopératoires rend un dosage adéquat difficile.

#### 7.1.6. Débuter un traitement par opioïdes forts

Comme dose de départ, on peut administrer 5 à 10 mg d'une préparation morphinique à action rapide et à courte durée d'action 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 réglée: 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 souvent) de commencer immédiatement avec une préparation à libération prolongée de 20-30 mg 2 fois par jour. Cette pratique n'est cependant pas recommandée. Les autres agonistes opiacés n'ont pas d'avantage par rapport à la morphine (toutes formes d'administration confondues).

#### 7.1.7. Passage à ou ajout d'un agoniste opiacé puissant

Si l'analgésie est insuffisante, on envisage l'utilisation d'un opioïde fort. Il est habituellement utile de continuer la prise d'un analgésique du premier palier (si toléré) en raison de l'effet synergique.

L'introduction des préparations morphiniques par voie orale à libération lente a facilité l'application de la morphine.

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.

#### 7.1.8. 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.

Pour les analgésiques morphiniques, les quantités qui passent chez l'enfant sont limitées. La morphine semble poser peu de problèmes lors d'un traitement de courte durée (p. ex. jusqu'à deux jours). Il est toutefois important de rester vigilant quant à l'apparition d'effets indésirables chez l'enfant (p. ex. constipation, sédation, apnée), certainement en cas de traitement plus long et lorsqu'il s'agit d'enfants prématurés, d'enfants âgés de moins d'une semaine, d'enfants avec un petit poids de naissance ou d'enfants malades.

Les analgésiques morphiniques sont à éviter chez les mères dont l'enfant présente des problèmes respiratoires.

En cas d'usage d'opioïdes associés à des sédatifs, il faudra, dans la mesure du possible, arrêter les sédatifs ou ajuster la dose d'opioïdes.

### 7.1.9. La douleur postopératoire

En cas d'usage d'opioïdes, il est nécessaire de surveiller de façon adéquate le niveau de sédation (et dans une moindre mesure, la fréquence de la respiration), et ceci en fonction de l'opioïde et du mode d'administration.

La titration des doses d'opioïdes devrait tenir compte de l'individu, de la douleur et de l'éventuel effet secondaire. C'est sur ces trois éléments que doit être axée l'organisation du traitement de la **douleur postopératoire** (choix de l'opioïde, dose, durée, intervalle et forme d'administration). Chez les personnes âgées la dose de départ doit être ajustée. Chez les patients souffrant de troubles néphrétiques, l'intervalle de dosage doit, notamment dans le cas de la morphine, être ajusté.

Les opioïdes doivent constituer un élément constant dans le traitement pharmacologique de la douleur modérée à sévère. En cas de douleur modérée, les AINS suffisent généralement.

Etant donné que l'efficacité des opioïdes est mutuellement égale, d'autres arguments, entre autres pharmacocinétiques concluants interviennent dans le choix. Le profil d'effets secondaires et la pharmacocinétique plaident contre respectivement la péthidine et la méthadone. La piritramide est indiquée, mais plus chère que la morphine. La morphine est donc un opioïde de choix dans le traitement de la douleur postopératoire modérée à sévère. En cas d'usage d'opioïdes associés à des sédatifs, il faudra, dans la mesure du possible, arrêter les sédatifs ou ajuster la dose d'opioïdes.

En cas d'usage d'opioïdes en phase postopératoire, on peut également associer le paracétamol et éventuellement les AINS en tenant compte des effets indésirables.

Il faut choisir un mode d'administration rapide, sans risque et efficace en coûts, allant de pair avec la plus grande satisfaction possible de la part du patient. Un dosage de départ adéquat est en tout temps essentiel.

L'ajout du paracétamol a un effet d'épargne sur les opioïdes (Niveau de preuve Ia). Compte tenu de la grande variabilité interindividuelle (facteur 10 dans chaque catégorie d'âge), le titrage des opioïdes doit être conduit par l'effet analgésique et l'apparition d'effets secondaires. La dose de départ de l'opioïde doit être basée sur l'âge, et non sur le poids. (Niveau de preuve Ia)

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

Les opioïdes sont efficaces dans le traitement symptomatique de la douleur postopératoire et la douleur chronique (Niveau de preuve Ia).

Les opioïdes sont efficaces dans le traitement symptomatique de la douleur neuropathique à court et à moyen terme (Aucune conclusion possible).

Les opioïdes restent le pilier de l'analgésie systémique dans le traitement de la douleur aiguë modérée à sévère. Le dosage varie considérablement en fonction de la personne (Niveau de preuve IV). Le titrage des opioïdes se fait donc à la mesure du patient. Chez l'adulte, c'est plutôt l'âge que le poids qui prédit le besoin en opioïdes (Niveau de preuve IV).



A doses équianalgésiques, tous les agonistes opioïdes donnent le même effet analgésique. Or, de telles doses sont difficiles à déterminer en raison de la **variabilité interindividuelle** en ce qui concerne la pharmacocinétique.

Aucun opioïde ne semble supérieur à un autre en termes de réduction de la douleur, effets secondaires et satisfaction du patient (Niveau de preuve Ia).

Les opioïdes ne provoquent pas plus de malformations congénitales, mais donnent par contre lieu à un syndrome d'abstinence néonatal (SAN) (Niveau de preuve III).

L'approche non pharmacologique de la douleur est à préférer aux interventions pharmacologiques (Aucune conclusion possible).

Utiliser les opioïdes dans le traitement de la douleur modérée à sévère. Les agonistes mu sont les molécules de premier choix (la morphine, l'hydromorphone, le fentanyl, l'oxycodone) (Niveau de preuve IV).

Les opioïdes à courte demi-vie sont à préférer (la morphine, l'hydromorphone, l'oxycodone) (Aucune conclusion possible).

Commencer le traitement avec une dose inférieure (de 25-50%) à celle recommandée pour jeunes adultes et titrer la dose jusqu'à une diminution de la douleur de 50% (Aucune conclusion possible).

Eviter l'usage de plusieurs opioïdes en même temps (Niveau de preuve IV).

<b>Conclusion de l'analyse de la littérature:</b>	
Les opioïdes sont efficaces dans le traitement symptomatique de la douleur postopératoire et de la douleur chronique	niveau 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	niveau Ia
Les opioïdes provoquent plus d'effets secondaires que les non opioïdes	niveau Ia
Les opioïdes ne causent pas plus de malformations congénitales	aucune conclusion possible
Chez l'enfant, l'effet de la codéine est très variable	niveau 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 titrage des opioïdes doit être conduit par l'effet analgésique et l'apparition d'effets secondaires	niveau IV

## **7.2. 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.

Cependant, certaines études montrent une efficacité.

Une grande revue systématique/méta-analyse (Finnerup 2005) dit clairement que les opioïdes ne sont étudiés que dans le contexte de la douleur neuropathique périphérique. La morphine et l'oxycodone sont plus efficaces que le placebo en cas de névralgie postherpétique, douleurs fantôme et neuropathie diabétique douloureuse avec un NNT de 2,5 (95% IC: 1,9 à 3,4).

Un consensus qui va paraître dans Pain place les opioïdes en deuxième ligne après les antidépresseurs tricycliques, la gabapentine et la prégabaline (Dworkin, *in Press*).

Delleijm (1997) avait utilisé une infusion intraveineuse de fentanyl pour déterminer les patients souffrant de douleurs neuropathiques susceptibles de pouvoir bénéficier d'un traitement au long cours. Cependant, quand on regarde les résultats à 2 ans, peu de patients maintiennent leur traitement et en tirent un bénéfice (Delleijm 1998).

La méta-analyse de Eisenberg E (2006) conclut que les RCT menées à court terme (< 24 heures) rapportent des résultats contradictoires, mais que les RCT menées à moyen terme (8-70 jours) montrent des résultats favorables avec un bénéfice de 13 points versus placebo sur une échelle de la douleur de 0-100 (95% IC: -16 à -9).

Les effets secondaires connus étaient : nausées (NNH de 4,2), constipation (NNH de 4,2), vertiges (NNH 7,1) et vomissements (NNH 8,3).

Quant à la névralgie postherpétique, Clinical Evidence (Wareham 2007) conclut à une efficacité inconnue des opioïdes oraux (l'oxycodone, la morphine, la méthadone, le tramadol).

### 7.3. Quelle place pour les présentations transdermiques en dehors des douleurs cancéreuses?

#### 7.3.1. La douleur chronique non cancéreuse

La population devenant plus âgée, les douleurs chroniques au niveau lombaire et des membres inférieurs deviennent de plus en plus fréquentes (Enquête d'opinion en Belgique, IBDU, 1998-1999). *Gerontological Nursing Interventions Research Center. Research Translation and Dissemination Core. University of Iowa. Persistent pain management in older adults. 2005*

La douleur chronique chez les personnes âgées est traitée de préférence à l'aide de stratégies pharmacologiques et non pharmacologiques (Niveau de preuve IV).

Les adultes d'âge moyen ont un risque plus élevé d'effets secondaires (Niveau de preuve III). Évitez les injections intramusculaires en raison du traumatisme, de la douleur et de l'effet ralenti (Aucune conclusion possible).

#### 7.3.2. Place des préparations transdermiques

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.

Parfois un patch est appliqué tous les 2 jours. Pour Gallagher, cela représente 50% des patients avec un intervalle de 24 à 48 heures (Gallagher 2007)!

Pour le fentanyl et la buprénorphine, l'administration d'entredoses de morphine est possible pour contrôler les épisodes de douleurs incidentes (Mercadante 2006).

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 (Frölig 2001).

Ces emplâtres ne peuvent être utilisés **qu'en cas de douleur stable**, étant donné que lors de la mise en place ou du retrait de l'emplâtre, ainsi que lors de l'adaptation de la dose, les concentrations plas-

matiques et l'effet se modifient très lentement, et qu'un nouvel équilibre n'est atteint qu'après plus de 36 heures.

Une élévation trop rapide de la dose (par exemple après quelques heures) est dès lors certainement aussi à éviter.

Posologie à adapter individuellement, les emplâtres doivent être remplacés toutes les 72 heures (Dep. Vet Aff. 2003).

Si les autres analgésiques ont échoué, essayez un traitement avec un opioïde (Aucune conclusion possible).

Aucune molécule n'est supérieure (Niveau de preuve IIa).

Les produits à longue durée d'action sont efficaces sur la douleur chronique (Niveau de preuve Ib).

Commencez avec une seule molécule chez les personnes qui ne prennent pas d'opioïdes. Arrêtez le traitement si l'augmentation progressive des doses ne donne aucun effet. (Niveau de preuve IV)

Les opioïdes peuvent être utilisés dans le traitement de la douleur nociceptive et neuropathique (Niveau de preuve Ia).

Ajustez les doses aux besoins du patient (Niveau de preuve Ia).

Titrez la dose afin d'obtenir une analgésie adéquate (Niveau de preuve IV).

Dans la lombosciatalgie chronique, la place des opioïdes forts n'est pas établie et les risques d'effets secondaires sont importants (Nielens 2006). Une revue (Chou 2007) estime qu'il y a peu d'évidence de l'efficacité des opioïdes et du tramadol pour soulager la douleur et qu'il est important de mettre en balance efficacité, effets secondaires et coût.

Chez la personne âgée, les risques d'effets secondaires des opioïdes sont augmentés: le risque de chute entraînant une fracture du col du fémur, entre autres, est multiplié par deux chez les personnes sous codéine ou dextropropoxyphène (Shorr 1992).

La prescription d'un opioïde fort ne pourrait s'envisager que devant un syndrome douloureux dont l'étiologie a été établie, qui ne peut être soulagé par un autre traitement étiologique ou symptomatique médicamenteux ou non, (ou pour lequel cet autre traitement représente une balance risque/bénéfice plus négative), et qu'après une évaluation du contexte global, familial, social et professionnel. (consensus, recommandations ASSAPS 2004).

Précisons aussi que le piritramide, opioïde fort utilisé principalement en Belgique en douleur aiguë sous forme injectable, n'a aucune place en douleur chronique.

Dans la douleur chronique non cancéreuse, notre prise en charge devrait permettre une diminution de la douleur, une plus grande autonomie du patient, une meilleure capacité de gestion de la douleur et une augmentation des activités familiales, sociales et professionnelles. Les études portant sur les antalgiques devraient au moins comporter un volet évaluation de la douleur et un volet comportement fonctionnel du patient ou qualité de vie. La plupart des études nous montrent des résultats à court terme. La FDA demande actuellement un minimum de 12 semaines dans les essais d'analgésiques dans la douleur chronique, ce qui n'était pas le cas auparavant.

Un consensus européen a été publié dans l'European journal of pain en 2003 (Kalso 2003); on peut en extraire les points essentiels:

1. Le traitement de la cause est important mais la douleur comme telle doit être traitée;
2. Si les autres traitements antalgiques ont été essayés de manière adéquate, un traitement par opioïde doit être considéré tant pour la douleur nociceptive que neuropathique;
3. Les buts recherchés sont de soulager la douleur et d'améliorer la qualité de vie; ces deux points seront évalués pendant une période d'essai;
4. le prescripteur doit connaître le statut psychosocial du patient;
5. L'utilisation d'opioïdes à libération continue administrés à intervalle régulier est recommandée;
6. Le suivi du traitement doit être assuré;

7. Un contrat élaboré avec le patient renforce l'implication de ce dernier;
8. Un traitement par opioïde ne doit pas être considéré comme un traitement à vie.

**Les doses sont individualisées;** pour la morphine par exemple, elles oscillent autour de 60 mg par jour mais avec des extrêmes de 30 à 990 mg par jour dans un suivi à 10 de 40 patients (Strumpf 1998).

Pour rappel (question 1), une titration s'avère indispensable en débutant d'emblée un traitement par opioïdes forts.

L'augmentation régulière de la dose, ou tolérance, doit nous faire poser, dans cette indication, la question de l'utilité réelle des opioïdes pour le patient ; il n'est pas rare de devoir sevrer le patient de tous les opioïdes pour voir la douleur s'amender (Baron 2006). Mis dans un programme de réentraînement cognitivo-comportemental comprenant un sevrage, la plupart des patients parviennent à supprimer les opioïdes (Rome 2004).

La plupart des patients douloureux chroniques consomment les opioïdes prescrits de manière plus fréquente qu'initialement prévu: 3 administrations pour les slow release plus des formulations à libération rapide (Gallagher 2007).

Les questions de l'addiction ainsi que du détournement des opioïdes prescrits reviennent actuellement souvent à l'avant-plan. Le mésusage des analgésiques est reporté dans 3 à 43% dans la lombalgie chronique (Martell 2007).

#### 7.4. 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 (Quigley 2004) 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. (Freye 2007)

Plusieurs facteurs pourraient influencer l'efficacité d'une molécule par rapport à une autre ; ils sont d'ordre pharmacocinétique (absorption, métabolisation, élimination) pour lesquels la pharmacogénétique nous apporte certains éléments, ou d'ordre pharmacodynamique (par exemple : agonistes mu, delta, kappa pour la morphine, mu pour le fentanyl).

Les patients douloureux chroniques sont souvent polymédiqués ce qui peut modifier la **pharmacocinétique de certaines molécules** : la métabolisation du fentanyl ou de la méthadone va être freinée par des inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 comme certains antibiotiques, antimycotiques, antiviraux ou par les fluorocoumarines contenues dans le jus de pamplemousse.

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.

La prudence est de mise pour la conversion vers la méthadone qui doit se faire de préférence en hospitalisation.

La morphine est l'opioïde de premier choix dans le traitement des personnes âgées (Aucune conclusion possible).

L'hydromorphone est une alternative acceptable (Aucune conclusion possible).

L'oxycodone est un opioïde acceptable dans le traitement des personnes âgées (Aucune conclusion possible).

L'hydrocodone est un opioïde acceptable dans le traitement de courte durée de la douleur légère à modérée chez les personnes âgées (Aucune conclusion possible).

Titrez lentement, ne dépassez pas les 300 mg pour les personnes de plus de 75 ans. Attention à l'association SSRI + antidépresseurs tricycliques.

Médicaments à éviter: la codéine, le fentanyl transdermique pour la douleur aiguë, la pentazocine (hallucinations, agitation, délires), opioïdes à longue durée d'action (la méthadone) et AINS (le piroxicam), le propoxyphène (Aucune conclusion possible).

#### 7.4.1. Niveaux de preuve

Il est admis qu'il n'existe pas de molécule plus efficace que la morphine ou l'hydromorphone dans le traitement d'une colique néphrétique (Niveau de preuve IIb). Bien que la péthidine ait, comme la morphine, un effet comparable sur le sphincter d'Oddi et le tractus biliaire, il n'existe pas d'évidence scientifique qui démontre que la péthidine est supérieure dans le traitement des coliques biliaires (Niveau de preuve III). Administrée par voie parentérale, la péthidine donne plus de nausées et de vomissements que la morphine (Niveau de preuve III).

L'hydromorphone est un dérivé morphinique et est environ 5 fois plus puissant. Il existe peu de différence entre l'hydromorphone et les autres opioïdes en ce qui concerne l'efficacité analgésique et les effets secondaires (Niveau de preuve Ia).

Il n'y a pas de différence entre la diamorphine administrée par voie parentérale et la morphine en ce qui concerne l'analgésie et les effets secondaires (Niveau de preuve IIa).

La méthadone est de plus en plus utilisée dans le traitement de la douleur cancéreuse et la douleur chronique non cancéreuse. Son utilisation en cas de douleur aiguë est à éviter ; sa durée d'action est imprévisible et il existe un risque d'accumulation.

L'oxycodone est un agoniste opioïde fort qui est souvent utilisé dans le traitement de la douleur aiguë chez les personnes en mesure de prendre les opioïdes par voie orale. L'oxycodone est efficace dans le traitement de la douleur postopératoire (Niveau de preuve Ia).

#### 7.4.2. Facteurs de conversion

Tableau 7 : Facteurs de conversion

<b>Principe actif</b>	<b>Facteur de conversion IV</b>	<b>Facteur de conversion PO</b>
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
Propoxyphène		60 mg
Buprenorphine	0,4 mg	

**Question 8 : Autres opioïdes**  
**5 sous-questions**

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

**8.1.1. Positionnement dans le traitement de la douleur**

Le tramadol a une place au deuxième palier de l'échelle de la douleur, en tant que traitement adjuvant après un bon dosage du paracétamol et/ou de l'AINS (voir tableau synoptique 8).

En cas de restrictions à propos de l'utilisation de médicaments du palier 1, suite à des contre-indications, une intolérance ou un résultat insatisfaisant en termes de soulagement de la douleur, le tramadol peut être ajouté au traitement antalgique. Le tramadol est aussi efficace que l'association paracétamol-codéine.

Le tramadol à libération prolongée présente un avantage complémentaire : 1 ou 2 prises par jour peuvent suffire pour obtenir un effet antalgique de 24 heures, un atout favorable en terme d'observance thérapeutique pour certains patients.

**Tableau 8 : Tramadol**

<b>Indication</b>	<b>Source</b>	<b>Efficacité</b>	<b>Effets secondaires /Sécurité d'emploi</b>
<b>Douleur aiguë et chronique</b>	Directive NHG "Lutte contre la douleur", 2005	Palier 2, aussi efficace que l'association paracétamol-codéine, mais moins d'effets indésirables	Nausées initiales (chez 25% des patients), moindres avec spécialités à libération ralentie. Mais moins d'effets indésirables (surtout la constipation) qu'avec la codéine et la morphine. Vomissements, fatigue, vertiges, constipation, maux de tête et somnolence sont les plus fréquents. Prévention des nausées grâce à une augmentation progressive du dosage. Moins d'assuétude et de dépendance qu'avec la morphine même si des phénomènes de manque peuvent survenir en cas d'arrêt brutal. Pas d'utilisation prolongée en raison de la dépendance et de l'assuétude, uniquement en usage court et intermittent.
<b>Douleur postopératoire</b>	Directive CBO "Traitement de la douleur postopératoire" 2003	Douleur modérée: un dosage unique des opioïdes (notamment Tramadol) a un effet analgésique moindre par rapport aux AINS Convient moins bien en cas de douleur violente	Nausées et vomissements peuvent limiter l'utilisation.
	SR	Chirurgie dentaire NNT +/- 4,5, postopératoire 2,4-4,8 Association avec paracétamol associée à NNT inférieurs par rapport à tramadol seul Efficacité comparable à ibuprofène 400 mg	Courbe dose – réponse pour les effets indésirables
<b>Douleur aiguë</b>	SR	Pas de preuves	
<b>Douleur chronique</b>	Méta-analyse	Opiacés faibles (notamment tramadol) pas plus efficaces que les AINS ou les TCA	
	SR - RCT	Effet limité dans l'ostéoarthrite, analgésie significative chez les sujets souffrant d'arthrose de la hanche ou du genou avec 200 mg/jour de tramadol SR pendant 14 jours.	Effets indésirables chez 20% des patients.

<b>Douleur neuropathique</b>	Directive : "Acute pain management: scientific evidence" 2005	Tramadol est efficace dans le traitement de la douleur neuropathique (niveau 1).	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Le profil des effets indésirables de tramadol diffère de celui des autres opioïdes.</li> <li>- Le risque de dépression respiratoire est sensiblement moindre à des doses équianalgésiques (Niveau de preuve IIa). La dépression respiratoire n'est observée que chez les personnes souffrant d'insuffisance rénale grave.</li> <li>- En outre, tramadol a un effet plus limité sur les fonctions motrices gastro-intestinales (Niveau de preuve IIa) que la morphine.</li> <li>- Les nausées et les vomissements sont les effets indésirables les plus fréquents et le sont tout autant qu'avec les autres opioïdes (Niveau de preuve III)</li> <li>- Par rapport aux autres analgésiques, tramadol n'augmente pas l'incidence des crises d'épilepsie (Niveau de preuve IIa).</li> </ul>
	2 études combinées	NNT 3,9 pour la névralgie postherpétique et la polyneuropathie douloureuse	Les NNH pour tramadol étaient de 9,0 (95% IC: 6,0 à 17,5), ce qui est nettement plus élevé que pour la morphine ou l'oxycodone pour lesquels le RR n'était pas significatif.
	Postherpetic neuralgia Clinical Evidence 2007	Efficacité inconnue pour tramadol	
	Directive NHG "Lutte contre la douleur" 2005	Les opioïdes n'ont pas leur place dans la douleur neuropathique	
	Directive CBO "Polyneuropathie" 2003 (2 études plus en détail)	tramadol soulage la douleur chez les patients souffrant de neuropathie diabétique douloureuse (Niveau de preuve III).	Un patient sur cinq a été victime de légers effets secondaires tels que les nausées, la constipation, les céphalées et la somnolence. Effets secondaires minimes plus fréquents : NNH 2,1.
<b>Coliques</b>	Directive NHG "Lutte contre la douleur" 2005	Opioïdes (sans spécification, faibles ou puissants) ont leur place dans le traitement de la douleur provoquée par des coliques, mais après les AINS.	

À propos des autres molécules – dihydrocodéine, péthidine, pentazocine et tilidine – on dispose de nettement moins d'informations.

Indication	Source	Efficacité	Effets indésirables / Sécurité d'emploi
<b>Douleur aiguë et chronique</b>	SR/RCT	Pas de preuves	
<b>Douleur postopératoire</b>	SR/RCT	<u>Dihydrocodéine</u> : meilleure antalgique que le placebo, inférieur à l'ibuprofène, tant avec 30 mg que 60 mg. (Voir étude proprement dite)	Plus d'effets indésirables qu'avec le placebo.
<b>Douleur neuropathique</b>	SR/RCT	Pas de preuves	



### 8.1.2. 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 (Niveau de preuve Ia).

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

### 8.1.3. 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.

### 8.1.4. Effets secondaires

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

## 8.2. Le dextropropoxyphène a-t-il encore une place ?

- **Directive "Persistent pain management in older adults 2005"**  
Le dextropropoxyphène est à éviter chez le sujet âgé.
- **Directive "Acute pain management: scientific evidence" 2005**  
Le dextropropoxyphène (65 mg) est un opioïde faible dont les NNT sont égaux à 7,7 (Niveau de preuve Ia). Il est fréquemment utilisé en association avec paracétamol, mais le gain en termes de réduction de la douleur n'est que de 7,3% par rapport au paracétamol seul, alors qu'il est associé à une incidence clairement accrue de vertiges (Niveau de preuve Ib).
- **Efficacité dans la douleur aiguë**  
Pas de preuves.
- **Efficacité dans la douleur postopératoire**  
Meilleur effet en association avec paracétamol, mais cela serait comparable à 400 mg ibuprofène. (Voir l'étude proprement dite, auteurs' conclusions)
- **Efficacité dans la douleur chronique**  
Les opiacés faibles (dont le dextropropoxyphène) ne sont pas plus efficaces que les AINS ou les TCA.
- **Efficacité dans la douleur neuropathique**  
Pas de preuves pour le dextropropoxyphène.

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.

*Conseil aux pouvoirs publics: se rallier à la mesure du Royaume-Uni, et certainement supprimer l'association de dextropropoxyphène et de paracétamol (Algophene) ?*

### 8.3. 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 de doser la dose de manière progressive et de limiter ainsi les nausées en début de traitement. (Start low, go slow) (Niveau de preuve IV)

La présentation en gouttes est également utile pour la détermination initiale de la dose, la titration et certaines formes de douleur transperçante. (Devulder 2007) (Niveau de preuve 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 fabricants Meda (Tradonal<sup>®</sup>), Eurogenerics (Tramadol EG<sup>®</sup>) et Sandoz (Tramadol Sandoz<sup>®</sup>) correspondent à 1 mL, alors qu'avec tramadol de Zambon (Dolzam<sup>®</sup>), 1 mL correspond à 20 gouttes.

### 8.4. 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.

(Si ce n'est une indication pour le traitement symptomatique et palliatif de la toux sèche).

### 8.5. Quelle est l'utilité des associations d'analgésiques (par exemple paracétamol-codéine, paracétamol-tramadol) ?

#### 8.5.1. Paracétamol-codéine (cf 6.3)

Des preuves indiquent que l'adjonction d'au minimum 30 mg de **phosphate de codéine** potentialise l'effet du paracétamol à différents dosages.

Toutefois, l'étude de Moore et al. révèle aussi que 1 g de paracétamol est pratiquement aussi efficace que 600-650 mg de paracétamol avec 60 mg de codéine, sans les effets indésirables de sédation, nausée et constipation. (Moore 1997)

**Remarque:** toutes les compositions sur le marché belge contiennent un maximum de 30 mg de codéine. En conséquence, pour atteindre la dose de codéine conseillée dans la littérature, il convient également d'augmenter la dose de paracétamol jusqu'à 1 g.

#### - Directive NHG "Lutte contre la douleur", 2005:

**Dosage:** L'adjonction de codéine (surtout dans la douleur cancéreuse) peut se faire avec une augmentation progressive par paliers en partant d'un minimum de 20 mg jusqu'à une dose maximale journalière de 200 mg, répartie en 3 à 5 prises.

La **signification clinique** est peu claire en raison de l'effet additif minime. *L'effet analgésique de la codéine est d'environ 1/7 à 1/10 par rapport à celui de la morphine. Il est établi que l'ajout de 60 mg de codéine à un comprimé de 600 ou 650 mg de paracétamol (en administration unique) apporte chez 12% des patients au minimum 50% de soulagement de la douleur en plus, par rapport à l'ajout d'un placebo. Une étude néerlandaise reconnaît que l'ajout de 10 à 60 mg de codéine à 400 à 1000 mg de paracétamol en dose unique a un effet minime : soit une augmentation absolue de l'antalgie de 5% en moyenne, mesurée sur la base de la somme des scores de la douleur. Ce qui correspond aux variations entre la codéine et le placebo. L'importance clinique de ces variations minimales n'est pas claire. Dans des essais avec dosages multiples, l'effet est encore moins clair. Cependant, les effets secondaires sont plus fréquents.*

C'est surtout à hautes doses que les **effets** secondaires se multiplient, notamment la constipation (exigeant souvent la prise d'un laxatif). Les nausées et les vomissements sont également fréquents.

- **Directive CB "Traitement de la douleur postopératoire" 2003**

L'ajout de 60 mg de codéine au paracétamol procure un soulagement supplémentaire de la douleur en dose unique.

- **Directive "Acute pain management: scientific evidence" 2005**

L'ajout de 60 mg de codéine au paracétamol procure un soulagement supplémentaire de la douleur, mais augmente les effets indésirables (Niveau de preuve la).

- **Conclusion de l'étude de la littérature "Efficacité des analgésiques non narcotiques en préparations combinées dans le traitement symptomatique de la douleur"**

L'association de paracétamol et 60 mg de codéine est plus efficace que le paracétamol seul (Niveau de preuve la).

L'association de paracétamol et de caféine est plus efficace que le paracétamol seul (Pas de conclusion possible).

- **SR: codéine en association avec le paracétamol; efficacité dans la douleur aiguë (Moore 1997)**

- **Meta-analyse: Efficacité dans la douleur chronique (Furlan 2006)**

Les opiacés faibles (notamment la codéine) ne sont pas plus efficaces que les AINS et les TCA. (Pas de données dans la littérature à propos du mode d'utilisation : monothérapie ou polythérapie, ni à propos du dosage)

- **Meta-analyse: Efficacité dans les douleurs dentaires postopératoires (Ahmad 1997)**

Pas de différence statistiquement significative de l'effet analgésique entre 600 ou 650 mg de paracétamol plus 60 mg de codéine et le groupe des AINS utilisés dans les différentes études, notamment, ibuprofène ou naproxène.

- **Efficacité dans la douleur neuropathique:**

Pas de preuve identifiée pour la codéine.

### 8.5.2. 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.

- **Directive “Persistent pain management in older adults” (GNIRC 2006)**

L'association commerciale de paracétamol et de tramadol n'est pas applicable dans les douleurs plus violentes car dans ce cas, la dose maximale journalière est dépassée tant pour tramadol que pour le paracétamol (Pas de conclusion possible).

- **SR/meta-analyses**

Pas de preuves identifiées pour l'efficacité dans la douleur aiguë et chronique.

Efficacité dans la douleur postopératoire : NNT de l'association tramadol/paracétamol inférieurs par rapport aux composants isolément, mais comparables à ceux de 400 mg d'ibuprofène.

Efficacité dans la douleur neuropathique: 1 RCT dans la neuropathie diabétique où l'association paracétamol+tramadol obtient un meilleur résultat que le placebo, mais induit aussi davantage d'effets indésirables (Freeman 2007).

# III. Conclusion générale et recommandations

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-psycho-sociale, 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-psycho-social. 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 plaider 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.

# IV. Bibliographie

Ahmad N, Grad HA, Haas DA, Aronson KJ, Jokovic A, Locker D. The efficacy of nonopioid analgesics for postoperative dental pain: a meta-analysis. *Anesth Prog* 1997;44:119-126

Allegraert K. Antwoorden en commentaar over gebruik van paracetamol bij kinderen. Consensusvergadering: Het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van pijn in de ambulante zorg. RIZIV; Brussel, 2007.

Australian and New Zealand College of Anaesthetists (ANZCA). *Acute Pain Management* 2005

Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain (ANZCAFP). *Acute pain management: scientific evidence*. 2005

Barden J, Edwards J, Moore A, McQuay H. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) for postoperative pain (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2004, Issue 1

Baron MJ: Significant pain reduction in chronic pain patients after detoxification from highdose opioids *JOpioid Manag* 2006 Sep-Oct;2(5):277-82

Bruehl S, Harden RN, Galer BS, Saltz S, Bertram M, Backonja M, et al. External validation of IASP diagnostic criteria for Complex Regional Pain Syndrome and proposed research diagnostic criteria. *International Association for the Study of Pain. Pain* 1999;81(1-2):147-54.

Cardwell M, Siviter G, Smith A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and perioperative bleeding in paediatric tonsillectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD003591.

CBO, Rohof MHC et al. *Postoperatieve pijnbehandeling*, 2003.

CBO. *Richtlijn polyneuropathie*. Nederlandse vereniging voor neurologie en de Nederlandse vereniging voor klinische neurofysiologie. 2005

Chou R, Qaseem A, et al. Diagnosis and Treatment of Low Back Pain: A Joint Clinical Practice Guidelines from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med* 2007; 147: 478-491.

Cruccu G, Anand P, Attal N et al.: EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. *Eur J Neuro* 2004;11(3):153-62.

de Craen AJM, Di Giulio G, Lampe-Schoenmaeckers AJEM, Kessels AGH, Kleynen J. Analgesic efficacy and safety of paracetamol-codeine combinations versus paracetamol alone: a systematic review. *BMJ* 1996;313:321-325

Dellemijn PL. Randomised double blind active-placebo-controlled crossover trial of intravenous fentanyl in neuropathic pain. *Lancet* 1997, 349: 753-758

Dellemijn PL, van Duijn H, Vanneste JA: Prolonged treatment with transdermal fentanyl in neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage*. 1998 Oct;16(4):220-9

Devulder J. Zwakke opioïden: antwoorden en commentaar. Het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van pijn in de ambulante zorg. RIZIV; Brussel, 2007.

Douglas Dr, Sholar JB, Smilkstein MJ. A Pharmacokinetic comparison of acetaminophen products (Tylenol extended relief vs regular Tylenol). *Acad Emerg Med* 1996; 3: 740-4

- Dworkin RH, Gnann JW Jr, Oaklander AL, Raja S, Schmader KE, Whitley RJ. Diagnosis and assessment of pain associated with herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Journal of Pain*, in press.
- Eisenberg E, McNicol E, Carr DB. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD006146. DOI: 10.1002/14651858.CD006146
- Engel CL. The need for a new medical model: a challenge for biomedical science. *Science* 1997; 196:129-136
- Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal. *Pain* 2005;118(3):289-305
- Freeman R, Raskin P, et al. Randomized study of tramadol/aminacetophen versus placebo in painful diabetic peripheral neuropath. *Curr Med Res Opin* 2007;23(1):147-161
- Freye E: Opioid rotation from high-dose morphine to transdermal buprenorphine (Transtec) in chronic pain patients. *Pain Pract* 2007 Jun;7(2):123-9
- Frölich M, Giannotti A, Modell JH. Opioid overdose in a patient using a fentanyl patch during treatment with a warming blanket. *Anest Analg* 2001; 93(3): 647-8
- Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ* 2006;174(11):1589-1594
- Gallagher RM: Assessment of dosing frequency of sustained-release opioid preparations in patients with chronic nonmalignant pain. *Pain Med.* 2007 Jan-Feb;8(1):71-4
- Gerontological Nursing Interventions Research Center (GNIRC). Research Transaltion and Dissemination Core. Universitu of Iowa. Persistent pain management in older adults. 2005
- Gloth FM. Pain management in older adults: prevention and treatment. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:188-199
- Grisart. Impaired selective attention in chronic pain patients *Eur J Pain* 1999 Dec;3(4):325-333.
- Hans G. Klinische aanpak van acute en chronische pijnsyndromen, met inbegrip van de pijnladder en gebruik van adjuvantia. Consensusvergadering: Het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van pijn in de ambulante zorg. RIZIV; Brussel, 2007.
- Hanson P, Lacerenza M and Marchettini P. Aspects of Clinical and Experimental Neuropathic Pain: The Clinical Perspective. In: H. Fields (Ed.), Seattle, IASP Press 2001, pp 1-17
- He L, Wu B, Zhou M. Non-antiepileptic drugs for trigeminus neuralgia (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3
- Kalso E, Allan L, DelleMijn PL, Faura CC, Ilias WK, Jensen TS, Perrot S, Plaghki L, Zenz M. Recommendations for using opioids in chronic non-cancer pain. *Eur J Pain* 2003; 7(5): 381-6.
- Martell BA, O'Connor PG, Kerns RD, et al. Systematic Review : opioid treatment for chronic back pain: prevalence, efficacy, and association with addiction. *Ann Intern Med* 2007;146:116-27.
- Mercadente S, Villari P, Ferrera P, Porzio G, Aielli F, Verna L, Casuccio A. Safety and effectiveness of intravenous morphine for episodic breakthrough pain in patients receiving transdermal buprenorphine. *J Pain Symptom Manage* 2006; 32(2): 175-9.
- Merskey H. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions. *Pain* 1986; (Suppl) 3: 345-356.
- Merskey H., Bugduk N. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and dedfinition of pain terms. 2<sup>nd</sup> edit. Seattle, WA, IASP Press, 1994.

- Moore A, Collins S, Carroll D, McQuay H. Paracetamol with or without codeine in acute pain: a quantitative systematic review. *Pain* 1997;70(2-3):193-201
- Moore A, Collins S, Carroll D, McQuay H, Edwards J. Single dose paracetamol (acetaminophen), with and without codeine, for postoperative pain (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1998, Issue 4
- Muller HW, Stoll G: Nerve injury and regeneration: basic insights and therapeutic interventions. *Curr Opin Neurol* 1998;11(5):557-62.
- NHS Quality Improvement Scotland. Management of chronic pain in adults 2006.
- Nielens H, Van Zundert J, Mairiaux P, Gailly J, Van Den Hecke N, Mazina D, et al. Chronische lage rugpijn. Good Clinical practice (GCP). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE); 2006. KCE reports 48 A (D/2006/10.273/63).
- Perrott DA, Piira T, Goodenough B, Champion GD, et al. Efficacy and safety of acetaminophen vs. ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:521-6.
- Plaghki L. Introduction a la physiopathologie et pharmacologie de la douleur nociceptive aigue et chronique. Consensusvergadering: Het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van pijn in de ambulante zorg. RIZIV; Brussel, 2007.
- Prescott LF. Paracetamol. A critical bibliographic review. Second edition. London, Taylor and Francis Publishers, 2001.
- Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3. Art. No. CD004847.DOI:10.1002/14651858.CD004847.
- Reynolds ML, Woolf CJ: Reciprocal Schwann cell-axon interactions. *Curr Opin Neurobiol* 1993;3(5):683-93.
- Rome JD, Townsend CO, Bruce BK, Sletten CD; Luedtke CA, Hodgson JE: Chronic noncancer pain rehabilitation with opioid withdrawal: comparison of treatment outcomes based on opioid use status at admission. *Mayo Clin Proc* 2004 Jun;79(6):759-68
- Shorr RI, Griffin MR Opioid analgesics and the risk of hip fracture in the elderly: codeine and propoxyphene. *J Gerontol.* 1992 Jul;47(4):M111-5
- Simons S, Anderson BJ, Tibboel D: Analgesic agents. In: Yaffe SJ, Aranda JV (eds.): *Neonatal and Pediatric Pharmacology: therapeutic principles in practice*. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2005, pp. 638-662.
- Smalbrugge M, Jongenelis LK, Pot AM, Beekman AT, Eefsting JA. Pain among nursing home patients in the Netherlands. *BMC Geriatr* 2007;7:3.
- Strumpf et coll. *BJA* 1998, S1 80: 170
- Toes MJ, Jones AL, Prescott L. Drug Interactions with Paracétamol. *Am J Ther* 2005; 12: 56-66.
- US Federal Government Agency: Department of Veteran Affairs: The guideline for the management of opioid therapy for chronic pain. 2003
- Vanduynhoven E. Pijnbehandeling bij bejaarden. Consensusvergadering: Het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van pijn in de ambulante zorg. RIZIV; Brussel, 2007.
- Veldman PH, Reynen HM, Arntz IE, Goris RJ. Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients. *Lancet* 1993;342(8878):1012-6.
- Viitanen H, Tuominen N, Vaaraniemi H, et al. Analgesic efficacy of rectal acetaminophen and ibuprofen alone or in combination for paediatric day-case adenoidectomy. *Br J Anaesth* 2003;363-7.



Vissers K. Inleiding over de pathofysiologie en farmacologie van acute en chronische neuropathische pijn. Consensusvergadering: Het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij de behandeling van pijn in de ambulante zorg. RIZIV; Brussel, 2007.

Waddell et al. Biopsychosocial model for pain courtesy of Medical Illustrations Department, Glasgow Royal Infirmary 1993

Walls L, Baker GF, Sarkar S. Acetaminophen-induced hepatic failure with encephalopathy in a newborn. *J Perinatol* 2007;27:133-135.

Wareham DW. Postherpetic neuralgia. *Clinical Evidence* 2007.

Watkins LR, Milligan ED, Maier SF: Glial proinflammatory cytokines mediate exaggerated pain states: implications for clinical pain. *Adv Exp Med Biol* 2003;5211-21.

World Health Organization (WHO). Cancer Pain relief. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1986.

Zhang W, Jones A, Doherty M. Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis? a meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2004;63:901-907

# V. Annexes

## LOIS, DECRETS, ORDONNANCES ET REGLEMENTS WETTEN, DECRETEN, ORDONNANTIES EN VERORDENINGEN

### SERVICE PUBLIC FEDERAL SECURITE SOCIALE

F. 2005 — 2731

[2005/22587]

24 NOVEMBRE 2004. — Loi modifiant la loi du 22 août 2002 relative aux droits du patient en y insérant le droit pour toute personne de recevoir des soins visant à soulager sa douleur, ainsi que l'arrêté royal n° 78 du 10 novembre 1967 relatif à l'exercice des professions des soins de santé (1)

ALBERT II, Roi des Belges.  
A tous, présents et à venir, Salut.

Les Chambres ont adopté et Nous sanctionnons ce qui suit :

Article 1<sup>er</sup>. La présente loi règle une matière visée à l'article 78 de la Constitution.

Art. 2. Un article 11<sup>bis</sup>, rédigé comme suit, est inséré dans le chapitre III de la loi du 22 août 2002 relative aux droits du patient :

« Art. 11<sup>bis</sup>. — 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. »

Art. 3. A l'article 8, § 1<sup>er</sup> de l'arrêté royal n° 78 du 10 novembre 1967 relatif à l'exercice des professions des soins de santé, modifié par la loi du 6 avril 1995, sont apportées les modifications suivantes :

a) l'alinéa suivant est inséré entre les alinéas 1<sup>er</sup> et 2 :

« La continuité des soins comprend aussi la prise en charge palliative et le traitement de la douleur du patient. »;

b) dans l'alinéa 2, les mots « l'alinéa précédent » sont remplacés par les mots « l'alinéa 1<sup>er</sup> ».

Promulguons la présente loi, ordonnons qu'elle soit revêtue du sceau de l'Etat et publiée par le *Moniteur belge*.

Donné à Bruxelles, le 24 novembre 2004.

ALBERT

Par le Roi :

Le Ministre des Affaires sociales et de la Santé publique,  
R. DEMOTTE

Scellé du sceau de l'Etat :

La Ministre de la Justice,  
Mme L. ONKELINX

Notes

(1) *Session 2003-2004 :*

Documents :

Doc. 51 0551 (2003/2004) :

001 : Proposition de loi de M. Mayeur et Mmes Lambert et Burgeon.

002 : Amendements.

003 : Rapport.

004 : Texte adopté par la commission.

Voir aussi :

*Compte rendu intégral* : 1<sup>er</sup> juillet 2004.

### FEDERALE OVERHEIDSDIENST SOCIALE ZEKERHEID

N. 2005 — 2731

[2005/22587]

24 NOVEMBER 2004. — Wet tot wijziging van de wet van 22 augustus 2002 betreffende de rechten van de patiënt door de invoeging daarin van het voor eenieder geldend recht om op pijnbestrijding gerichte zorg toegediend te krijgen, alsmede van koninklijk besluit nr. 78 van 10 november 1967 betreffende de uitoefening van de gezondheidszorgberoepen (1)

ALBERT II, Koning der Belgen.  
Aan allen die nu zijn en hierna wezen zullen, Onze Groet.

De Kamers hebben aangenomen en Wij bekrachtigen hetgeen volgt :

Artikel 1. Deze wet regelt een aangelegenheid als bedoeld in artikel 78 van de Grondwet.

Art. 2. In hoofdstuk III van de wet van 22 augustus 2002 betreffende de rechten van de patiënt wordt een artikel 11<sup>bis</sup> ingevoegd, luidende :

« Art. 11<sup>bis</sup>. — Elkeen behoort van de beroepsbeoefenaars in de zorgsector de meest aangepaste zorg te krijgen om de pijn te voorkomen, er aandacht voor te hebben, te evalueren, in aanmerking te nemen, te behandelen en te verzachten. »

Art. 3. In artikel 8, § 1, van koninklijk besluit nr. 78 van 10 november 1967 betreffende de uitoefening van de gezondheidszorgberoepen, gewijzigd bij de wet van 6 april 1995, worden de volgende wijzigingen aangebracht :

a) tussen het eerste en het tweede lid wordt het volgende lid ingevoegd :

« De continuïteit van de zorg omvat tevens de palliatieve verzorging en de behandeling van de pijn van de patiënt. »;

b) in het tweede lid worden de woorden « bij vorig lid » vervangen door de woorden « in het eerste lid ».

Kondigen deze wet af, bevelen dat zij met 's Lands zegel zal worden bekleed en door het *Belgisch Staatsblad* zal worden bekendgemaakt.

Gegeven te Brussel, 24 november 2004.

ALBERT

Van Koningswege :

De Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid,  
R. DEMOTTE

Met 's Lands zegel gezegeld :

De Minister van Justitie,  
Mevr. L. ONKELINX

Nota's

(1) *Zitting 2003-2004 :*

Documenten :

Doc. 51 0551 (2003/2004) :

001 : Wetsvoorstel van de heer Mayeur en de dames Lambert en Burgeon.

002 : Amendementen.

003 : Verslag.

004 : Tekst aangenomen door de commissie.

Zie ook :

*Integraal verslag* : 1 juli 2004.

# Assessment of Pain

*"If we cannot assess pain, we will never be able to relieve pain."*

--Betty Ferrell RN, PhD,FAAN 1997

*Patients have a right to appropriate assessment and management of pain. The patient's right needs to be supported and respected.*

--JCAHO, 2001

An **assessment** should include a detailed **physical, psychological and diagnostic evaluation**. The most reliable and primary source of information should be the individual's report of pain. Failure to routinely assess pain is one of the most common reasons for unrelieved pain (APS, 2000). A description, characteristics and diagnostics can help determine treatment approaches, evaluates efficacy of treatments and identifies new pathology( Kingdon,1998). Assessment of the person experiencing the pain is necessary prior to decisions about interventions.

An organization may assess and document pain in many different ways. The 2000 Joint Commission standards state that individuals "have the right to appropriate assessment and management of pain." This requires that health care professionals respect and support each individual's right to pain management (JCAHO, 2000). Pain assessment and management should include:

- **An initial pain assessment**
- **Regular re-assessment of pain, appropriate to the individual**
- **Education about pain and their pain management program**

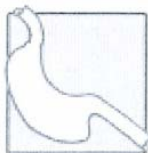
Refer to the following site for the specific JCAHO standards: <http://www.jcaho.org/>

Key components of a pain assessment should include:

1. A pain intensity rating using a pain rating scale (example: 0-10 scale). Ask for a current pain rating, rating when pain is worst and rating when pain is least.
2. Description of pain to include quality, patterns and character (example: sharp, intermittent and shooting)
3. Description of onset and duration of pain (example: began last week, starts after eating and lasts for 1 to 2 hours).
4. Alleviating and aggravating factors. What makes it worse ? What makes it better ? (example: it is worst with walking and is relieved when lying flat).
5. Past and present pain management regimen and effectiveness. (example: was using Tyle-nol, didn't work after a while, currently using Oxycontin and it works well. Pain is less than 4/10).
6. Pain management history.
7. Effects of pain on quality of life (sleep, appetite, mood, function, relationships, etc.).

8. Individual comfort or pain goal. (example: Pain to be <5/10, able to dress self, drive car, go to work at office or do activities they would like to perform).
9. Physical examination.
10. A change in pain from previous assessments should trigger re-evaluation and possibly diagnostic testing.

**Pain assessment** needs to be tailored to the facility, location and population. For example, long term care facilities for older adults need to establish the scale(s) that will be used and the minimum frequency of assessments. There is a wealth of new literature emerging as data is collected and tools are researched for special populations such as the elderly.



## HÉMORRAGIES DIGESTIVES HAUTES SOUS AINS CHEZ DES ENFANTS

● Une étude, menée en France, chez 178 enfants ayant une hémorragie digestive haute, a montré un risque relatif de survenue d'une hémorragie digestive haute de 16,5 quand un AINS a été pris dans la semaine précédente, même à faible dose.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) exposent les adultes à un risque d'hémorragie digestive haute, entre autres (1). Les données sont beaucoup moins fournies chez l'enfant (2).

Une étude coordonnée par le service de pharmacologie de Tours a recherché, chez des enfants, âgés de 2 mois à 16 ans vus pour une hémorragie digestive haute, une exposition à un AINS dans les 7 jours précédant l'hémorragie (3). Chaque enfant a été son propre témoin. Les auteurs ont recherché l'exposition à un AINS durant la semaine antérieure d'un mois à l'hémor-

ragie (période témoin). Ils ont ensuite comparé l'exposition aux AINS peu avant l'hémorragie versus l'exposition durant la période témoin.

Entre janvier 2002 et janvier 2004, 178 enfants ont été inclus. Dans 65 cas, une exposition à un AINS a été retrouvée dans les 7 jours précédant l'hémorragie : *ibuprofène* dans 61 % des cas et *aspirine* dans 30 % des cas. Le risque relatif d'hémorragie digestive haute en cas de prise d'un AINS dans les 7 jours précédents a été de 16,5 (intervalle de confiance à 95 % : 6-45,3). Les AINS avaient toujours été utilisés en tant qu'antalgique ou antipyrétique à faibles doses.

Un argument de plus pour placer le *paracétamol* en premier choix de médicament antalgique-antipyrétique, chez les enfants aussi.

©La revue Prescrire

### Extraits de la veille documentaire Prescrire.

1- Prescrire Rédaction "Risques digestifs des anti-inflammatoires non stéroïdiens" *Rev Prescrire* 1995 ; **15** (147) : 30.

2- Prescrire Rédaction "Lotite moyenne aiguë chez l'enfant - sixième partie : donner toute la place aux antalgiques non spécifiques" *Rev Prescrire* 2003 ; **23** (238) : 278-281.

3- Bensouda-Grimaldi L et coll. "Is the risk of upper gastrointestinal bleeding increased with NSAID used as analgesic in children : a case crossover study" 9<sup>e</sup> congrès annuel de la Société française de pharmacologie / 26<sup>e</sup> journées de pharmacovigilance, Bordeaux : 26-28 avril 2005. *Fundamental Clin Pharmacol* 2005 ; **19** (2) : 200 (abstract O35).

DCI	France	Belgique	Suisse
<i>Ibuprofène</i> (enfants)	ADVIL® ou autre	JUNIFEN® ou autre	ALGIFOR JUNIOR®

Prescrire N° 265 10/2005 page 675.



## FASCIITES NÉCROSANTES, INFECTIONS DU DERME ET AINS : LA PRUDENCE RESTE DE MISE

● Selon une étude effectuée à partir de la base française de pharmacovigilance, le risque de fasciite nécrosante ou d'infection du derme semble augmenté par la prise d'AINS. La prudence est de préférer le *paracétamol* lors d'épisodes fébriles et infectieux.

En juillet 2004, l'Agence française des produits de santé a fait état d'une enquête de pharmacovigilance conduite en France, suite à la notification de 3 cas de choc septique, ayant entraîné la mort dans 1 cas, chez des enfants traités par un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) pour fièvre ou douleur (1).

L'Agence avait listé des cas de complications infectieuses graves des lésions cutanées, notifiées chez des enfants atteints de varicelle : abcès cutané, cellulite, fasciite, fasciite nécrosante, infection cutanée, nécrose cutanée, pyodermite, pyodermite gangréneuse. 2 études cas-témoins, chez des enfants atteints de varicelle, avaient montré un lien entre la

prise d'*ibuprofène* et la survenue d'une fasciite nécrosante et d'infection invasive à streptocoque A.

En 2006, le Centre régional de pharmacovigilance de Toulouse a identifié, au sein de la base française de pharmacovigilance, sur la période 2000-2004, 38 cas d'infections nécrosantes bactériennes du derme ou hypoderme et de fasciite nécrosante (2). Ils concernaient 12 nourrissons (0-23 mois), 16 enfants (2-15 ans), et 10 patients âgés de plus de 15 ans.

Les cas ont été comparés à 228 témoins, choisis dans la base, appariés en fonction de l'âge, du sexe et de la période de survenue d'un effet indésirable médicamenteux. Une exposition à un AINS et à d'autres médicaments était comparée.

25 cas avaient été exposés à l'*ibuprofène* et 28 étaient atteints de varicelle.

L'exposition à un AINS a été environ 60 fois plus fréquente parmi les cas : (intervalle de confiance à 95 % (IC 95) du risque relatif estimé : 19,3 à 187,8). Mais

il n'est pas apparu de lien statistiquement significatif avec le *paracétamol* (risque relatif 0,9 ; IC 95 0,3-3,1) (2). L'existence d'une varicelle chez 28 cas constitue vraisemblablement une situation à risque (1,2,3).

En pratique, les cas notifiés sont très peu nombreux en regard de la consommation d'AINS, et le niveau de preuves de l'étude est modeste. Néanmoins, la prudence est de toujours proposer d'abord le *paracétamol*, dans un contexte infectieux tel qu'une varicelle, et de minimiser l'emploi des AINS.

©La revue Prescrire

### Extraits de la veille documentaire Prescrire.

- 1- Prescrire Rédaction "Gare aux AINS chez les enfants fébriles" *Rev Prescrire* 2004 ; 24 (255) : 748.
- 2- Souyri C et coll. "Bacterial dermo-hypodermal necrotizing infections, necrotizing fasciitis and NSAIDs : a study in the french pharmacovigilance database" 27<sup>e</sup> journées de pharmacovigilance, Montpellier : 10-12 avril 2006. *Fundamental Clin Pharmacol* 2006 ; 20 : 152 (abstract 45).
- 3- Prescrire Rédaction "Reconnaître les varicelles graves. Même chez l'enfant et surtout chez l'adulte immunodéprimé" *Rev Prescrire* 2003 ; 23 (236) : 114-120.

DCI	France	Belgique	Suisse
<i>ibuprofène</i>	BRUFEN® ou autre	BRUFEN® ou autre	BRUFEN® ou autre



## GARE AUX AINS CHEZ LES ENFANTS FÉBRILES



En juillet 2004, l'Agence française des produits de santé a fait état d'une enquête de pharmacovigilance conduite en France, suite à la notification de 3 cas de choc septique chez des enfants traités par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pour fièvre ou douleur (1). Un enfant est mort, un a gardé une insuffisance rénale séquellaire, un a guéri. L'Agence n'a fourni aucun autre chiffre, mais a listé des cas de complications infectieuses graves des lésions cutanées notifiées chez des enfants atteints de varicelle : abcès cutané, cellulite, fasciite, fasciite nécrosante, infection cutanée, nécrose cutanée, pyodermite, pyodermite gangréneuse.

Deux études cas-témoins, chez des enfants atteints de varicelle, ont montré un lien entre prise d'*ibuprofène* (Advil® ou autre) et fasciite nécrosante et infections invasives à streptocoque A (2). Quelques cas de cellulite liés à un AINS pris au cours d'une angine aiguë ont été publiés, d'imputabilité incertaine (3).

Quand un antipyrétique paraît souhaitable, le *paracétamol* reste préférable.

©La revue Prescrire

1- Afssaps "L'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), dans le traitement de la fièvre et/ou de la douleur, n'est pas recommandée chez l'enfant atteint de varicelle" 15 juillet 2004. Site internet <http://afssaps.sante.fr> consulté le 2 août 2004 (sortie papier disponible : 3 pages).

2- Prescrire Rédaction "Reconnaître les varicelles graves" *Rev Prescrire* 2003 ; 23 (236) : 114-120.

3- Prescrire Rédaction "Diagnostic et traitement des angines aiguës" *Rev Prescrire* 2004 ; 24 (251) : 440-449.

nation contre l'hépatite B dans les 3 ans qui ont précédé les premiers symptômes de sclérose en plaques, chez 163 patients (dont 152 non vaccinés), appariés à 1 604 témoins (dont 1 565 non vaccinés) selon l'âge, le sexe, le cabinet médical fréquenté et la durée de cette fréquentation. Le risque relatif a été estimé à 3,1 (intervalle de confiance à 95 % de 1,5-6,3).

Les auteurs ont rappelé l'absence de mécanisme physiopathologique clair pour étayer ce lien statistique ; et les biais propres aux études cas/témoins.

Au total, cette étude ne modifie pas les conclusions actuelles d'un examen objectif de l'ensemble du dossier : un risque neurologique lié aux vaccins de l'hépatite B est peu probable ; s'il existe, il ne concerne qu'un tout petit nombre de patients ; la balance bénéfices-risques du vaccin de l'hépatite B est favorable chez les personnes non immunisées et exposées à un risque d'hépatite B (2).

©La revue Prescrire

1- Hemán MA et coll. "Recombinant hepatitis B vaccine and risk of multiple sclerosis. A prospective study" *Neurology* 2004 ; 63 : 838-842.

2- Prescrire Rédaction "Les effets indésirables généraux des vaccins de l'hépatite B sont rares" *Rev Prescrire* 2004 ; 24 (253) : 590-600.

## IDÉES SUICIDAIRES SOUS ANTIDÉPRESSEUR CHEZ L'ENFANT : LA FLUOXÉTINE AUSSI



Depuis 2003, diverses mises en garde ont été publiées, à la suite de la mise en éviden-