

Les traitements médicamenteux antalgiques

Dr BOUGOUIN-KUHN

J'avais très mal au dos. Ma femme m'a donné des médicaments pour la douleur !



Cinq heures plus tard, elle s'est aperçue que ce n'était pas des anti-inflammatoires mais des antidépresseurs.



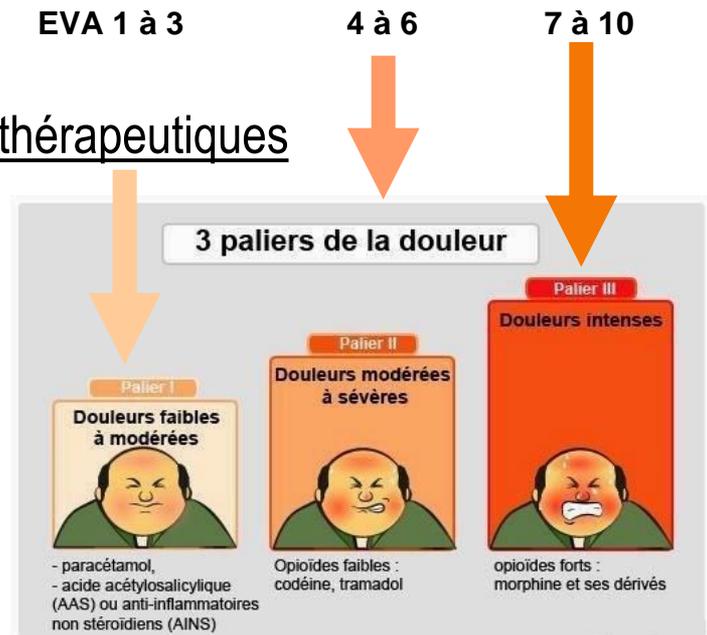
Conclusion : j'ai toujours mal au dos mais je m'en fous !!



BirdsDessines.fr

Classification des Médicaments Analgésiques

- Ancienne classification dichotomique :
 - antalgiques centraux / antalgiques périphériques
 - morphiniques / aspirine, paracétamol, AINS
- Classification de l'OMS (1986) basée sur l'intensité de la douleur par excès de nociception, fondée sur la puissance des agents:
 - apparition des paliers 1,2 et 3
 - douleurs faibles / antalgiques faibles
 - douleurs fortes / antalgiques forts
- Classification de l'OMS (1997) apparition de classes thérapeutiques
 - non opioïdes, opioïdes faibles, opioïdes forts



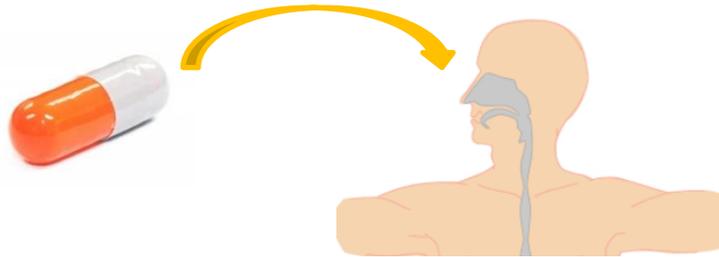
Classification des Médicaments Analgésiques

- Nouvelle classification des antalgiques* (Lussier & Beaulieu, IASP 2010)
- Classification en fonction du mécanisme d'action :
 - **Antalgiques anti-nociceptifs**
 - Non opioïdes (paracétamol, AINS)
 - Opioïdes faibles et forts
 - **Mixte** : antalgique anti-nociceptif et modulateur des contrôles inhibiteurs/excitateurs descendants
 - Tramadol
 - **Anti-hyperalgiques** (utiles dans douleurs neuropathiques ++)
 - Antagonistes NMDA, gabapentinoïdes (gabapentine, pregabaline), nefopam, coxibs, NO
 - **Modulateurs des contrôles inhibiteurs et excitateurs descendants**
 - Antidépresseurs tricycliques, Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
 - **Modulateurs de la transmission et de la sensibilisation périphérique**
 - Traitements locaux ++: lidocaïne, capsaïcine; -carbamazepine

* Adaptée de la classification de Lussier-Beaulieu après exclusion des traitements non disponibles et/ou n'ayant pas l'indication douleur en France

D. Lussier, P. Beaulieu. Toward a rational taxonomy of analgesic treatments. In Pharmacology of Pain. IASP Press. 2010; pp.27-40

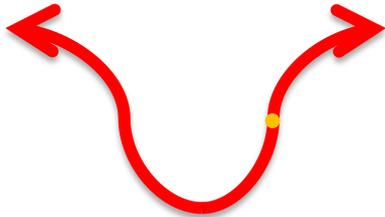
Le Voyage du médicament dans le corps



DISTRIBUTION

Faible liaison aux protéines plasmatiques

Non hydrophobes



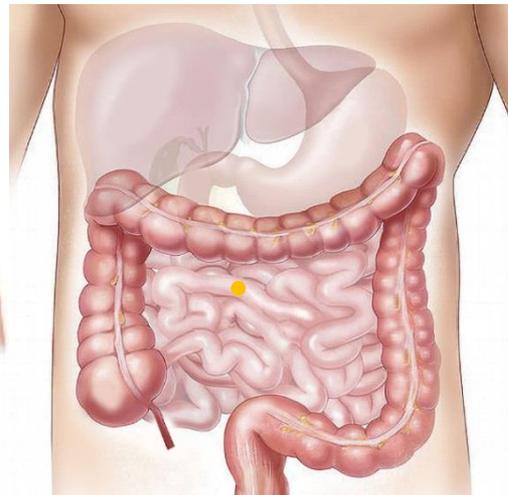
ABSORPTION

Dissolution de l'enrobage (acide chlorhydrique)

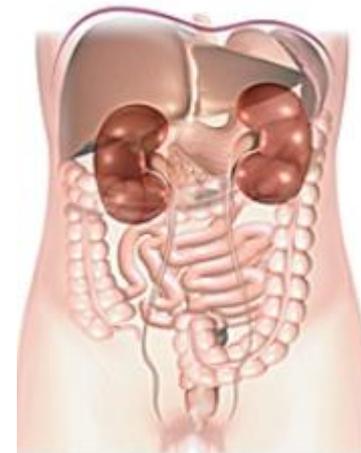


METABOLISATION

Destruction grâce à une machine enzymatique (cytochrome P450)



Processus de dégradation (villosités)



ELIMINATION

Filtre = station d'épuration

Les antalgiques non opioïdes

NIVEAU 1

Paracétamol Niveau 1

EN THEORIE

• INDICATIONS ET PROPRIETES

- ANTALGIQUE : douleur d'intensité légère à modérée

- ANTIPYRETIQUE

• FORMES GALENIQUES = TOUTES !

• POSOLOGIE

- ENFANT : 15 mg/kg/prise

- ADULTE : 1g toutes les 4 à 6h/jour ne pas dépasser 3g/jour

• EFFETS INDESIRABLES

-Hépatotoxicité en cas de surdosage (10g en une prise et 150mg/kg pour enfant)

-Allergie

• CONTRE-INDICATIONS

Allergie / Insuffisance hépatocellulaire

Risque de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés in utero au paracétamol

Un signal sur le risque de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero* au paracétamol par la Belgique en 2014, (Brandlistuen et al. (Int J Epidemiol. 2013;42(6):1702-13) et de Liew et al. (JAMA Pediatr. 2014;168 (4):313-20)). En mai 2014, le PRAC a conclu qu'un lien de causalité entre l'exposition au paracétamol durant la grossesse et l'apparition de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero* ne pouvait être établi.

En cas de nécessité clinique, le paracétamol peut être utilisé pendant la grossesse, mais à la dose efficace la plus faible et pendant la durée;

Depuis 2014, 7 autres études épidémiologiques (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7) investiguant plus en détail le risque de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés in utero ont été publiés, le risque de troubles du spectre de l'autisme ou de Trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH).

PRAC de Janvier 2017, le Comité a maintenu sa position

EN PRATIQUE

Privilégier la voie orale VO car même efficacité que l'injectable!

Délai d'action :

- par VO : 45 à 60 min ; 15 à 30 min pour cp effervescent

- orodispersible : 30 à 60 min

- en suppo : env 2h (à utilisation courte car risque de toxicité locale)

- par voie IV : 15 min (à perfuser en 15 min)

Durée d'action : 4h à 6h

Association intéressante avec MORPHINE

• Précautions d'emploi

Association aux anticoagulants oraux

Si insuffisance rénale et/ou hépatique, 500mg ttes les 4h, 1g ttes les 8h

Na⁺ (jusqu'à 493,14 mg) pour les cp effervescents non négligeable!

20/08/2018 - [MED] - [Paracétamol : l'ANSM lance une consultation publique pour sensibiliser les patients et les professionnels de santé au risque de toxicité pour le foie en cas de mésusage - Point d'Information](#)

Le paracétamol est la substance active la plus vendue en France et sa consommation a augmenté de 53% en 10 ans.

Près de 200 médicaments contenant du paracétamol, seul ou associé à d'autres substances, actuellement disponibles avec ou sans prescription;

Dans les années 80, la France 1^{er} pays européen à avoir limité la dose de paracétamol par boîte (8 grammes).

Depuis 1998, diffusion de messages d'alerte dans la publicité grand public.

En 2008, une campagne d'aide à l'automédication, une fiche d'aide à la dispensation et un dépliant pour les patients

A ce jour, toute publicité à la radio ou à la TV doit mentionner à l'oral que « Ce médicament contient du paracétamol. Attention aux risques pour le foie en cas de surdosage ».

A.I.N.S Niveau 1

EN THEORIE

INDICATIONS ET PROPRIETES

- Antalgique propre
- Anti-inflammatoire
- Action synergique avec les opioïdes et le NEFOPAM

FORMES GALENIQUES

Orale, rectale, cutanée, injectable (IV, IM, SC)

POSOLOGIE

- Variable selon les produits

EFFETS INDESIRABLES

- Digestif

Les agrumes (citron, pamplemousse, orange, par ordre décroissant d'acidité)

Ils doivent être évités avec les anti-inflammatoires ou l'aspirine, sous peine de majorer voire de déclencher des brûlures d'estomac ou des reflux acides.

Il est ainsi conseillé de prendre les anti-inflammatoires au milieu du repas, c'est-à-dire mélangés au bol alimentaire, pour limiter ces effets.

- Rénal
- Cardiovasculaire: HTA
- Altération de l'agrégation plaquettaire

CONTRE INDICATIONS

- Grossesse et allaitement

26/01/2017 - **[MED]** - [Rappel : Jamais d'AINS à partir du début du 6ème mois de grossesse Point d'Information \(au-delà de 24 semaines d'aménorrhée\).](#)

Ces médicaments peuvent en effet être toxiques pour le fœtus, même après une seule prise, avec un risque d'atteintes rénale et cardio-pulmonaire pouvant entraîner une mort fœtale in utero ou néonatale.

- UGD
- Insuffisance rénale...

Rappel sur le bon usage de l'ibuprofène suite à une étude qui suggère des perturbations de la physiologie testiculaire, réalisée au Danemark: 31 volontaires sains de sexe masculin, sportifs, dont 14 ont reçu de l'ibuprofène (1200mg/j pendant 6 sem). Elle suggère que l'ibuprofène peut perturber la physiologie testiculaire. Cependant, les taux de testostérone observés restent normaux et il n'a pas été mis en évidence de conséquences cliniques (troubles de la fertilité masculine, impuissance, troubles de la libido). Ces résultats ne

L'ibuprofène pendant la grossesse pourrait perturber le développement de l'appareil génital masculin

L'ibuprofène pris pendant la grossesse agit sur le testicule fœtal au 1er trimestre de grossesse, perturbant la production d'hormones intervenant dans le développement du tractus urogénital masculin, montre une étude chez l'animal publiée dans Scientific Reports. "Ces effets sont obtenus à des doses analogues à la posologie classique", souligne l'Inserm dans un communiqué diffusé vendredi. Il rappelle que l'ibuprofène, médicament en vente sans ordonnance, est parmi les plus consommés par les femmes enceintes, jusqu'à 3 sur 10 en automédication, selon les études. Les conclusions de ce travail sont "à prendre au sérieux", selon Bernard Jégou, directeur de recherche Inserm et coordinateur de cette étude, et Séverine Mazaud-Guittot, chargée de recherche Inserm. "Il existe une fenêtre de sensibilité bien précise au cours du 1er trimestre de développement du fœtus pendant laquelle l'ibuprofène présente, semble-t-il, un risque pour le futur appareil génital et reproducteur de l'enfant. Tous les faisceaux d'indices convergent vers une grande prudence quant à l'utilisation de ce médicament lors du 1er trimestre de grossesse."

<http://www.nature.com/articles/srep44134>

EN PRATIQUE (+ de 100 spécialités)

- Posologie antalgique < posologie anti-inflammatoire
- Délai d'action : il existe des AINS à durée courte qui nécessitent 4 à 6 prises et d'autres à durée longue (12 à 24 h) qui nécessitent 1 à 2 prises par jour
- Actualité : Kétoprofène oral (PROFENID®): dose maximale modifiée à 200 mg /j
 - Délai d'action orale : 60 à 90 min (sauf forme LP)
 - Délai d'action IV : 5 min
 - Durée d'action : 6-8 h

Précautions d'emploi:

- Après 60 ans, le risque digestif est multiplié par 4 en l'absence d'antécédents d'ulcère et par 9 en cas d'antécédents d'ulcère gastrique. Donc protection gastrique avec IPP.
- ATCD HTA et/ou IC risque de rétention hydrosodée
- En cas de varicelle risque de complications infectieuses graves peau et tissus mous

Outre les mentions habituelles, les publicités des médicaments contenant un anti-inflammatoire non stéroïdiens ou de l'aspirine, y compris sous forme topique, doivent présenter de manière suffisamment lisible la mention de prudence suivante :

"Contient [du flurbiprofène / de l'ibuprofène / du diclofénac / de l'aspirine]. Ne pas associer avec d'autres médicaments contenant des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou de l'aspirine."

Cas des médicaments à base d'ibuprofène 400 mg dans l'indication « douleurs et fièvre ».

La mention "le comprimé dosé à 400 mg est réservé à des douleurs ou à une fièvre plus intense ou non soulagées par un comprimé dosé à 200 mg" doit obligatoirement figurer sur une publicité pour une spécialité dosée à 400 mg d'ibuprofène par prise unitaire, en adaptant son libellé à la forme galénique appropriée.

Nefopam Niveau 1

Inhibe la recapture de la NA, de la SE et de la dopamine, antalgique d'action centrale

EN THEORIE

INDICATIONS ET PROPRIETES

- Douleurs aiguës
- Douleurs post-opératoires
- Action synergique avec les opioïdes et les AINS
- Épargne morphinique et effet anti-hyperalgésique.

FORMES GALENIQUES: IV, IM, SC (hors AMM)
et per os (hors AMM)

POSOLOGIE: la dose maximale est de 120 mg/jour en continu ou discontinu

EFFETS INDESIRABLES

- Sueurs, somnolence, nausées ou vomissements, sécheresse buccale, tachycardie, rétention aiguë d'urine

CONTRE-INDICATIONS

- antécédents de convulsions
- adénome prostatique
- glaucome à angle fermé
- enfant de moins de 15 ans

Précautions d'emploi :

- insuffisance hépatique, insuffisance rénale chronique, grossesse, allaitement

EN PRATIQUE

Voie IV :

Injection lente en au moins 15 min en discontinu ou en continu au PSE

Patient en décubitus afin d'éviter la survenue d'effets indésirables (nausées, vertiges, sueurs)

- Délai d'action : 30 à 60 min
- Durée d'action : 4 à 6 heures

Il est recommandé d'éviter de mélanger dans la même seringue Acupan® et une autre spécialité injectable.

Éviter d'associer avec d'autres traitements à action anticholinergique

À éviter chez le sujet âgé !



Les opioïdes faibles

NIVEAU 2

Pharmacocinétique

Pourquoi s'intéresser également à la pharmacogénétique des cibles pharmacocinétiques des antalgiques opioïdes ?

Médicament	Transport	Métabolisme	Métabolites	Métabolite actif
Morphine	P-glycoprotéine	UGT2B7	M6G, M3G	oui (M6G)
Codéine		CYP2D6	Morphine	oui
Méthadone	P-glycoprotéine	CYP3A4	EDDP	non
Fentanyl	P-glycoprotéine	CYP3A4	Norfentanyl	non
Tramadol	P-glycoprotéine	CYP2D6	M1, M2	oui (M1)
Oxycodone	P-glycoprotéine	CYP2D6	oxymorphone	oui

Tableau 1 Enzymes majeurs impliqués dans le métabolisme des analgésiques.

	CYP2B6	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4	CYP2E1	UGT	estérases
Paracétamol						■	■	
AINS		■					■	
Codéine				■	■		■	
Tramadol	■			■		!	■	
Oxycodone				■	■			
Morphine							■	
Hydromorphone							■	■
Péthidine				■	■			■
Méthadone	■		■	■	■		■	
Buprénorphine				■	■		■	
Fentanyl					■			
Sufentanil					■			
Alfentanil					■			
Rémifentanil								■

CYP = cytochrome P450 ; UGT = uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransférase ; ■ = voie métabolique majeure ; ■ = voie métabolique mineure ; ! = biotransformation en métabolite actif ; * = concerne uniquement le kétoprofène, le naproxène et le kétorolac.

Les opioïdes faibles Niveau 2

- Palier 2 (opioïdes faibles) seuls ou en association
 - Codéine + Paracétamol (Dafalgan ou efferalgan codéiné®, codoliprane®, klipal codéiné®, claradol codéiné®, paracétamol codéiné)
 - Codéine + paracétamol + caféine (Migralgine®, Prontalgine®)
 - Codéine + Paracétamol+ ibuprofène (Antarène codéiné®)
 - Codéine + acétylsalicylique + caféine (Sedaspir®)
 - Codéine + acétylsalicylique + paracétamol (Novacetol®)
 - Dihydrocodéine (Dicodin®)
 - Tramadol (Topalgic®, contramal®, Zamudol®, Monocrixo®, Monoalgic®, Monotramal®, Orozamudol®, Biodalgic®, Takadol®)
 - Tramadol + paracétamol (générique ou Ixprim®, Zaldiar®)
 - Tramadol + dexketoprofène (Skudexum®)
 - Paracétamol + poudre d'opium + caféine (Lamaline®)
 - Paracétamol + poudre d'opium (Izalgi®)

Paracétamol + dextropropoxyphène (Diantalvic, Dialgirex, Propofan) retiré du marché.

Codéine Niveau 2

EN THEORIE

Métabolisation par cytochrome P450 2D6

AUTRES PROPRIETES:

- Antitussif
- Antidiarrhéique

FORMES GALENIQUES

- Comprimés et sirop (adulte)
- Sirop (enfant)

POSOLOGIE

- Phosphate de Codéine en association avec Paracétamol 20 à 60mg/ 200 à 600 mg toutes les 4 à 8h en LI ou Paracétamol + Ibuprofène antarène codéiné® 200/30 ou 400/60
Ex klipal codéiné® 300/25 à 600/50mg, codoliprane® 400/20mg, dafalgan codéine® 500/30mg, claradol codéine® 500/20mg, efferalgan codéine® 500/30mg, paracétamol codéiné® 400/20 ou 500/30
- Attention association possible AINS + codéine: ex antarène codéiné
- Codéine seule sous forme sirop : 0,5 à 1 mg /kg/prise, toutes les 6 à 8 h avec possibilité de prise toutes les 4 h sans dépassement 6 prises/j
- Dihydrocodéine 60mg ttes les 12h en LP

EFFETS INDESIRABLES ceux des opiacés

CI

- insuffisance respiratoire, asthme, insuffisance hépatocellulaire, et allaitement en dehors d'une prise ponctuelle.

EN PRATIQUE

LI :

- délai d'action: 1h (en association avec le Paracétamol, 30 min)
- durée d'action: 4 h

LP :

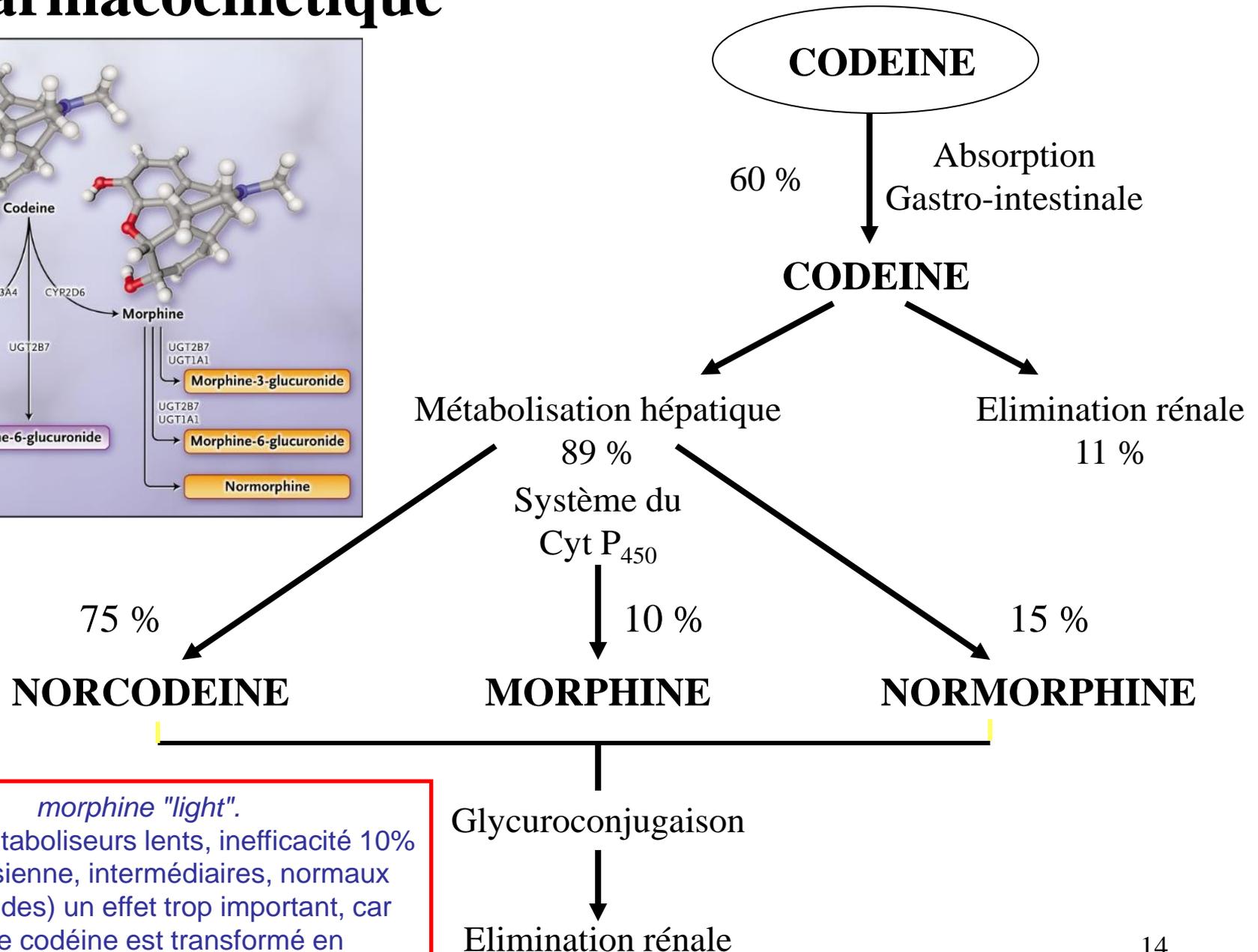
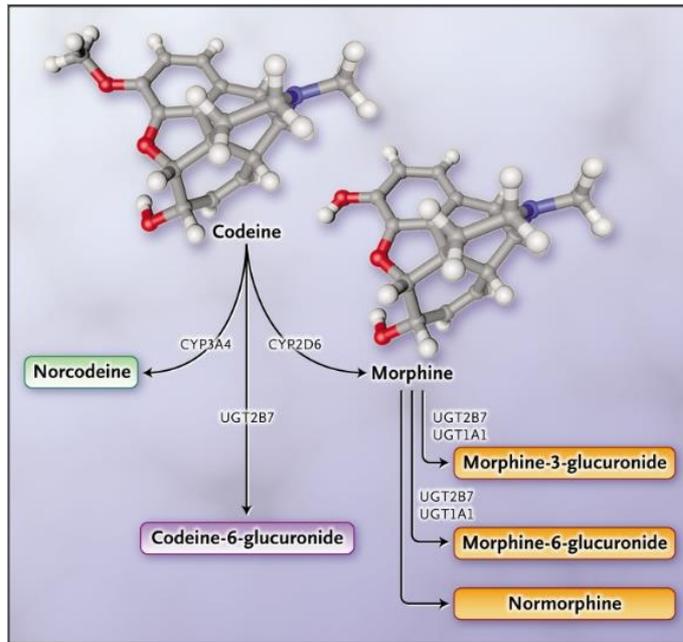
- délai d'action: 1h30 à 2 h
- durée d'action: 12 h

Dicodin® à ne pas croquer ou écraser
Diviser par 2 les doses chez le sujet âgé

Les membres du PRAC ont émis les recommandations suivantes :

- *indication restreinte aux enfants de plus de 12 ans après échec du paracétamol et/ou des AINS,*
- *prescription à la plus faible dose efficace et pour la durée la plus courte possible,*
- *contre-indication après amygdalectomie ou adénoïdectomie prenant en compte le facteur de risque additionnel que représente le syndrome d'apnée obstructive du sommeil,*
- *non utilisation au cours de l'allaitement (le passage de la codéine dans le lait représentant une voie d'exposition de l'enfant),*
- *appel aux prescripteurs sur la voie de métabolisation de la codéine.*

Pharmacocinétique



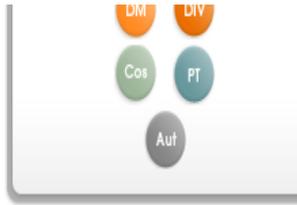
morphine "light".

4grpes: métaboliseurs lents, inefficacité 10%
pop caucasienne, intermédiaires, normaux
et ultra rapides) un effet trop important, car
un excès de codéine est transformé en
morphine = effets indésirables.

Prescription sécurisée

L'ANSM publie la liste des médicaments contenant de la codéine, du dextrométhorphan, de l'éthylmorphine ou de la noscapine désormais disponibles uniquement sur ordonnance - Point d'Information

17/07/2017



Suite à la décision de la ministre des Solidarités et de la Santé Agnès Buzyn, d'inscrire tous les médicaments contenant de la codéine, du dextrométhorphan, de l'éthylmorphine ou de la noscapine sur la liste des médicaments disponibles sur ordonnance, l'ANSM publie ci-dessous la liste des médicaments concernés.

Par arrêté en date du 12 juillet, les conditions d'exonération à la réglementation des substances vénéneuses relatives aux médicaments contenant de la codéine, de l'éthylmorphine, du dextrométhorphan ou de la noscapine, sont supprimées.

Par conséquent, les conditions de prescription et de délivrance des médicaments concernés sont désormais les suivantes au regard de la réglementation des substances vénéneuses :

- pour les médicaments à base de codéine ou d'éthylmorphine sous forme de sirop: liste II
- pour les médicaments à base de codéine ou d'éthylmorphine sous une forme pharmaceutique autre que sirop: liste I
- pour les médicaments à base de dextrométhorphan ou de noscapine quelle que soit leur forme pharmaceutique: liste I

La vente de ces médicaments sur les sites internet des pharmacies n'est plus possible.

Cette mesure fait suite à l'identification de nombreux cas d'abus et d'usage détournés de ces médicaments en particulier chez des adolescents et de jeunes adultes

Dans la douleur (et fièvre)

ALGISEDAL, comprimé	LINDILANE 400 mg/25 mg, comprimé
ALGICALM, 400 mg/25 mg, comprimé	MIGRALGINE, gélule
CLARADOL CODEINE 500 mg/20 mg, comprimé	NOVACETOL (ASPIRINE PARACETAMOL), comprimé
CODOLIPRANE ADULTES 400 mg/20 mg, comprimé sécable	PARACETAMOL CODEINE ARROW 400 mg/20 mg, comprimé sécable
COMPRALGYL 400 mg/20 mg, comprimé sécable	PRONTALGINE, comprimé
GAOSEDAL CODEINE, comprimé	SEDASPIR, comprimé
KLIPAL CODEINE 300 mg/25 mg, comprimé	

Les médicaments suivants contenant de la codéine, indiqués dans la douleur, nécessitent déjà une ordonnance (liste indicative au 30 juin 2017)

Dans la douleur (et fièvre)

ANTARENE CODEINE 200 mg/30 mg, comprimé pelliculé	KLIPAL CODEINE 600 mg/50 mg, comprimé
ANTARENE CODEINE 400 mg/60 mg, comprimé pelliculé	PARACETAMOL CODEINE ARROW 500 mg/30 mg, comprimé effervescent sécable
CODOLIPRANE 500 mg/30 mg, comprimé	PARACETAMOL CODEINE BIOGARAN 500 mg/30 mg, comprimé effervescent sécable
CODOLIPRANE 500 mg/30 mg, comprimé effervescent sécable	PARACETAMOL CODEINE CRISTERS 500 mg/30 mg, comprimé effervescent sécable
DAFALGAN CODEINE, comprimé pelliculé	PARACETAMOL CODEINE EG 500 mg/30 mg, comprimé effervescent sécable
DAFALGAN CODEINE, comprimé effervescent sécable	PARACETAMOL CODEINE MYLAN 500 mg/30 mg, comprimé effervescent sécable
DOLIPRANE CODEINE 400 mg/20 mg, comprimé sécable	PARACETAMOL CODEINE SANDOZ 500 mg/30 mg, comprimé effervescent sécable

Tramadol Niveau 2

EN THEORIE

PROPRIETE SPECIFIQUE :

- Agoniste μ
 - Inhibiteur de la recapture de la NA
 - Inhibiteur de la recapture de la SE
- Action sur douleurs nociceptives et neuropathiques

FORMES GALENIQUES

- Gélules, comprimés, effervescents, solutions buvable et injectable (IV, SC hors AMM)

POSOLOGIE

- **Enfant :**
 - dès 3ans : sol buvable 1mg/kg par prise
 - dès 12ans : forme LP
- **Adulte :** dose maximale
 - 400mg/jour par voie orale
 - 600mg par voies injectables

EFFETS INDESIRABLES:

- Nausées, vertiges
- Risque de convulsion
- Troubles neuropsychiques

CONTRE-INDICATIONS

- Épilepsie non contrôlée car diminue le seuil épiléptogène
- Insuffisance respiratoire sévère, d'intoxications aiguës ou surdosage avec des produits dépresseurs du SNC (alcool, hypnotiques, autres analgésiques, ...);
- chez les patients traités ou ayant reçu dans les 15 jours des IMAO
- Pendant l'allaitement si un traitement au long cours est nécessaire....

EN PRATIQUE

Forme LP : de 50mg à 200mg

- délai d'action : 2 à 3h
- durée d'action : forme LP 12h et forme LP 24h

Forme LI :

- délai d'action : 1 à 2h par voie orale et 10 à 20 min en IV
- durée d'action : 4 à 7h

En association avec le Paracétamol®: 325mg

Paracétamol + 37,5mg Tramadol (cp et cp effervescent)

- dose maximale : 8cp/j

PRECAUTIONS D'EMPLOI

Chez les personnes âgées > 75ans, chez l'insuffisant hépatique et l'insuffisant rénal : l'élimination du produit est retardée

allonger l'intervalle de prise : 6h minimum (pour la forme à libération normale)

Enfant métaboliseur rapide

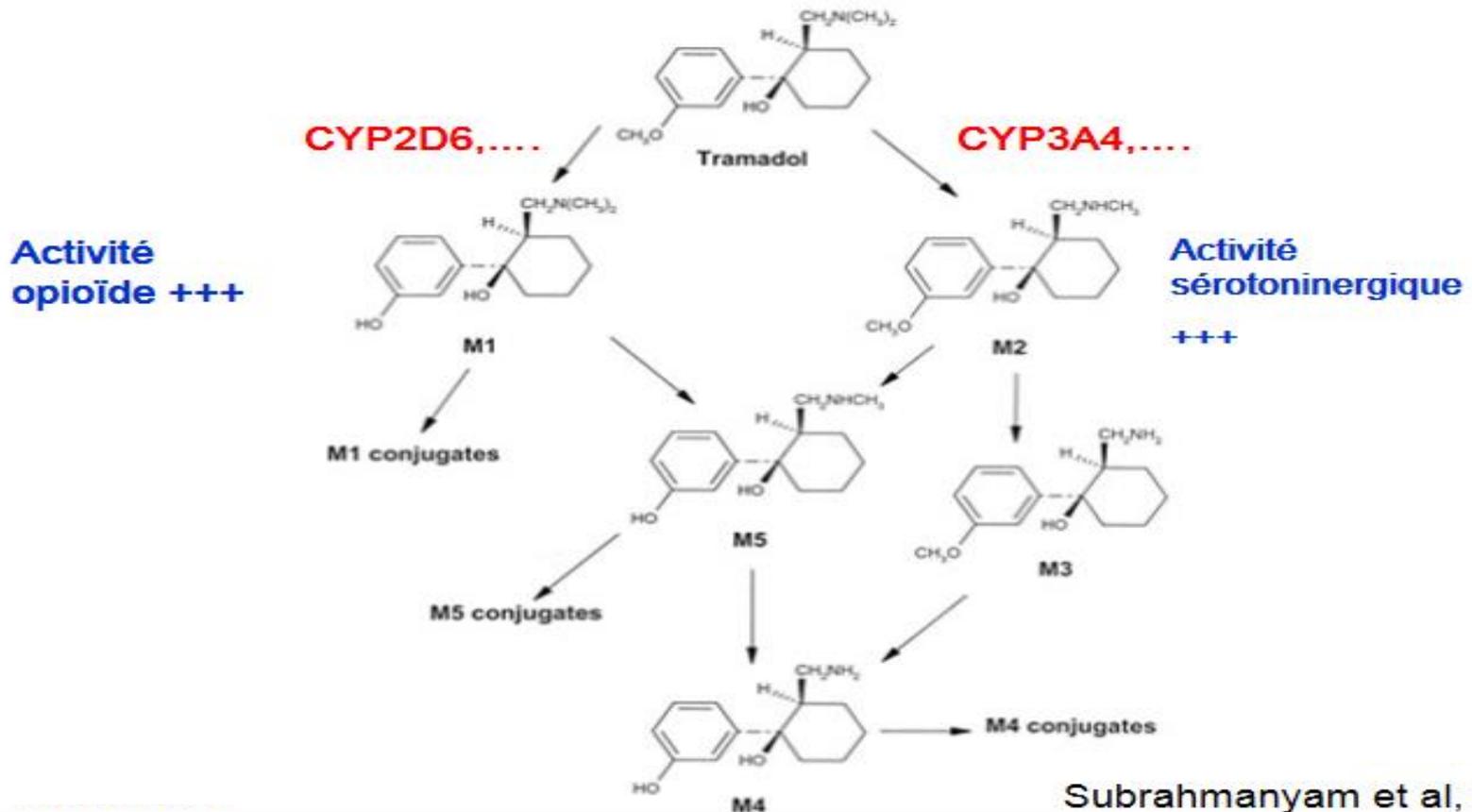


Tramadol: risques d'abus, de mésusage et de pharmacodépendance

- est à proscrire comme traitement de substitution pour une dépendance aux opioïdes,
- ne doit pas être prescrit conjointement à un opioïde fort tel que la méthadone ou la buprénorphine,
- n'est pas recommandé dans le traitement de la douleur migraineuse,
- risque de provoquer, à fortes doses, des crises convulsives ainsi que des effets indésirables graves allant jusqu'au décès ;
 - il est nécessaire de surveiller le développement d'une tolérance, l'augmentation des doses et un comportement de recherche du médicament chez le patient ;
 - les signes de sevrage sont fréquents à l'arrêt du traitement et peuvent survenir à des doses thérapeutiques, après de très courtes durées de traitement.

Pharmacocinétique

Métabolisme du tramadol



Tramadol Niveau 2

Moulis et al. Effets indésirables « graves » du tramadol : bilan 2011–2015 de pharmacovigilance en France. **Thérapie 2017** (sous presse).

- Le tramadol bénéficie d'un suivi national de Pharmacovigilance depuis 2011 suite au report potentiel des prescriptions après l'arrêt de commercialisation du dextropropoxyphène. Le CRPV de Toulouse présente ici un bilan des données de pharmacovigilance pour le tramadol chez l'adulte entre le 1er août 2011 et le 31 décembre 2015. Parmi les 1 512 notifications d'effets indésirables graves (EIG) analysées pendant la durée du suivi, **la majorité des EIG observés étaient attendus** (décrits dans le RCP) et expliqués par les propriétés opioïdes du tramadol (neurologiques, psychiatriques, gastro-intestinaux) ou par les propriétés inhibitrices de la recapture de la sérotonine (vomissements, hypoglycémies, hyponatrémies, syndromes sérotoninergiques). Les auteurs soulignent que **132 notifications concernant des atteintes hépatobiliaires** ont été enregistrées (non décrit dans le RCP).
- L'atteinte hépatique était majoritairement **cholestatique** (tramadol seul) ou cytolytique (tramadol+paracétamol). Ceci laisse supposer une possible potentialisation de l'effet hépatotoxique du paracétamol par le tramadol. Des signaux potentiels ont été mis en évidence à savoir des syndromes sérotoninergiques avec le tramadol seul, des hyponatrémies et des effets cardiaques (chocs cardiogéniques rapportés dans des contextes de surdosage). Les affections dermatologiques à type de DRESS, affections bulleuses sont à surveiller. Des cas d'erreurs médicamenteuses ont été rapportés (n=22) concernant les étapes d'administration ou de dispensation. Enfin, un cas de choc cardiogénique chez un métaboliseur ultra-rapide du CYP2D6 a été rapporté soulignant l'intérêt de l'analyse du polymorphisme du CYP2D6 chez tout patient présentant un effet indésirable semblant disproportionné par rapport à la posologie de tramadol.
- La poursuite du suivi de pharmacovigilance devrait permettre de préciser ces signaux.

Lamaline® Niveau 1 ou 2 ? IZALGI® Niveau 2

EN THEORIE

FORMES GALENIQUES :

Lamaline®:

– Suppo: 500mg Paracétamol, 15mg Opium, 50mg Caféine

– Gélule: 300mg Paracétamol, 10mg Opium, 30mg Caféine

Izalgi®

- Gélule: 500mg Paracétamol, 25mg Opium sans Caféine
25 mg d'opium = 2.5 mg de morphine

POSOLOGIE :

Lamaline®:

– 3 à 5 gélules par jour, à raison de 1 à 2 gélules par prise, sans dépasser 10 gél/j

– 1 suppositoire, 2 à 3 fois par jour, sans dépasser 6 suppositoires par jour

Izalgi®

- 1 gélule toutes les 6 h si besoin sans dépasser 4/jour

Intervalle min entre 2 prises : 4 h

EFFETS INDESIRABLES

- constipation et somnolence

CI

- Insuffisance hépatocellulaire, grossesse et d'allaitement,
- Association aux agonistes partiels ou aux agonistes-antagonistes morphiniques (nalbuphine, buprénorphine, pentazocine) en raison d'un risque de diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs et de survenue d'un syndrome de sevrage
- < 15 ans

EN PRATIQUE

Délai d'action 1h

Durée d'action 4h

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'intervalle entre deux prises sera au minimum de 8 heures.

Si lamaline précautions en cas d'insuffisance hépatique

Stratégies thérapeutiques

Règles d'équianalgésie

- 6 gél DI-ANTALVIC = 20 mg de morphine
- 6 cp EFFRALGAN CODEINE = 30 mg
- 2 gél DICODIN = 40 mg
- 4 gél TOPALGIC 50 = 40 mg
- 4 gél SOPHIDONE 4 mg = 40 mg
- MORPHINE SC = 1/2 dose
- MORPHINE IV = 1/3 dose
- 25 µg DUROGESIC (72h) = 90 mg
- 2 cp OXYCONTIN 10 mg = 40 mg

Recommandation si IH



- Analgésiques non-opioïdes

- Paracétamol: dose max 2-3 g/j
- AINS: éviter

- Opioïdes

- Codéine
- Tramadol
- Morphine
- Hydromorphone
- Fentanyl
- Sufentanil
- Remifentanil
- Buprénorphine ?

efficacité incertaine

↓ doses

↑ Intervalle d'administration

pas de modifications

Tableau 2 Modifications pharmacocinétiques et recommandations d'utilisation des analgésiques en cas d'insuffisance hépatique.

Analgésique	Modifications pharmacocinétiques chez l'insuffisant hépatique	Recommandations et ajustement des doses *
Paracétamol †	50-100 % ↑ t _{1/2} , ↑ AUC, ↓ CL [1,22]	Diminuer les doses à 2 g/jour
Anti-inflammatoires non stéroïdiens[‡]		
Aspirine	2-fois ↑ AUC de l'acide salicylique; ↑ risque de toxicité [48]	
Naproxène	↓ CL _L de 60 % [55]	Diminuer les doses de 50 %
Ibuprofène	Pas de modifications significatives [31]	Pas d'ajustement
Etodolac	Pas de modifications significatives [7]	Pas d'ajustement
Sulindac	3-fois ↑ AUC du sulindac et 4-fois ↑ AUC du sulindac sulfide (métabolite actif) [31]	Diminuer les doses
Diclofénac	Pas de changements	Pas d'ajustement
Célécoxib	↑ AUC possible chez le cirrhotique alcoolique 40 % ↑ AUC en cas d'IH légère 140 % ↑ AUC en cas d'IH modérée [15]	Si IH modérée, diminuer les doses de 50 %
Opioides		
Codéine	↓ biotransformation en morphine 3,2-fois ↑ AUC et 2,6-fois ↑ t _{1/2}	À éviter, manque d'efficacité possible
Tramadol	↓ transformation en O-déméthyltramadol [39]	Espacement des prises ou réduction des doses. Effet antalgique non évalué dans cette population
Morphine †	↑ biodisponibilité orale; ↑ t _{1/2} ; ↓ CL [13,28,35,40]	2-fois ↑ intervalle d'administration. De plus, réduire les doses si administration orale
Oxycodone	↑ AUC; ↑ t _{1/2} ; ↓ CL [32,51]	Diminuer les doses et/ou espacer les prises
Hydromorphone †	↑ biodisponibilité orale; t _{1/2} inchangé en cas d'IH modérée [18]	Diminuer les doses. Si IH sévère, considérer un espacement des prises.
Péthidine	↑ biodisponibilité orale; 2-fois ↑ t _{1/2} ; 2-fois ↓ CL [14,34]	Éviter l'utilisation répétée Risque d'accumulation du métabolite neurotoxique.
Méthadone	↑ t _{1/2} ; risque d'accumulation possible [44,45].	Si IH légère ou modérée, pas de changements. Si IH sévère, titration prudente
Buprénorphine	Données indisponibles. ↓ clairance possible	Aucune recommandation.
Fentanyl	Pas de modifications après une dose i.v. unique en cas d'IH modérée [27]	Diminution des doses peut être nécessaire en cas de patches ou de perfusion continue
Sufentanil	Pas de modifications après une dose i.v. unique en cas d'IH modérée [11]	Diminution des doses peut être nécessaire en cas de perfusion continue
Alfentanil	↓ liaison protéique; ↑ t _{1/2} ; ↓ CL même en cas d'IH légère [3,21]	Diminuer les doses et prolonger l'intervalle d'administration. Préférer un autre opioïde de la classe des phénylpipéridines
Rémifentanil	Pas de modifications [17]	Pas d'ajustement

* Adaptation des doses en cas d'insuffisance hépatique sévère sauf si indiqué autrement

† : analgésiques métabolisés par conjugaison. ‡ : l'adaptation des doses concerne les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Les AINS sont proscrits en cas d'insuffisance hépatique sévère ; t_{1/2} = demi-vie d'élimination ; AUC = aire sous la courbe ; CL = clairance plasmatique totale ; CL_L = clairance de la fraction libre ; IH = insuffisance hépatique ; i.v. = intraveineux ; ↑ = augmentation ; ↓ = diminution.

Recommandation si IR

- Palier 1
 - Paracétamol: élimination du métabolite actif mineure 😊
 - Nefopam: métabolite inactif 😊
 - AINS vasoconstriction de l'A efférente du glomérule diminution du débit sanguin rénal 😞
- Palier 2
 - Tramadol: élimination urinaire augmentation de la $\frac{1}{2}$ vie d'élimination éviter les formes LP et espacer les prises
 - Codéine: augmentation de la $\frac{1}{2}$ vie d'élimination à éviter
 - Opium: manque de données
- Palier 3
 - Morphine: demi-vie 1 à 4h métabolisme hépatique se dégradant en 2 métabolites d'élimination rénale dont 1 actif M6G
 - Oxycodone: demi-vie de 2 à 3h élimination rénale de ses métabolites actifs à éviter si IRC sévère 😞
 - Fentanyl: demie-vie 2 à 4 h voie IV, 17h patch métabolisme hépatique en composés inactifs 😊
 - Hydromorphone métabolite actif
 - Méthadone: demi-vie prolongée métabolites hépatiques inactifs peu d'élimination rénale mais forte fixation plasmatique et variabilité interindividuelle
 - Buprénorphine: métabolisme uniquement hépatique 😊

EN DIALYSE?



ANTALGIQUES PALIER 1					
Molécule		Posologie usuelle	Adaptation hémodialyse	Dialysable réadministration?	Remarques
PARACETAMOL		500mg à 1g/6H Dose max =4g/j	2g/j 500mg à 1g/8H 3g/j pour une durée limitée	dialysable en partie réadministration possible 1/2 dose ou dose entière (sur prescription)	dose à adapter - insuffisance hépatique - personne dénutrie - personne âgée - <50kg 500mg max/prise
NEFOPAM	ACUPAN® IV possibilité de PO sur prescription	20 à 120mg /jour	débuter à 20mg/prise max 60mg/j	non déterminé	à donner de préférence après dialyse attention à la tolérance digestive (nausée, vomissement)

ANTALGIQUES PALIER 2					
Molécule		Posologie usuelle	Adaptation hémodialyse	Dialysable réadministration?	Remarques
TRAMADOL à libération immédiate		50 à 100mg sur 4 à 6H	50mg/12H 100mg max/j	lentement dialysable réadministration possible en dose entière après séance de dialyse	⚡ pas de libération prolongée (LP) risque de surdosage même début d'efficacité entre la forme orodispersible et gélule.
PARACETAMOL ET TRAMADOL	(37,5mg tramadol +325mg paracétamol)	3cp/j max	3 cp max par jour	réadministration après séance de dialyse	⚡ éviter la forme IV administration de préférence après dialyse réadministration possible de 500mg de paracétamol après dialyse.
CODEINE ET PARACETAMOL		6 cp /j max	4cp/jour soit 2g de paracétamol/j	réadministration déconseillée	
PARACETAMOL +OPIUM +/- CAFFEINE	300mg paracétamol +10mg opium +30mg caféine	10 gel/j max En 2 à 5 prises	Absence de données Pas de recommandation possible	Absence de données Pas de recommandation possible	
	500mg paracétamol + 25mg d'opium	1gel/4 à 6h max 4gel/j			

DOULEUR NEUROPATHIQUE					
Molécule		Posologie usuelle	Adaptation hémodialyse	Dialysable réadministration?	Remarques
GABAPENTINE	NEURONTIN®	900mg à 3600mg/jour	Max 300mg/jour	dialysable réadministration en fin de séance	Débuter doucement augmentation progressive Surveillance de la somnolence
PREGABALINE	LYRICA®	150 mg à 600mg/j	25 à 75 mg/jour	dialysable 50% réadministration en fin de séance 25 à 50 mg (sur prescription)	Débuter doucement augmentation progressive Surveillance de la somnolence
EMPLATRE DE LIDOCAINE	VERSATIS® 5%	1 à 3 patchs par jour pendant 12h			AMM douleurs postzostériennes Traite les douleurs neuropathiques localisées.
EMPLATRE DE CAPSAICINE	QUTENZA®	Tous les 90 jours			Traite les douleurs neuropathiques localisées.
ANTIDEPRESSEUR TRICYCLIQUES	LAROXYL®	25 à 75 mg/j		Pas dialysable	

ANTALGIQUES PALIER 3					
Molécule	Ex. de médicaments	Posologie usuelle	Adaptation hémodialyse	Dialysable réadministration?	Remarques
MORPHINE <i>usage temporaire</i>	MORPHINE IV à privilégier par rapport au SC	titration	50% de la dose	non dialysable	effet potentialisé par la prise de paracétamol ⚡ dosage SC n'est pas équivalent au dosage IV (15mg SC équivaut à 10mg IV) pas de libération prolongée (LP)
	MORPHINE SC	5 à 10mg toute 4 à 6H		pas de réadministration	
	MORPHINE PO	5 à 10 mg toute les 4H	débuter à 25% de la dose		
OXYCODONE	OXYNORM®	5 à 10mg/ 4H à 6 H	2,5 à 5mg/ 6 à 8H	En partie dialysable Préférer prise en fin de dialyse.	10mg d'oxynorm = 20 mg morphine per os
	OXYCONTIN®	dose initiale 20mg	5mgx2/j	PAS de réadministration Risque de surdosage	interdose oxynorm possible
FENTANYL		25 à 100 µg	débuter 1 patch de 25µg/72H (possibilité de débuter avec 12µg)	non dialysable	Alternative : Citrate de fentanyl transmuqueux ! AMM limité à la cancérologie Risque de dépendance

**TRAITEMENT
MÉDICAMENTEUX DE LA
DOULEUR NEUROPATHIQUE**

Questionnaire DN4

Probabilité de douleur neuropathique

Interrogatoire du patient

Répondez aux questions ci-dessous en cochant 1 seule case par item

Question 1. La douleur présente-t' elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes?

	OUI	NON
1. Brûlure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Sensation de froid douloureux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Décharges électriques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Question 2. La douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants?

	OUI	NON
4. Fourmillements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Picotements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Engourdissements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Démangeaisons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Score du patient /7

Chaque item est noté 0 ou 1 selon la réponse positive ou négative du patient. Un score de **3 sur 7** est la valeur seuil qui permet d'évoquer une composante neuropathique de la douleur et conduit à procéder à une examen clinique simple qui précise les anomalies de la sensibilité associées à la douleur.

Examen du patient

Question 3. La douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence:

	OUI	NON
8. Hypoesthésie au tact	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Hypoesthésie à la piqûre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Question 4. La douleur est-elle provoquée ou augmentée par:

	OUI	NON
10. Le frottement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Score du patient /10

Chaque item est noté 0 ou 1 selon la réponse positive ou négative qui lui est attribuée.

Un score total supérieur ou égal à **4 sur 10** indique une très forte probabilité que la douleur évaluée soit d'origine neuropathique

Moyens thérapeutiques

- Efficacité établie dans plusieurs étiologies (GRADE A)
 - Antiépileptiques modulateurs des canaux calciques
 - Gabapentine NEURONTIN*
 - AMM: Traitement des douleurs neuropathiques périphériques
 - Induction lente
 - 2400 à 3600mg/j
 - 3 prises
 - Prégabaline LYRICA*
 - AMM: Ttt des douleurs neuropathiques périphériques et centrales
 - Induction plus rapide
 - 300 à 600mg/j en 2 ou 3 prises
 - Efficace dès la 1^o semaine
 - Prégabalin Zentiva K.S (prégabalin): douleur neuropathique (26/12/2016)
 - Troubles anxieux et troubles du sommeil
 - Bon profil de tolérance : vertiges, somnolence

Moyens thérapeutiques

- Efficacité établie dans plusieurs étiologies

(GRADE A)

– Antidépresseurs tricycliques inhibiteur non sélectif de la recapture de la monoamine

- Amitriptyline, imipramine, clomipramine
- LAROXYL*, ANAFRANIL*, TOFRANIL*
- AMM douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte/douleurs neuropathiques/Algies rebelles
- Dose moyenne efficace : 50-75mg/j
- Induction très lente, début à 5-10mg/j
- Prise unique le soir
- Effets indésirables fréquents
 - sédation, confusion,
 - constipation, sécheresse buccale, dysurie,
 - vertiges, troubles visuels,
 - palpitations, hypotension orthostatique
 - trouble du rythme cardiaque, mort subite

Moyens thérapeutiques

- Antidépresseurs tricycliques
 - Non recommandés chez les sujets âgés
 - Contre-indications :
 - Facteurs de risques cardio-vasculaires: IDM récent
 - Glaucome à angle fermé
 - Troubles urétroprostatiques
 - Hypersensibilité au produit
 - Association aux IMAO + sultopride
 - Galactosémie congénitale
 - Précaution d'emploi:
 - 0.21mg sodium attention si régime hyposodé strict
 - Insuffisant rénal et hépatique
 - Abaissement seuil épiléptogène
 - Efficacité dans la dépression, l'anxiété et les troubles du sommeil chroniques : à posologie plus élevée

Moyens thérapeutiques

- Efficacité établie dans plusieurs étiologies (GRADE A)
 - Opioïdes forts
 - Morphine
 - 15-300mg/j
 - Oxycodone OXYCONTIN* LP / OXYNORM* LI
 - Oxycodone 10mg = morphine orale 20mg
 - Dose efficace : 10-120mg/j
 - Bon profil de tolérance
 - Douleurs nociceptives, cancéreuses

Moyens thérapeutiques

- Efficacité établie dans un nombre restreint d'étiologies (GRADE A)
 - Duloxétine : CYMBALTA* IRS-NA
 - AMM: Polyneuropathie diabétique
 - Dépression et anxiété
 - 60-120mg/j au milieu du repas
 - Nausées, constipation, somnolence, vertiges
 - Pas d'effet cardiaque
 - Tramadol :
 - double mécanisme d'action : opioïde faible + IRSNA
 - Polyneuropathie diabétique
 - Autres polyneuropathies sensibles
 - 200-400mg/j
 - Vertiges, nausées, somnolence

Moyens thérapeutiques

- Efficacité établie dans un nombre restreint d'étiologies (GRADE A)
 - Lidocaïne topique : VERSATIS*
 - AMM: Douleur post-zostérienne (allodynie mécanique)
 - 3 patchs/j pour couvrir l'ensemble de la zone douloureuse pendant 12h/j
 - Sur peau saine
 - Pas de passage systémique
 - Délivrance hospitalière 09/2008 -> médecine de ville

Moyens thérapeutiques

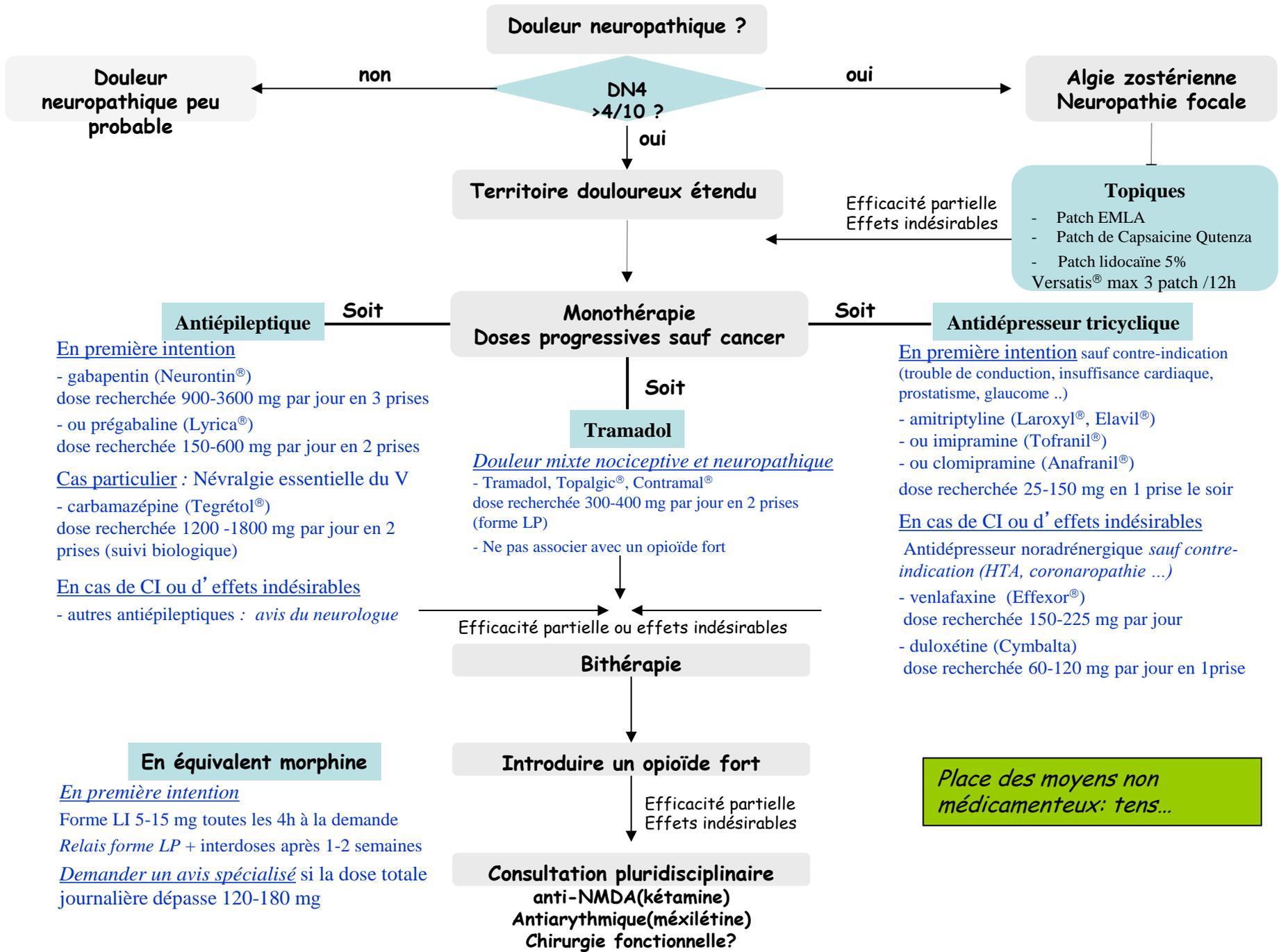
- Présomption d'efficacité (GRADE B)
 - Antidépresseurs
 - Venlafaxine, maprotiline
 - EFFEXOR*, LUDIOMIL* pas d'AMM
 - Antiépileptiques
 - Valproate de sodium DEPAKINE*, pas d'AMM
 - Carbamazépine TEGRETOL* AMM douleurs neuropathiques, névralgies du trijumeau et du glossopharyngien
 - capsaïcine topique
 - QUTENZA* AMM douleurs neuropathiques périphériques chez les adultes
 - Dronabinol (cannabinoïde)
 - DN SEP
 - ATU

Moyens thérapeutiques

- Absence de preuve démontrée
 - Antidépresseurs
 - Fluoxétine, paroxétine, milnacipran
 - PROZAC*, DEROXAT*, IXEL* pas d'AMM
 - Antiépileptiques
 - **Clonazepam RIVOTRIL***
 - Oxcarbazépine, lamotrigine, levetiracetam, topiramate
 - TRILEPTAL*, LAMICTAL*, KEPPRA*, pas d'AMM, EPITOMAX*
AMM le traitement prophylactique de la migraine Topiramate (Epitomax et ses génériques) : mise en garde sur l'utilisation hors AMM dans les troubles de l'humeur (06/10/2016)
De nombreuses prescriptions de topiramate en dehors des conditions de l'AMM ont été observées, notamment comme thymorégulateur. Il est rappelé aux professionnels de santé que l'utilisation du topiramate expose les patients à des risques d'effets indésirables potentiellement graves, ainsi qu'à des risques malformatifs chez les enfants exposés in utero. Aussi, l'utilisation hors AMM des spécialités à base de topiramate est déconseillée.
 - Agonistes NMDA
 - Kétamine

Moyens thérapeutiques

- Associations médicamenteuses
 - Gabapentine + morphine : effet additif (A)
 - Gabapentine + venlafaxine : effet additif (B)
- Traitements non médicamenteux
 - Neurostimulation trans-cutanée
 - douleur neuropathique périphérique focale (B)
 - Neurostimulation médullaire
 - douleur neuropathique périphérique focale (B)
 - Thérapies cognitives et comportementales
 - Comorbidité anxieuse (B)



Recommandations professionnelles JTD, SFETD 2008

CAS PARTICULIERS:

- Névralgie du trijumeau ou du glosso-pharyngien : **carbamazépine** ou **phénytoïne**
- Neuropathie post-zostérienne : **gabapentine**
- Neuropathie diabétique : **duloxétine**

Recommandations professionnelles

JTD, SFETD 2008

- Titration
 - Initiation à **doses faibles** et **augmentation progressive** par paliers en fonction de la tolérance et de l'efficacité
 - À poursuivre **jusqu'aux doses maximales** avant de considérer un échec
- Evaluation
 - Régulière durant le 1^o mois de l'efficacité et de la tolérance
- Prescription d'un traitement efficace
 - À poursuivre au moins 6 mois

Place des topiques anesthésiques locaux dans la gestion de la douleur

Les Topiques

- **Lidocaïne-prilocaine crème (EMLA®)**

AMM :

- Anesthésie par voie locale de la peau saine
- Anesthésie locale des ulcères de jambe exigeant une détersion mécanique longue et douloureuse, à la posologie de 1 à 2 g pour 10 cm² de surface sans dépasser la quantité maximale de 10 g.

Exemples:

- ponctions : veineuses, artérielles, lombaires, pleurales, exploratrices,
- chirurgie cutanée superficielle,
- pose de perfusion, pansements d'ulcères artériels ou veineux, pansements d'escarres
- pose de cathéters centraux La durée min d'application: 1 h et la durée max d'application 4 h. La peau, recouverte de crème par un pansement occlusif, est anesthésiée après 60 à 90 min de contact, sur une profondeur de 3 à 5 mm.

Durée de l'analgésie transcutanée: 2 à 3 heures.

Les Topiques

- **Lidocaïne emplâtre (VERSATIS 5%®)**

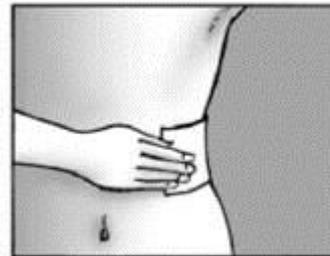
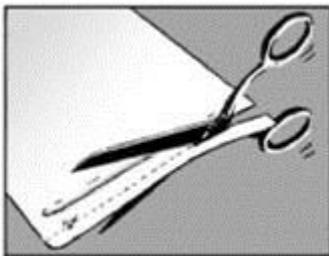
L'effet stabilisant de membrane neuronale entraîne une diminution d'activité des canaux sodiques

Selon l'AMM, l'emplâtre est indiqué dans les douleurs neuropathiques post-zostériennes, chez l'adulte. Il est efficace dans les allodynies.

Il est recommandé d'appliquer jusqu'à 3 compresses max pour couvrir la zone douloureuse, 1 fois/j, pendant 12 h.

Application sur une peau saine, les poils de la zone affectée doivent être coupés avec des ciseaux (ne pas raser).

Effets II: réactions locales légères ou modérées



Les Topiques



- **QUTENZA®**

Patch pour application cutanée contenant 8% de capsaïcine.

Le principe actif: capsaïcine synthétisée chimiquement (8-méthyle N-vanillyle 6-nonénamide composé actif du piment rouge). C' est un agoniste hautement sélectif du récepteur TRPV1 impliqué dans la transmission et la modulation des signaux douloureux. Ce récepteur est exprimé par les nocicepteurs cutanés, leur exposition à de fortes concentrations de capsaïcine induit leur désensibilisation et donc a priori un soulagement de la douleur.

Indications:

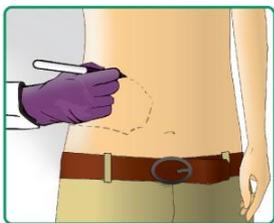
Douleurs neuropathiques périphériques chez les adultes, seul ou en association avec d' autres médicaments antidouleur.

Posologie:

Patch à usage unique à appliquer sur les zones cutanées les plus douloureuses. Max 4/ cure.

La zone douloureuse doit être déterminée par le médecin et délimitée par un marquage sur la peau

La peau doit être intacte, non irritée, et sèche.



Durée de pose : **30 mn sur les pieds, 60 mn sur les autres endroits du corps**

Les applications tous les 90 jours, si la douleur persiste ou réapparaît de nouveau.

Contre indication:

Hypersensibilité à la substance active ou à l' un de ses excipients, enfants et adolescents, HTA instable

Ne pas utiliser sur une peau lésée ou irritée, ni sur le visage, le cuir chevelu ou à proximité et sur les muqueuses.