

Traitement des douleurs chroniques: update¹

1^{re} partie: introduction, classification des douleurs et traitement par analgésiques non-opioides

Helmut Gerber^a, Patrick Willimann^b, Christoph Konrad^a

^a Klinik für Anästhesie, chir. Intensivmedizin, Schmerztherapie und Rettungsmedizin Luzerner Kantonsspital, Luzern

^b SchmerzMedizin Aarau

Quintessence

- La douleur chronique se distingue de l'aiguë par des modifications structurelles et fonctionnelles à la périphérie de même qu'aux niveaux spinal et nerveux central.
- Les mécanismes inhibiteurs normaux deviennent surchargés avec le temps. De nouveaux récepteurs potentialisateurs de signaux et mécanismes régulateurs tels que le récepteur du N-méthyl-D-aspartate (NMDA) et la microglie interviennent dans la transmission de la douleur.
- Dans la douleur chronique, la représentation corticale est également modifiée, ce qui fait que l'on peut parler d'une maladie douleur.
- Pour le traitement, en plus des analgésiques et coanalgésiques bien connus, il faut des méthodes interventionnelles, cognitivo-comportementales et alternatives.

Selon la définition de la Société internationale de l'étude de la douleur (IASP), la douleur chronique est une pathologie biosociale perdurant au-delà de la guérison cliniquement confirmable, contrairement à la douleur aiguë. Nous parlons habituellement de douleur chronique si sa durée est de 1 à 6 mois [1].

De la douleur chronique à la maladie douleur

La douleur n'est pas qu'une conséquence de l'«enclenchement» du système nerveux à la périphérie après un traumatisme mais elle reflète l'importance de l'excitation des voies centrales de la douleur [2]. Si cette excitation perdure cela peut devenir visible par une raréfaction des synapses et interneurons, de même que par une diminution de la population normale des récepteurs aux sites de transmission. Ces modifications sont appelées «neuroplasticité» et sont le substrat de la maladie douleur.

A la périphérie, sous l'effet de la libération accrue de neurotransmetteurs, il se produit une allodynie, hyperalgésie à la pression et au chaud, de même qu'une expansion secondaire de la zone algique (allodynie secondaire). Au niveau spinal, le récepteur du N-méthyl-D-aspartate (NMDA) est activé, ce qui provoque toute une série de modifications intracellulaires. L'augmentation de la transmission du signal ne peut plus être suffisamment modulée par les neurones descendants inhibiteurs ni par les transmetteurs (GABA, catécholamines, endorphines, sérotonine). Anatomiquement, nous voyons des lésions structurelles des fibres nerveuses avec mort cellulaire, dégénérescence d'axones et de synapses [3]. Des réac-

tions semblables se déroulent dans le cerveau. La modification de la représentation corticale de la zone algique peut en outre être la cause d'une perception perturbée [4, 5]. Ces modifications du système nerveux sous l'effet de cette stimulation sont rassemblées sous le terme de «neuroplasticité» ou «sensibilisation centrale» [6]. La planification d'un traitement de la douleur doit tenir compte de ces trois niveaux:

1. *Périphérique*: réduction de l'hyperexcitation et normalisation de la perception par des substances agissant sur le «milieu périphérique» (analgésiques agissant en périphérie tels qu'inhibiteurs de la cyclo-oxygénase, antipyrétiques, corticostéroïdes, anesthésiques locaux, évt opioïdes, applications topiques).
2. *Spinal*: réduction d'une sensibilité et d'une hyperexcitation anormales par des substances agissant sur la transmission spinale dans la corne postérieure (opioïdes, anesthésiques locaux, antagonistes du récepteur du NMDA, agonistes alpha-2, agonistes de la sérotonine, bloqueurs des canaux du sodium et du calcium).
3. *Central*: influence sur la représentation et l'élaboration de la douleur par médicaments (opioïdes, antagonistes du récepteur du NMDA, inhibiteurs de la cyclo-oxygénase) et mesures ergothérapeutiques (biofeedback, miroir).

Quantification de la douleur chronique

Des échelles de la douleur telles que la Visual Analog Scale (VAS; 0 = aucune douleur, 10 = douleur insupportable), la Verbal Rating Scale (VRS) ou la Numeric Rating Scale (NRS) avec 5 intensités sont validées pour la douleur chronique [7]. En alternative, il est possible de quantifier la douleur avec une Facial Rating Scale (petits enfants, déments).

Chez les patients souffrant de douleurs chroniques, il s'agit également de tenir compte de la pluridimensionnalité sensitive et affective. Des questionnaires spéciaux tels que «Pain detect» servent à faire l'importante différenciation entre douleurs nociceptives et neuropathiques [8, 9]. En plus de ces méthodes subjectives, le testing sensitif quantitatif (TSQ), par exemple en mesurant l'hyperalgésie au chaud ou la surface de l'allodynie secondaire, permet d'obtenir des informations et de préciser la sensibilité à la douleur, de même que le risque de chronici-

¹ Les parties 2 et 3 de cet article paraîtront dans les numéros suivants de SMF.



Helmut Gerber

Helmut Gerber est consultant de la Maison Medtronic. Christoph Konrad a reçu des honoraires de conférences par Pfizer.

sation [10]. Une hyperalgésie préopératoire prédit par exemple des douleurs chroniques après herniotomie [11] et l'augmentation de la surface de l'allodynie tactile une probable chronicisation à 6 mois [12].

Douleur chronique et troubles psychiques

Des troubles psychiques peuvent préexister et prédisposer le patient aux douleurs chroniques. Mais ces troubles psychiques peuvent également être une comorbidité de la douleur chronique. Indépendamment de la séquence chronologique, il y a à ce propos 2 faits importants:

1. Les patients ayant en plus de leur douleur chronique une comorbidité psychique ont une qualité de vie nettement moins bonne que ceux sans comorbidité.
2. Le résultat du traitement de la douleur chronique peut être insatisfaisant si le patient ayant une comorbidité psychique ne bénéficie que d'un traitement psychologique ou pharmacologique.

En plus de la quantification de la douleur, il faut donc s'intéresser aussi à la dysfonctionnalité et au comportement maladatif du patient face à sa maladie, par exemple au nombre de jours pendant lesquels le patient n'a pas pu répondre à ses obligations normales en raison de sa douleur ou à la présence de signes d'isolement social [13]. Les patients souffrant de «Chronic Widespread Pain» (CWP) ont plus volontiers un style d'attachement hésitant et ont besoin de stratégies de maîtrise comme traitement [14].

Classification des douleurs chroniques

Le triage en douleurs nociceptives (somatiques et viscérales) et neuropathiques se fait par l'anamnèse, l'examen de la caractéristique de la douleur (par ex. brûlante et térébrante dans la douleur neuropathique contre sourde et pesante dans la douleur nociceptive), l'examen et la localisation des zones d'allodynie et/ou d'hyperalgésie, de même qu'en tenant compte des comorbidités (encadré).

Sont appelées somatoformes des douleurs pour lesquelles aucune cause mesurable n'a été trouvée malgré un examen approfondi et s'expliquant par la personnalité et l'expérience particulières du patient. De nouvelles connaissances étayées par l'imagerie diagnostique (fMRI, PET) font maintenant voir cette définition sous un autre éclairage [15].

Les douleurs cancéreuses sont également appelées «malignes» à l'opposé des douleurs «bénignes» des pathologies non cancéreuses. L'indication à la prescription d'opioïdes était auparavant liée à cette distinction, avec la conviction qu'il s'agissait de douleurs nociceptives. Cette distinction n'est actuellement valable qu'en ce qui concerne le caractère invasif des mesures analgésiques et les risques et effets indésirables acceptés. Un tiers des douleurs cancéreuses sont neuropathiques (infiltration nerveuse, effet indésirable des cytostatiques) et les deux autres tiers nociceptives (compression, libération de médiateurs), ce qui impose des options thérapeutiques spécifiques (tab. 1 et 2 ↻) [16].

Douleurs nociceptive et neuropathique

La douleur nociceptive est transmise par les nocicepteurs (récepteurs des stimuli douloureux mécaniques, thermiques et chimiques); ils sont en connexion avec les fibres A-delta et C au niveau des terminaisons nerveuses libres et transmettent la sensibilité somato-viscérale.

La douleur neuropathique provient directement du système nerveux par des lésions, une inflammation ou dysfonction d'une partie du neuroaxe. Nous distinguons les douleurs neuropathiques périphériques (polyneuropathie, névralgie, lésion nerveuse, douleur fantôme) des centrales (par ex. après accident vasculaire cérébral).

Dans de nombreuses douleurs chroniques, il y a des composantes à la fois nociceptives et neuropathiques, par ex. dans le syndrome douloureux régional complexe (algodystrophie, causalgie), les douleurs postopératoires et post-traumatiques chroniques de même que la douleur cancéreuse («mixed pain»).

Principes du traitement médicamenteux de la douleur

Si l'anamnèse, les résultats d'examens et la caractérisation de la douleur sont mis ensemble il devrait être possible de prescrire un traitement ciblé sur le mécanisme même de la douleur.

La douleur nociceptive chronique est généralement abordée selon le modèle à 3 paliers de l'OMS [17]. Sont tout d'abord utilisés les antirhumatismes non stéroïdiens (ARNS), puis les ARNS plus opioïdes faibles et enfin les opioïdes puissants. Les associations (traitement multimodal) peuvent augmenter l'effet et réduire les effets indésirables par addition ou synergisme.

L'efficacité relative des analgésiques peut s'exprimer par le Number Needed To Treat (NNT). Il dit combien de patients doivent être traités pour obtenir une atténuation de la douleur de 50%. Si le Number Needed To Harm (NNH) est également connu il permet d'estimer l'importance des effets indésirables. Il faut en outre tenir compte des relations dose-effet de chaque classe de substances. Alors que le paracétamol a une courbe dose-effet linéaire même à hautes doses le diclofénac par ex. a un «ceiling effect» (effet plafond) à partir de 150 mg/jour: une dose plus élevée n'atténue pas plus la douleur et ne fait qu'accentuer les effets indésirables. L'administration entérale ou transdermique doit être préférée à la parentérale sauf si cette dernière se fait par perfusion continue. Les injections intramusculaires ou sous-cutanées sont obsolètes dans le traitement de la douleur chronique du fait que les concentrations plasmatiques élevées par intermittence accentuent les effets indésirables et, dans le cas des opioïdes, peuvent provoquer une accoutumance et une dépendance. En plus du traitement de fond, il est indispensable de prescrire un médicament en réserve pour les pics aigus («flambées douloureuses»).

Tableau 1

Traitement des douleurs nociceptives (somatiques-inflammatoires, viscérales).

Médicamenteux	Paracétamol
	Métamizole
	ARNS
	Opioides
Interventionnel	Blocs nerveux (anesthésique local, stéroïde)
	Radiofréquence (pulsée, chaleur)
	Cathéter épidural/intrathécal
	Implantation d'une pompe

cela que les antagonistes de la sérotonine tels que tropisetron ou granisetron suppriment partiellement l'analgésie du paracétamol [20]. Des études chez des sujets sains ont montré que les différents sites d'action centraux du paracétamol permettent de prévenir une hyperalgésie et une chronicisation [21].

La dose pour adultes est de 1 g 4 × par jour par voie orale. Le NNT est de 4 (IC 95% 2–24). Son association aux ARNS et/opioides augmente l'effet analgésique et diminue de 6–11 mg/24h les besoins en morphine des adultes [22]. Contre les douleurs aiguës, l'effet de 1 g de paracétamol est équivalent à celui de 25 mg de diclofénac. Le quotient bénéfice-risque du paracétamol est globalement très bon. Il est également indiqué comme analgésique chez les insuffisants rénaux.

La clinique, le diagnostic et le traitement de l'intoxication au paracétamol ont récemment été décrits dans cette revue [23]. Du fait que de nombreuses associations en vente libre contiennent du paracétamol, le risque de surdosage accidentel a augmenté. Il est métabolisé dans le foie à 95% et éliminé par les reins sous forme de sulfate (20–30%) ou glucuronate (60–80%) de paracétamol. Une petite partie est dégradée par le cytochrome P450 (CYP2E1, CYP1A2 et CYP3A4) en métabolites toxiques qui avec le glutathion sont dégradés en acide mercapturique. En cas de carence en glutathion, alimentaire par ex., il provoque une hépato- et néphrotoxicité avec acidose métabolique. Le traitement de l'intoxication au paracétamol consiste en l'administration de N-acétylcystéine.

La prise en parallèle de paracétamol et de Marcoumar peut faire augmenter l'INR. Une relation a récemment été décrite entre la prise de paracétamol par des femmes enceintes et la manifestation d'un asthme chez leurs nouveau-nés et enfants. Le mécanisme exact n'est pas clair [24]. En Suisse, entre 2000 et 2010 la prescription de paracétamol a plus que doublé après le retrait des coxibes [25].

En résumé, le paracétamol à dose suffisante est un analgésique de base bien toléré permettant de combattre une hyperalgésie et pouvant être combiné sans problème à d'autres analgésiques. Du fait qu'une très grande partie de son effet résulte de mécanismes centraux, il doit être pris à une dose suffisamment élevée. L'administration simultanée d'antagonistes de la sérotonine, tels que les sétrons antiémétiques, doit être évitée.

Métamizole

Le métamizole est un dérivé des pyrazolones et donc un puissant analgésique, antipyrétique et antispasmodique. Il est supposé que son effet soit dû à ses 2 métabolites 4-méthylaminoantipyrine et 4-aminoantipyrine. Mais ce sont ses effets spasmolytiques directs sur la musculature lisse qui sont au premier plan. Il est donc particulièrement indiqué dans les douleurs viscérales. Sa dose journalière maximale est de 4 g par voie orale ou intraveineuse lente (de préférence en perfusion). Son association à d'autres analgésiques non-opioides ou opioïdes est possible. L'incidence de l'agranulocytose redoutée est donnée entre 1:1400 et moins de 1:1 million [26]. De rares cas de détérioration de la fonction rénale et de nécrolyse épidermique toxique (épidermolyse bulleuse,

Tableau 2

Traitement des douleurs neuropathiques (électrisantes, fourmillantes, brûlantes, térébrantes, sourdes); la séquence d'utilisation doit être adaptée au tableau algique.

Analgésiques	Médicament	Dose
	Tramadol (oral)	150 mg/jour, max. 200–400 mg/jour
	Morphine (orale)	30–100 mg/jour, max. 200 mg/jour
	Oxycodone	10–40 mg/jour; max. 40–160 mg/jour
	Fentanyl transdermique	25–100 µg / 3 jours
	Buprénorphine sublinguale	0,2 mg, 3–4x/jour
	Buprénorphine transdermique	35–52,5 µg / 4 jours
Anesthésiques	Patch de lidocaïne	1 patch / 12 heures sur la zone algique
Antidépresseurs	Amitriptyline (ATC)	25–50 mg / jour; augmentation de 10 mg par semaine
	Duloxétine (ISRN)	30 mg/jour; augmentation jusqu'à max. 120 mg
	Venlafaxine (ISRN)	37,5 mg/jour; augmentation jusqu'à max. 225 mg
Antiépileptiques	Carbamazépine	Début avec 400 mg le soir, augmentation jusqu'à 800 mg/jour, attention aux EI
	Gabapentine	Début avec 100 mg le soir, augmentation lente à 900–3600 mg
	Prégabaline	Début avec 25 mg le soir, augmentation lente à 150–300 mg
	Lamotrigine	Début avec 25 mg le soir, augmentation lente à 200 mg/jour
Interventionnel	Selon localisation par stimulation nerveuse transcutanée (TENS) ou stimulation cordonale postérieure (SCS)	

Analgésiques non-opioides

Parmi les analgésiques non-opioides, nous distinguons les médicaments ayant un effet analgésique et antipyrétique (paracétamol, métamizole) des ARNS ayant un effet analgésique et anti-inflammatoire. Ces deux groupes ont des mécanismes d'action périphériques et centraux.

Paracétamol

Le paracétamol inhibe la synthèse périphérique de prostaglandines de manière comparable au rofécoxibe [18], mais agit également dans le SNC en inhibant la cyclo-oxygénase et au niveau médullaire en activant l'inhibition sérotoninergique de la douleur [19]. C'est pour

syndrome de Lyell) ont été décrits. Selon un nouvel aperçu, les ventes de métamizole ont été multipliées par 8 en Suisse entre 2000 et 2010, probablement aussi suite au retrait des coxibes [27].

En résumé, le métamizole a une indication particulière dans les douleurs viscérales sur crampes de la musculature lisse. Avec ses bons effets analgésiques, surtout en association aux opioïdes, c'est un bon médicament de réserve dans le cadre d'un traitement analgésique multimodal. Il ne doit pas être prescrit à long terme.

Antirhumatismaux non stéroïdiens (ARNS)

Les ARNS inhibent la cyclo-oxygénase 1 (COX-1) présente dans de nombreux tissus et les thrombocytes, de même que la COX-2. Mais contrairement à la COX-1, la COX-2 n'est induite que par un stimulus inflammatoire dans les tissus enflammés en quelques heures et peut augmenter jusqu'à 100 fois. Ce sont les cytokines pro-inflammatoires qui en sont responsables. C'est l'inhibition de la COX-2 qui est importante pour l'effet analgésique [28]. Les inhibiteurs de la COX peuvent être classés dans 5 types:

1. Aspirine avec inactivation irréversible de la COX-1 par acétylation du résidu sérine de la cyclo-oxygénase.
2. Ibuprofène, diclofénac et acide méfénamique, qui sont tous des inhibiteurs réversibles et compétitifs de la COX-1 et de la COX-2.
3. Indométacine, qui provoque une inhibition lente, en fonction du temps et réversible des 2 isoformes de la COX.
4. Naproxène et la classe des oxicams, qui provoquent une inhibition faible, en fonction du temps et réversible des 2 isoformes de la COX.
5. Inhibiteurs de la COX-2 ou coxibes, qui ont une liaison étroite, en fonction du temps et réversible avec la COX-2.

L'inhibition de la COX-1 constitutive (tissulaire) diminue l'intégrité de la muqueuse gastrique, provoque une vasodilatation et une diminution de l'adhésivité des thrombocytes. Pour les inhibiteurs de la COX-1, le risque relatif d'hémorragie ou de perforation gastro-intestinale est de 3,8 [29]. Leur mortalité est de 1,5 cas sur 10 000 patients [30]. L'inhibition de la COX-2 n'influence ni la fonction plaquettaire ni la muqueuse gastrique, mais augmente la synthèse de thromboxane, la rétention de sodium et d'eau, de même que la morbidité cardio- et cérébrovasculaire. Cette dernière s'explique par le fait que dans les

sténoses vasculaires les thrombocytes sont activés par un effet de cisaillement, même très bref [31].

Chaque ARNS inhibe la COX-1 et la COX-2 de manière plus ou moins marquée. Alors que l'Aspirine est un pur inhibiteur de la COX-1, utilisée dans la prophylaxie de la cardiopathie ischémique en raison de son inhibition thrombocytaire, le rofécoxibe par ex. n'a un effet qu'exclusivement sur la COX-2, ce qui explique son bon effet analgésique. Entre deux se situent le célécoxibe et le diclofénac, qui ont un effet un peu plus marqué sur la COX-2 que sur la COX-1. Ensuite vient l'ibuprofène, suivi du naproxène, qui a l'effet le plus faible sur la COX-2 (fig. 1) [32].

En raison des risques cardiovasculaires, l'American Heart Association (AHA) recommande pour les patients coronariens souffrant de douleurs de l'appareil locomoteur une démarche par paliers [33]:

1. Mesures non pharmacologiques (physiothérapie, TENS)
2. Paracétamol et/ou Aspirine
3. Naproxène
4. Coxibes avec Aspirine à faible dose

D'autres recommandations (consensus canadien) sont moins restrictives [34]:

1. Patients à risque d'hémorragie gastro-intestinale: coxibe + Aspirine + IPP
2. Patients sans risque d'hémorragie gastro-intestinale: ARNS non sélectif + Aspirine + IPP

Une nouvelle méta-analyse de réseaux avec 116 429 patients a pu montrer que non seulement les nouveaux coxibes, mais aussi le diclofénac et dans une moindre mesure l'ibuprofène sont associés à un risque cardiovasculaire, ce qui n'est pas étonnant avec leur effet à la fois sur la COX-1 et la COX-2. C'est pourquoi la dose et la durée de traitement doivent être aussi faibles que possible [35]. Le traitement par ARNS adapté à l'évolution de la douleur au cours de la journée, avec récupération de la fonction de la COX entre-temps, est également une option.

L'inhibition de la COX-1 et de la COX-2 diminue la perfusion rénale et fait courir le risque d'insuffisance rénale chez les patients en hypovolémie. Une néphrite interstitielle et des nécroses papillaires ont également été observées.

Du fait que tous les ARNS traversent le placenta, plusieurs problèmes peuvent survenir chez les femmes enceintes

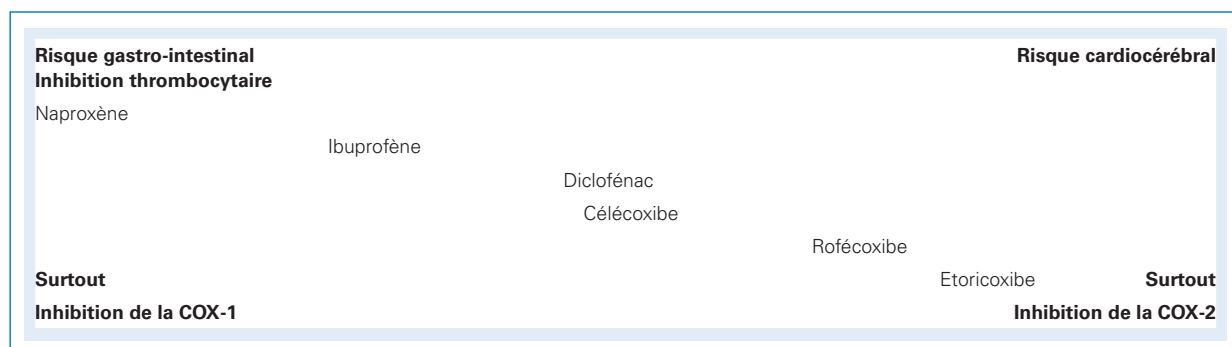


Figure 1

Variabilité de l'inhibition de la COX-1 et de la COX-2 d'ARNS choisis avec leurs risques respectifs.

et parturientes: risque de fermeture prématurée du canal de Botal chez les fœtus avec hypertension pulmonaire subséquente, risque d'oligohydramnios, inhibition des contractions et risque d'hémorragie anté- et postpartale. L'Aspirine à faible dose (80–100 mg) fait exception, parfois utilisée dans la prophylaxie de la prééclampsie et n'ayant qu'un effet minime sur le canal de Botal.

Un traitement prolongé par ARNS inhibe la formation et la guérison osseuses après fractures et ostéosynthèses avec risque de pseudarthrose. Raison pour laquelle après fractures, ostéosynthèses et opérations sur la colonne vertébrale l'administration d'ARNS devrait être limitée à 2 semaines au maximum [36, 37].

Chez 10% des asthmatiques, les inhibiteurs de la COX peuvent déclencher une bronchoconstriction et un asthme aux ARNS en raison d'un métabolisme anormal de l'acide arachidonique [38].

Aperçu des différents ARNS

Acide acétylsalicylique

L'acide acétylsalicylique (AAS) est souvent utilisé comme analgésique et inhibiteur de la fonction plaquettaire. Le blocage irréversible de la COX-1 et les effets indésirables qu'il comporte (fonction des thrombocytes, muqueuse gastrique, reins) sont difficilement maîtrisables et perdurent plusieurs jours. 650 mg d'AAS ont le même effet analgésique que 2,5 mg de morphine. Le NNT de l'AAS est de 4–5. L'AAS est surtout prescrit de nos jours pour le traitement des céphalées et des migraines, en sachets à des doses allant jusqu'à 1000 mg.

Diclofénac

Le diclofénac, comme les autres ARNS «non-Aspirine», exerce une inhibition réversible de la COX-1 et de la COX-2. L'efficacité analgésique de 50 mg est très bonne, avec un NNT de 2,3. La dose journalière maximale est limitée à 150 mg en raison de son effet plafond. Sa bonne efficacité analgésique dans les pathologies inflammatoires est donnée par son inhibition marquée de la COX-2. Alors que le risque d'infarctus du myocarde est de 0,82, soit aussi faible que pour le naproxène, le risque d'accident vasculaire cérébral est de 2,86 [39].

Ibuprofène

L'ibuprofène inhibe davantage la COX-1 que la COX-2. Du fait qu'il n'a pas d'effet plafond, une dose plus élevée permet d'obtenir une meilleure analgésie. Le NNT de 400 mg d'ibuprofène est de 2,7. L'incidence et la gravité de ses effets indésirables sont minimales, raison pour laquelle il est en vente libre aux États-Unis et en Grande-Bretagne. Prudence chez les patients coronariens car l'ibuprofène et l'Aspirine à faibles doses se lient au même site de la cyclo-oxygénase et l'inhibition voulue de l'adhésivité plaquettaire est supprimée. Raison pour laquelle l'ibuprofène ne doit se prendre qu'après l'Aspirine [40].

Naproxène

La naproxène est comme l'ibuprofène un dérivé de l'acide arylpropylique qui inhibe la COX-1 nettement plus

que la COX-2. La dose unitaire de 300 mg a le même effet analgésique que 650 mg d'AAS (NNT 4–5). Ses effets indésirables sont aussi peu marqués que ceux de l'ibuprofène. Son interaction avec l'Aspirine à faibles doses est la même que celle l'ibuprofène [41]. La durée d'action du naproxène est nettement plus longue que celle de l'ibuprofène (demi-vie plasmatique 12–15 heures contre 2 heures pour l'ibuprofène) ce qui fait que 2 doses de 500 mg par jour sont nécessaires et suffisantes. Le naproxène a le meilleur profil cardio- et cérébrovasculaire de tous les ARNS.

Acide méfénamique

L'acide méfénamique est un dérivé de l'acide anthranilique ayant une inhibition réversible de la COX-1 et de la COX-2 et une demi-vie plasmatique de 3–4 heures. Sa résorption et donc son entrée en action sont relativement lentes (pic de concentration après 2–4 heures). Son efficacité est comparable à celle de l'AAS. Comme l'Aspirine et l'indométacine, il passe par un cycle entérohépatique avec glucuroconjugaison et élimination essentiellement rénale. Un contrôle des paramètres hépatiques et rénaux est recommandé pendant le traitement. La dose unitaire de 250–500 mg doit être administrée 3 fois par jour.

Etodolac, lornoxicam, kétorolac

Les tout nouveaux inhibiteurs mixtes de la COX-1 et de la COX-2 sont l'étodolac à une dose de 300 mg 2 ×/jour et le lornoxicam à une dose de 8 mg 2 ×/jour. Le kétorolac s'utilise généralement dans les douleurs aiguës et dans le cadre d'un traitement multimodal où il s'administre par voie parentérale [42]. Il permet d'économiser les opioïdes dans une large mesure. A très hautes doses et à très long terme, des insuffisances rénales et une perturbation de la cicatrisation osseuse ont été observées [43]. Il n'est donc indiqué qu'avec précaution comme médicament de réserve.

Indométacine

L'indométacine est un dérivé de l'acide indolique dont la demi-vie plasmatique se prolonge jusqu'à 11 heures. Il inhibe lentement les 2 isoformes de la COX. Un équilibre avec le liquide synovial est atteint après 5 heures. 25 mg d'indométacine ont le même effet analgésique que 650 mg d'AAS, ce qui donne un NNT de 4–5. Ses effets indésirables sont plus importants que ceux de l'ibuprofène. L'indométacine ne doit pas être utilisée en seconde moitié de grossesse. La dose unitaire de 25–50 mg chez l'adulte doit être donnée toutes les 8 heures ou celle de 75 mg retard toutes les 12 heures. Du fait que l'indométacine passe par un cycle entérohépatique et est éliminée par les reins, un contrôle régulier des paramètres hépatiques et rénaux est indispensable.

Coxibes

Le groupe des coxibes inhibe sélectivement la COX-2 à une intensité variable. La dose unitaire a un effet sur 12 heures. En Suisse sont en vente le célécoxibe et l'étoricoxibe. La sécurité du célécoxibe est comparable à celle de l'ibuprofène [44]. L'inhibition de la COX-2 est semblable à celle du diclofénac. Les doses unitaires orales

sont de 100 et 200 mg. La dose maximale de 400 mg par jour ne doit pas être dépassée. L'étoricoxibe a une sélectivité nettement plus élevée que le célécoxibe pour l'inhibition de la COX-2 et sa sécurité est comparable à celle du diclofénac [45]. Les doses unitaires orales sont de 30 et 60 mg.

Il n'y a en principe aucune différence notable entre les coxibes en ce qui concerne leur efficacité et leurs effets indésirables. Le rofécoxibe a été admis au départ pour le traitement analgésique [46]; mais une étude sur l'élargissement de ses indications (prévention des polypes intestinaux) a fait ressortir ses risques cardiovasculaires et après analyse notamment des résultats de l'étude VIGOR le fabricant a pris spontanément la décision de le retirer du marché [47]. L'Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial (ADAPT) avec célécoxibe et naproxène a été interrompue avant son terme prévu en raison des effets cardiovasculaires inattendus du naproxène [48]. La comparaison entre étoricoxibe et diclofénac (MEDAL) n'a montré aucune différence notable dans les effets indésirables cardiovasculaires de ces 2 médicaments, probablement en raison de l'inhibition de la COX-2 plus marquée sous diclofénac.

Conclusion sur les ARNS

En fonction du quotient de l'inhibition relative de la COX-1 par rapport à la COX-2, l'effet analgésique dans certaines pathologies peut être meilleur ou les effets indésirables peuvent être moins marqués. Il est d'autre part recommandé de changer pour un autre médicament de la même classe en cas d'inefficacité ou d'effets indésirables. Le traitement intervallaire a déjà été men-

tionné. Les effets indésirables cérébro- et cardiovasculaires découverts seulement après l'introduction des coxibes en clinique ont fait que leurs prescriptions en Suisse ont nettement diminué entre 2000 et 2010 [49]. Comme alternatives, davantage d'ibuprofène et surtout d'opioïdes ont été prescrits, ce qui n'est pas souhaitable car le bon potentiel analgésique des ARNS part en jachère. Avec moins d'effets gastro-intestinaux et l'absence d'effet sur la fonction plaquettaire et dans le cadre d'un traitement par ARNS de la douleur inflammatoire surtout, les coxibes présentent des avantages qui ne sont souvent pas exploités sous la pression du retrait du rofécoxibe.

Le développement apportera de nouvelles formes galéniques de médicaments connus, comme la forme sub-micron du diclofénac avec un effet plus rapide et comparable mais à des doses inférieures [50]. D'autre part, le remarquable potentiel analgésique des coxibes fera qu'après adaptation de leur galénique et de leur dose des médicaments retirés pourraient de nouveau être admis.

Correspondance:

Prof. Helmut Gerber
Luzerner Kantonsspital
Spitalstrasse
CH-6000 Luzern 16
[Helmut.Gerber\[at\]ksl.ch](mailto:Helmut.Gerber[at]ksl.ch)

Références

Vous trouverez la liste complète et numérotée des références sous www.medicalforum.ch.