8. Douleur et fièvre

8.1. Approche médicamenteuse de la fièvre et de la douleur
8.2. Analgésiques - antipyrétiques
8.3. Opioïdes
8.4. Antagonistes opioïdes

Les AINS sont discutés au point *9.1.*

8.1. Approche médicamenteuse de la fièvre et de la douleur

Positionnement

- *Fièvre*
  - La fièvre en soi ne doit pas nécessairement être traitée.[1] Ceci s'applique également chez l'enfant.[2]
  - Les antipyrétiques n'influencent pas la survenue ou l'évolution des convulsions fébriles [*voir Folia de septembre 2015 et Folia de décembre 2018*].[1]
  - Le paracétamol (*voir 8.2.1.*) et l'ibuprofène (*voir 9.1.*) ont une activité antipyrétique comparable.[3] [4] Le paracétamol par voie orale (*voir 8.2.1.*) a une balance bénéfice/risque très favorable pour le traitement de la fièvre.
  - Chez les enfants fébriles, à risque de déshydratation (par ex. à cause de vomissements ou de diarrhées), il est préférable de ne pas donner d'anti-inflammatoires tels que l'ibuprofène vu le risque d'insuffisance rénale aiguë (*voir Folia de mai 2018*). Veiller à une bonne hydratation est donc judicieux en cas d'utilisation d'ibuprofène chez un enfant.
  - L'ibuprofène, et probablement d'autres AINS, peuvent masquer les symptômes d'une infection sous-jacente, notamment dans le contexte d'une pneumonie bactérienne acquise en communauté ou de complications bactériennes de la varicelle (*voir Folia de juillet 2020*).
  - L'administration combinée ou alternée de paracétamol et d'ibuprofène a un effet antipyrétique légèrement plus important que la monothérapie par paracétamol, mais la différence ne semble pas cliniquement pertinente.[2]
  - L'acide acétylsalicylique (*voir 8.2.2.*) n'a qu'une place très limitée dans le traitement de la fièvre en raison de ses effets indésirables. Il pourrait en outre accroître le risque de syndrome de Reye (très rare) chez les enfants atteints d'infections virales (influenza, varicelle). L'utilisation d'acide acétylsalicylique chez les enfants de moins de 12 ans est de ce fait déconseillée.[2]
  - Le métamizole a une activité antipyrétique mais n'est, suivant le RCP, pas un médicament de première intention dans le traitement de la fièvre, ce qui est logique compte tenu de ses effets indésirables.
- *Douleur*
  - Il existe différentes classifications de la douleur.
    - En fonction du mécanisme sous-jacent:
      - nociceptive (douleur due à une lésion ou à un risque de lésion des tissus non nerveux et déclenchée par l'activation des nocicepteurs). Si la douleur se situe au niveau de la peau, des os, des muscles ou du tissu conjonctif, on parle d'une *douleur somatique*; si elle se situe au niveau des organes creux tels que l'estomac, l'intestin, le cœur et les uretères, on parle d'une *douleur viscérale*.
      - neuropathique (douleur due à une lésion ou une maladie affectant le système somato-sensoriel).
      - nociplastique (douleur qui survient du fait d'une nociception altérée sans que l'on ait - encore - de preuve en faveur d'un dommage tissulaire réel ou de preuve en faveur d'une lésion ou

d'une maladie du système nerveux). Dans la nouvelle classification ICD-11, la « douleur nociplastique » serait classée comme « douleur primaire chronique ».
    - En fonction de sa durée: douleur aiguë (moins de 3 mois) vs douleur chronique (plus de 3 mois).
    - En fonction de l'affection (p.ex. douleur d'origine cancéreuse vs douleur d'origine non cancéreuse, douleur inflammatoire vs douleur mécanique).
- *Douleur nociceptive somatique aiguë*
    - En cas de douleur aiguë, l'important est d'en identifier la cause et d'instaurer un traitement causal, sans que cela ne retarde l'instauration d'un traitement antalgique adéquat, pour une question de confort, mais également pour éviter l'évolution vers une douleur chronique.[5]
    - Dans la douleur nociceptive somatique aiguë, l'administration de paracétamol a un rapport bénéfice/risque favorable (*voir 8.2.1.*). Le risque d'effets secondaires graves est moindre avec le paracétamol qu'avec les autres analgésiques, tels que les AINS, surtout chez les personnes âgées.[6 7]
    - Acide acétylsalicylique: sa place exacte (*voir 8.2.2.*) dans la douleur aiguë n'est pas claire: le rapport bénéfice/risque est plutôt négatif et sa plus-value éventuelle par rapport au paracétamol n'est pas prouvée.
    - AINS: les AINS ont un effet antalgique démontré mais ils peuvent donner lieu à des effets indésirables graves, surtout chez les personnes à risque (*voir 9.1.*). Si un AINS à faible dose ne suffit pas, la dose peut être augmentée ou associée à du paracétamol sur une courte durée.[6]
    - Le métamizole est un médicament qui peut être utilisé, selon le RCP, dans le traitement de la douleur lorsque les autres traitements analgésiques sont contre-indiqués. Il a surtout été étudié dans les douleurs post-opératoires et est aussi utilisé pour les crampes, les coliques néphrétiques, les douleurs cancéreuses, les céphalées de tension et la migraine. Le métamizole expose à des risques d'effets indésirables rares mais graves (agranulocytose, lésions hépatiques et saignements gastro-intestinaux). Il peut avoir une place chez les patients présentant des contre-indications aux AINS (*voir Folia de février 2024*).
    - En cas d'effet insuffisant du paracétamol ou des AINS, un opioïde peu puissant tel que le tramadol (*voir 8.3.*) est une option thérapeutique. La codéine a des effets indésirables fréquents et son efficacité est peu documentée dans la douleur aiguë. La durée d'utilisation de n'importe quel opioïde doit être aussi courte que possible en raison du risque de dépendance qu'ils entraînent. Un opioïde puissant peut être envisagé en dernier recours si la douleur n'est pas suffisamment soulagée par les autres analgésiques et si elle impacte la qualité de vie du patient.[6]
    - Les associations fixes de tramadol (ou de codéine) et paracétamol limitent la possibilité d'une adaptation individuelle et, en cas d'effets indésirables, la cause est souvent difficile à déterminer.[6]
    - Pour les douleurs musculosquelettiques traumatiques (autres que lombaires - voir ci-dessous), les mesures non pharmacologiques ou les AINS locaux ont l'avantage d'entraîner un risque faible d'effets indésirables. Si la douleur n'est pas trop intense et qu'un traitement systémique s'avère nécessaire, le paracétamol en tant qu'analgésique a un rapport bénéfice/risque favorable. Il n'est pas prouvé que les opioïdes procurent une analgésie plus puissante que les AINS oraux pour la plupart des douleurs aiguës musculosquelettiques et traumatiques.
    - Le traitement des douleurs lombaires aiguës non compliquées repose, selon la recommandation du KCE, en premier lieu sur des interventions non pharmacologiques[8] : rassurer le patient, l'informer de la cause de la lombalgie (généralement bénigne) et l'encourager à rester physiquement actif en continuant ses activités physiques du mieux qu'il peut. Une prise en charge médicamenteuse n'est recommandée qu'en deuxième intention par le KCE. Pour les lombalgies aiguës avec ou sans douleur radiculaire, des AINS par voie orale sont proposés quand le paracétamol est insuffisant[8] , en tenant compte des effets secondaires et du profil du patient. La place des opioïdes dans le traitement des lombalgies est limitée [*voir Folia de février 2018*, *Folia de février 2019 et Folia d'octobre 2023*].
    - En cas de douleur due à une arthrite aiguë, le repos et des AINS sont indiqués.[9]
    - Pour la prise en charge de la crise de goutte, *voir 9.3.*
    - Dans le traitement des céphalées de tension aiguës, le paracétamol, l'acide acétylsalicylique et les

AINS s'avèrent efficaces.[10] Le paracétamol a moins de risque d'effets indésirables graves que les AINS et l'aspirine.[11]
    - Pour la prise en charge de la crise aiguë de migraine, *voir 10.9.*
- *Douleurs nociceptives viscérales aiguës*: un effet est bien documenté pour les AINS et les opioïdes dans la colique néphrétique[12] et les opioïdes dans la douleur abdominale sévère comme la colique intestinale.[13] Dans la colique biliaire, les AINS sont aussi recommandés sur base de quelques études.[14] Dans la colique intestinale, des spasmolytiques sont parfois utilisés, sans beaucoup de preuves (*voir 3.2.*).
- La *douleur neuropathique aiguë*, comme celle d'une sciatique[15] par exemple, peut avoir des composantes de douleur inflammatoire qui répondent au même traitement que celui de la douleur nociceptive somatique aiguë.
- *Douleur nociceptive chronique*
    - Voir guide pratique du *WOREL*.
    - La douleur chronique fait l'objet d'un diagnostic précis, d'une évaluation biopsychosociale approfondie, d'un suivi médical rapproché et de réévaluations périodiques. Le traitement médicamenteux ne représente qu'un seul aspect de la prise en charge globale de la douleur et s'intègre dans une approche pluridisciplinaire.[16] [6] Une approche kinésithérapeutique ainsi que le maintien d'une bonne posture peuvent aider. Il est conseillé au patient de conserver une activité physique afin de diminuer le risque d'invalidité à long terme.
    - Dans la douleur chronique, l'administration d'analgésiques selon un schéma fixe, sans attendre que la douleur ne réapparaisse, est souvent proposé.[6]
    - Un analgésique donnant peu d'effets secondaires et ne présentant pas de risque d'addiction peut être initié. Par exemple le paracétamol peut être proposé jusqu'à 1 g 3 à 4 x par jour chez l'adulte en bonne santé, 2 à 3 g chez les adultes très maigres (<50 kg), les personnes très âgées et en cas de dépendance à l'alcool, de malnutrition chronique, d'insuffisance hépatique ou rénale [*voir Folia d'avril 2011 et Folia d'avril 2015*].[16] [6] Les étapes suivantes sont les mêmes qu'en cas de douleur nociceptive somatique aiguë. En cas de douleur aspécifique chronique le guide pratique du WOREL opte pour un AINS.[16]
    - L'utilisation des associations fixes présente une probabilité plus élevée d'effets indésirables (*voir Folia de juin 2023*) et un risque accru en cas d'intoxication.
    - L'utilisation chronique d'analgésiques ne provoque probablement pas de néphropathie, mais la prudence reste de mise, surtout à fortes doses.[17]
    - La place des opioïdes puissants (*voir 8.3.*) dans la prise en charge de la *douleur chronique chez les patients non cancéreux* est très limitée [*voir Folia de septembre 2016*].[18] Il n'existe aucune preuve scientifique de leur plus-value en traitement prolongé (plus de 3 mois). Une évaluation biopsychosociale approfondie, un suivi médical rapproché et des réévaluations périodiques s'avèrent nécessaires dans ce contexte (*voir Folia de juillet 2023*).[16] Une grande prudence s'impose, en particulier chez les patients présentant des antécédents de toxicomanie, de comorbidité psychique ou d'alcoolisme.
    - En ce qui concerne l'*arthrite chronique*, *voir 9.2.*. Le traitement repose sur différents types de médicaments: le traitement de fond de la maladie, les analgésiques et AINS, et les corticostéroïdes.[19] Les corticostéroïdes peuvent être utilisés pour contrôler les poussées aiguës. Ils ont un effet rapide sur les douleurs et les gonflements articulaires, mais ne servent pas à traiter la douleur en soi.[19]
    - En ce qui concerne la *douleur chronique dans l'arthrose*, *voir 9.4.*
    - Si un traitement est jugé nécessaire dans la prise en charge des *lombalgies chroniques*, les AINS par voie orale peuvent être envisagés en tenant compte des facteurs de risque potentiels (toxicité gastro-intestinale, hépatique et cardio-rénale) ainsi que des caractéristiques du patient. Les opioïdes ne sont pas à conseiller de façon systématique dans le traitement de ces douleurs[8] , [*voir Folia de février 2018*].
- *Douleurs neuropathiques chroniques*
    - Voir guide pratique du *WOREL*.

- Certains antidépresseurs (amitriptyline et duloxétine, *voir 10.3.*) et certains antiépileptiques (carbamazépine, gabapentine et prégabaline, *voir 10.7.*) [*voir Fiche de transparence "Prise en charge des douleurs neurogènes"*] peuvent être envisagés. Le guide du WOREL propose l'amitriptyline pour le traitement de la douleur neuropathique et de la fibromyalgie. La duloxétine est quant à elle proposée pour le traitement de la neuropathie diabétique et dans une moindre mesure dans le traitement de la fibromyalgie. La gabapentine et la prégabaline peuvent être envisagées dans le traitement de la douleur neuropathique. La prégabaline peut également être envisagée dans le traitement de la fibromyalgie selon le guide pratique du WOREL.[16] La combinaison d'un antidépresseur avec un antiépileptique semble supérieure dans les douleurs neuropathiques diabétiques où la monothérapie n'est pas assez efficace (*voir Folia de janvier 2023*). La gabapentine et la prégabaline sont parfois utilisées *off-label* dans les douleurs lombaires chroniques ou radiculaires; dans ces indications leur rapport bénéfice/risque est négatif [*voir Folia de février 2018*].
- Le guide pratique du WOREL ne propose pas les opioïdes puissants dans le traitement de la douleur neuropathique chronique. Le tramadol peut être envisagé en cas d'inefficacité des autres traitements. En cas de prescription d'opioïdes, il est proposé de commencer par la dose minimale efficace et de mesurer la balance bénéfice/risque selon le patient.[16 7]
- La place des dérivés du cannabis dans la douleur neuropathique chronique n'a été démontrée que de manière limitée [*voir Folia de décembre 2019*]. Ces produits ne constituent pas un premier choix.

- *Douleur nociplastique*:
  - La prise en charge de ce type de douleur est multidisciplinaire, avec des évaluations régulières, et focalisée sur le fonctionnement du patient. La prise en charge comprend notamment une évaluation biopsychosociale et un soutien psychologique.
  - Le traitement médicamenteux ne constitue qu'un aspect de la prise en charge globale. Les opioïdes ne sont pas proposés dans le traitement des douleurs nociplastiques.
- *Céphalées chroniques*:
  - Céphalées par surconsommation de médicaments: un usage prolongé et trop fréquent d'antimigraineux (triptans, dérivés de l'ergot de seigle) ou d'analgésiques (paracétamol, acide acétylsalicylique, ou associations avec de la caféine par exemple) chez les patients souffrant fréquemment de *migraines* ou de *céphalées de tension*, peut provoquer des céphalées dues à ces médicaments. Ce type de céphalée s'installe plus rapidement avec les antimigraineux qu'avec les analgésiques [*voir 10.9.1.*].[20]
  - En cas de céphalées de tension fréquentes (> 7-9 jours de maux de tête/mois), un traitement prophylactique peut être envisagé. De faibles doses d'antidépresseurs tricycliques pourraient réduire la fréquence et l'intensité des céphalées. Certaines études ont rapporté des résultats positifs avec l'amitriptyline. D'autres études suggèrent que la mirtazapine et la venlafaxine pourraient avoir une plus-value et sont considérées comme des alternatives. Il existe très peu de preuves de l'efficacité des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.[10]
  - En cas de crises migraineuses fréquentes, l'intérêt d'un traitement prophylactique a été prouvé pour différents médicaments[21] (*voir 10.9.2.*).
- *Contrôle de la douleur en soins palliatifs*
  - **Pour plus d'informations concernant les différents aspects des soins palliatifs, voir** *palliaguide.be***.**
  - Dans le cadre des soins palliatifs, le contrôle adéquat de la douleur occupe une place centrale, mais ne représente qu'une facette du contrôle des symptômes.
  - L'échelle des antalgiques de l'Organisation Mondiale de la Santé prévoit plusieurs paliers dans le contrôle de la douleur en soins palliatifs.[22] Cette échelle de la douleur ne repose que sur très peu de preuves.
    - Premier palier: un analgésique non opioïde comme le paracétamol, un AINS, ou - de moins en moins - l'acide acétysalicylique.[23]
    - Deuxième palier: ajout ou passage à un opioïde peu puissant comme la codéine ou le tramadol.
    - Troisième palier: ajout ou passage à un opioïde puissant par voie orale ou transdermique.

- Quatrième palier: administration parentérale d'un opioïde puissant par voie sous-cutanée au moyen d'une pompe antidouleur, par voie intraveineuse, ou éventuellement par voie épidurale ou intrathécale, tout en conservant le paracétamol ou un AINS.

- Morphine: une solution buvable ou un sirop de morphine, à prendre toutes les 4 heures, existe en spécialité (*voir 8.3.1.*), et peut aussi être prescrit en préparation magistrale (qui se conserve au moins un mois à l'abri de la lumière), p.ex. de la façon suivante:
  - R/ Sirop à cinq milligrammes*/5 ml de morphine chlorhydrate FTM, DT x ml
  - (*cinq à vingt-cinq milligrammes/5 ml)
  - ou
  - R/ Solution à vingt milligrammes/ml de morphine chlorhydrate FTM, DT x ml
- La morphine sous forme d'une préparation orale solide à libération normale peut être administrée toutes les 4 heures.
- La dose de morphine est augmentée en fonction des besoins, par paliers de 25% ou plus.[23]
- Après avoir trouvé la dose de morphine qui soulage suffisamment la douleur, on passera le plus souvent à une préparation orale de morphine à libération prolongée[23] [*voir Tableau 8a.*].
- Quand la prise par voie orale est difficile, la morphine peut être administrée par voie parentérale, p.ex. en perfusion sous-cutanée au moyen d'une pompe antidouleur, en commençant généralement par la moitié de la dose orale. Les dispositifs transdermiques à base de buprénorphine ou de fentanyl peuvent aussi être utilisés. Ils n'ont cependant qu'une place limitée en soins palliatifs, lorsqu'une adaptation rapide de la dose est nécessaire (*voir 8.3.*).
- En ce qui concerne le traitement d'appoint (*rescue*) en cas d'accès douloureux paroxystiques et la rotation des opioïdes, *voir 8.3.*.
- En cas d'usage chronique d'opioïdes, il faut tenir compte des effets indésirables (*voir 8.3.*), et associer un laxatif; un antiémétique est aussi souvent indiqué.[23]
- Dans les douleurs neuropathiques, on fait souvent appel à certains antiépileptiques ou à des antidépresseurs (voir plus haut); dans les douleurs neuropathiques dues à une compression tumorale et à l'œdème, on utilise des corticostéroïdes.[23]
- Les douleurs osseuses en lien avec des métastases répondent souvent mal aux opioïdes. Les AINS et les corticostéroïdes sont parfois utilisés dans ce type de douleur pour leur effet analgésique.[23] D'autres médicaments, comme le dénosumab par exemple (*voir 9.5.5.1.*), ainsi que des approches non pharmacologiques sont aussi utilisées (par exemple: kinésithérapie, physiothérapie, support émotionnel ou séances de relaxation), voir *Palliaguide.be*.
- Pour pallier la dyspnée, des preuves de faible qualité montrent un avantage pour l'utilisation d'opioïdes par voie orale ou parentérale. La morphine par voie orale ou parentérale peut être instaurée en cas de dyspnée chez les patients en soins palliatifs dès lors que l'effet des mesures étiologiques ou (non) médicamenteuses est insuffisant.[24]

- Pour les patients souffrant de douleurs chroniques, le remboursement de certains analgésiques est possible avec le système de remboursement selon le Chapitre IV des médicaments (contrôle a priori, catégorie b, valable à vie), *voir Folia de janvier 2022*.
- En préparation magistrale, l'acide acétylsalicylique, le paracétamol, la codéine, le phosphate de codéine et la caféine, associés entre eux ou prescrits séparément, sont remboursables dans le traitement de la douleur chronique, après autorisation du médecin-conseil de l'organisme assureur.

8.2. Analgésiques non opioïdes - Antipyrétiques

Ce chapitre reprend:
- le paracétamol,
- l'acide acétylsalicylique,
- le métamizole,
- les associations.

Les AINS sont discutés au point *9.1.*

8.2.1. Paracétamol

Le paracétamol possède des propriétés analgésiques et antipyrétiques, mais n'a pas d'effet anti-inflammatoire.

Note

Pour les conditionnements qui contiennent plus de 10,05 g de paracétamol, une prescription médicale ou une demande écrite du patient est nécessaire (*voir Intro.2.11.*).

Positionnement

- *Voir 8.1.*
- En raison de sa bonne tolérance et de son profil d'innocuité favorable, le paracétamol a une balance bénéfice/risque favorable dans le traitement symptomatique de la douleur et de la fièvre, certainement chez les enfants, les femmes enceintes et les personnes âgées.[6]
- L'utilisation du paracétamol, p.ex. dans les douleurs arthrosiques (*voir 9.4.*), permet souvent d'éviter l'usage chronique d'AINS. Selon le profil du patient, on recommande des doses de 2 g à 4 g de paracétamol par jour selon un schéma fixe. Quelques études remettent en question l'utilisation du paracétamol comme premier choix dans le traitement des douleurs liées à l'arthrose [*voir Folia de novembre 2016* et *Folia de février 2018*]. Le WOREL considère que le paracétamol doit être envisagé seul ou en association avec les AINS chez les patients souffrant d'arthrose.[16] Un recours systématique à l'utilisation d'AINS par voie orale ou d'opioïdes pourrait donner plus d'effets indésirables surtout chez des patients âgés.[16]
- L'association de codéine ou de tramadol au paracétamol (*voir 8.3.2.*) pourrait favoriser une prise chronique et un abus.[16 25] Elle est à réserver au traitement de courte durée en cas de douleur aiguë.[26]

Indications (synthèse du RCP)

- Douleurs nociceptives (non neuropathiques).
- Fièvre.

Contre-indications

- Insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (RCP, mais sur le site Web *geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*, le paracétamol est considéré comme "sûr" en cas de cirrhose hépatique).

Effets indésirables

- Rarement irritation du tractus gastro-intestinal, ce qui représente un avantage par rapport aux AINS.
- En cas de surdosage: hépatotoxicité avec ictère et parfois nécrose fatale qui survient souvent seulement 24 à 48 heures après une ingestion massive. **Vu le décours souvent asymptomatique d'une intoxication, toute suspicion de surdosage nécessite une prise en charge hospitalière urgente.** Chez l'adulte, on peut s'attendre à des problèmes à partir d'une prise de 10 g. En présence de facteurs de risque, une toxicité peut déjà être observée avec des doses plus faibles, et même en cas d'utilisation chronique de la dose journalière maximale habituelle (4 g) (*voir rubrique "Précautions particulières"*). Chez les enfants, une toxicité hépatique peut apparaître à partir de 150 mg/kg. S'il s'avère, sur base de la mesure des taux plasmatiques du paracétamol, que le danger d'hépatotoxicité est réel, il y a lieu d'administrer aussi rapidement que possible de l'acétylcystéine par voie intraveineuse à titre préventif (*voir Intro.7.1. et 20.1.1.7.*).
- Il n'existe pas d'arguments en faveur d'un lien de causalité entre l'utilisation du paracétamol en bas âge et le risque d'asthme et de wheezing, contrairement à ce qui avait été suggéré dans certaines études observationnelles.
- Hémolyse chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (rare, *voir Intro.6.2.11.*).

Grossesse et allaitement

- Selon nos sources, le paracétamol peut être utilisé pendant la grossesse et la période d'allaitement.
- Cependant, des cas rares de fermeture prématurée du canal artériel ont été rapportés lors de l'utilisation du paracétamol pendant le 3ème trimestre de la grossesse surtout à des doses d'au moins 1,5 g/jour. Il convient de mesurer la balance bénéfice/risque lors d'une utilisation de paracétamol durant le 3ème trimestre de la grossesse:
  - En cas de douleurs en fin de grossesse, la prise de paracétamol pourrait être limitée par prudence à 500 mg 3x/jour maximum.
  - En cas de fièvre lors du 3ème trimestre (risque d'induction de contractions et naissance prématurée), les bénéfices du paracétamol sont en général supérieurs aux risques. L'utilisation de doses > à 1500 mg/jour est justifiée dans ce cas-ci. L'utilisation de doses > à 1 500 mg/jour est justifiée dans ce cas-ci.
  - Dans tous les cas, l'usage de paracétamol doit se faire sur la période la plus courte possible (*voir Folia de mai 2024*).

Précautions particulières

- Le seuil de toxicité hépatique est abaissé chez les *patients à risque* suivants: les enfants, les adultes très maigres (< 50 kg), les personnes très âgées, les patients ayant une dépendance à l'alcool, les patients présentant une malnutrition chronique et les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale [*voir Folia d'avril 2011*].
- En cas d'atteinte hépatique (insuffisance hépatique, consommation chronique d'alcool), la dose journalière maximale est limitée à 3 g par jour (et 2 g chez les patients < 50 kg). En cas d'insuffisance hépatique aiguë, le paracétamol est à éviter.
- En cas d'insuffisance rénale, la dose doit être diminuée et un intervalle plus long de 6 à 8 h entre les doses doit être respecté [*voir Folia de février 2018*].
- Il est important d'interroger les patients souffrant de douleur sur la quantité de paracétamol déjà prise, également en vente libre (*over the counter* ou OTC) et tant en monopréparations qu'en préparations combinées.
- Les patients souffrant de maux de dents semblent constituer un groupe à risque important d'intoxication accidentelle au paracétamol [*voir Folia de février 2018*].
- L'absorption du paracétamol administré en suppositoire est inconstante; la voie orale est à préférer, y compris chez les nourrissons.
- Les comprimés orodispersibles n'offrent aucun avantage en termes de rapidité d'action ou d'efficacité.
- Les préparations à base de paracétamol à libération modifiée ont été retirées du marché en raison des risques de surdosage [*voir Folia de février 2018*].
- La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel.
- Prudence en cas de déficit en G6PD en raison d'un risque limité d'anémie hémolytique (*voir Intro.6.2.11.*).

8.2.2. Acide acétylsalicylique

L'acide acétylsalicylique a des propriétés analgésiques et antipyrétiques, et un effet anti-inflammatoire à doses élevées.

Positionnement

- *Voir 8.1.*
- L'acide acétylsalicylique à hautes doses n'a qu'une place très limitée dans la fièvre et la douleur à cause de sa balance bénéfice/risque défavorable (*voir 8.1.*). Dans les crises migraineuses, quelques études ont montré un effet favorable[21] (*voir 10.9.1.*).
- L'acide acétylsalicylique à faibles doses a une balance bénéfice/risque bien étayée et favorable comme

antiagrégant dans la prévention cardio-vasculaire secondaire. Les préparations ayant pour seule indication la prévention cardio-vasculaire sont mentionnées au point *2.1.1.1*.

- Pour obtenir un effet anti-inflammatoire, des doses élevées d'acide acétylsalicylique sont nécessaires, ce qui est rarement indiqué; les AINS (*voir 9.1.*) ont un rapport bénéfice/risque plus favorable.
- À faible dose, l'acide acétylsalicylique est également utilisé, sur bases de plusieurs études cliniques, en cas de risque élevé de pré-éclampsie[27] (indication non reprise dans le RCP) (voir la *rubrique "Grossesse et allaitement"*).
- L'ajout d'acide ascorbique (vitamine C) n'a pas de plus-value prouvée.

Indications (synthèse du RCP)

- Douleurs nociceptives (non neuropathiques).
- Fièvre.
- Inflammation (doses élevées).
- Prévention cardio-vasculaire (faibles doses); phase aiguë de l'infarctus du myocarde, de l'accident vasculaire cérébral et de l'angor instable (voir *2.1.1.1.*).

Contre-indications

- Grossesse: à hautes doses, à partir de la 20ème semaine (voir *rubrique "Grossesse et allaitement"*).
- Hémorragie active et risque accru d'hémorragie.
- (Antécédents d')ulcère gastro-duodénal.
- Enfants de moins de 12 ans atteints d'une infection virale (en particulier grippe et varicelle).
- Insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère (à fortes doses) (RCP).

Effets indésirables

- Risque accru de saignement par effet systémique quelle que soit la forme d'administration ou la dose. D'après des études anciennes, l'effet de l'irritation locale gastrique peut être corrigé par la dissolution ou par une forme gastro-résistante. Une protection de la muqueuse gastrique par un IPP est proposée chez les patients à risque (*voir 3.1.*).
- L'utilisation de doses élevées d'acide acétylsalicylique sous n'importe quelle forme, y compris par voie parentérale, peut aussi provoquer des lésions gastro-intestinales dues à l'inhibition des prostaglandines, comme c'est le cas avec les AINS.
- Réactions d'hypersensibilité (bronchospasme p.ex.), surtout en cas de maladie de Widal (caractérisée par la triade asthme, polypose nasale et intolérance aux AINS); il existe une hypersensibilité croisée avec les AINS.
- Inhibition prolongée de l'agrégation plaquettaire, d'où sa place dans la prévention cardio-vasculaire (*voir 2.1.1.1.*), mais avec aussi des problèmes de saignements, tels que des saignements après extraction dentaire, des hémorragies gastro-intestinales ou centrales, et cela déjà parfois après une dose unique.
- A doses élevées: acouphènes.
- En cas de surdosage aigu (le plus souvent avec des doses supérieures à 10 g chez l'adulte): convulsions, dépression respiratoire avec acidose métabolique, fièvre, confusion et coma.
- Risque possible de syndrome de Reye [*voir Folia de mars 2003 et Folia de septembre 2003*].
- Hémolyse chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (rare, *voir Intro.6.2.11.*).

Grossesse et allaitement

- Grossesse:
  - **Doses antiagrégantes plaquettaires** (jusqu'à 300 mg/jour):
    - La prise d'acide acétylsalicylique est possible pendant toute la grossesse.
    - L'utilisation de l'acide acétylsalicylique à faible dose (< 100 mg p.j.) à partir de la fin du premier trimestre peut s'avérer utile chez certaines femmes à risque élevé de pré-éclampsie [*voir Folia*

d'avril 2016].
    - Il est recommandé d'interrompre la prise d'acide acétylsalicylique 5 à 10 jours avant la date prévue de l'accouchement.
- **Doses anti-inflammatoires** (⩾ 500 mg/j):
    - *Avant 20 semaines de grossesse*: **suspicion d'un effet tératogène et abortif en cas d'utilisation chronique de doses élevées.** La prise temporaire est probablement sûre.
    - *A partir de 20 semaines de grossesse*: **à déconseiller**: l'utilisation prolongée, à fortes doses a été associée à une diminution du débit urinaire chez le fœtus, entraînant un oligohydramnios et une oligurie néonatale irréversible, voire une anurie.
    - *3ème trimestre*: **contre-indiqué: prolongation de la grossesse et du travail, fermeture prématurée du canal artériel et atteinte de la fonction rénale.**
    - *Période périnatale*: **risque d'hémorragies chez la mère, le fœtus et le nouveau-né.**
- Allaitement: la prise d'acide acétylsalicylique aux doses antalgiques ou anti-inflammatoires est contre-indiquée vu le risque d'intoxication chez le nouveau-né. La prise ponctuelle d'acide acétylsalicylique ou la prise chronique à visée antiagrégante plaquettaire est possible.

Interactions

- Risque accru d'hémorragie (en particulier gastro-intestinale), en cas d'association à des médicaments antithrombotiques ou anticoagulants, des AINS, des ISRS, des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou la vortioxétine, et en cas de consommation excessive ou chronique d'alcool.
- Risque accru de lésions gastro-intestinales en cas d'usage concomitant d'AINS. Le bénéfice gastro-intestinal des AINS COX-2 sélectifs diminue lorsqu'ils sont associés à l'acide acétylsalicylique.[28 29]
- Acide acétylsalicylique + AINS (indométacine, ibuprofène, naproxène): suspicion d'une diminution de l'effet cardioprotecteur de l'acide acétylsalicylique. En ce qui concerne l'ibuprofène, l'effet cardioprotecteur de l'acide acétylsalicylique pourrait être maintenu en administrant l'ibuprofène quelques heures après l'acide acétylsalicylique.
- Acide acétylsalicylique et méthotrexate : risque accru d'effets indésirables du méthotrexate, surtout lorsque le méthotrexate est utilisé à fortes doses en oncologie. Chez les patients dont la fonction rénale est normale et qui prennent de faibles doses de méthotrexate, le risque de toxicité accrue du méthotrexate est très faible.
- Acidose grave et toxicité centrale en cas d'association de doses élevées de salicylés et d'acétazolamide.
- Risque décrit de syndrome de Reye en cas d'association au vaccin contre la varicelle.

Précautions particulières

- La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel. Une étude observationnelle récente signale une augmentation des maladies cardiovasculaires et de la mortalité lors de l'utilisation à long terme de médicaments à haute teneur en sodium (*voir Folia de mai 2023*).
- Prudence en cas de déficit en G6PD en raison d'un risque limité d'anémie hémolytique (*voir Intro.6.2.11.*).

8.2.3. Métamizole

Le métamizole est un dérivé de la pyrazolone qui agit comme antipyrétique et qui possède des propriétés analgésiques et spasmolytiques modérées. Un effet anti-inflammatoire léger est possible.

Positionnement

- Le métamizole a un profil moins intéressant que les autres analgésiques en raison de ses effets indésirables graves potentiels.[30]
- Il a surtout été étudié dans les douleurs post-opératoires et est aussi utilisé pour les crampes, les coliques néphrétiques, les douleurs cancéreuses, les céphalées de tension et la migraine. Le métamizole

peut avoir une place chez les patients présentant des contre-indications aux AINS (*voir Folia de février 2024*).

Indications (synthèse du RCP)

- Douleurs sévères aiguës ou chroniques lorsque les autres traitements ne sont pas indiqués.
- Fièvre élevée ne répondant pas aux autres traitements.

Contre-indications

- 3ème trimestre de la grossesse.
- Hypotension, instabilité hémodynamique (en cas d'administration intraveineuse).
- Affections hématologiques.

Effets indésirables

- Toxicité hématologique grave (rarement agranulocytose).
- Réactions allergiques: asthme, réactions anaphylactoïdes voire choc anaphylactique.
- Réactions cutanées sévères, voire syndrome de Lyell et syndrome de Stevens-Johnson.
- Hémorragies gastriques (rares).
- Lésions hépatiques.
- Administration intraveineuse: hypotension et irritation veineuse.

Grossesse et allaitement

- Grossesse: **le métamizole ne peut pas être utilisé pendant le 3ème trimestre de la grossesse** (diminution de la fonction rénale et constriction du canal artériel chez l'enfant).
- Allaitement: à déconseiller.

Précautions particulières

- Ne pas utiliser en cas d'antécédents d'asthme ou d'atopie.
- En cas d'insuffisance rénale ou hépatique, et chez la personne âgée : éviter les doses élevées et réduire la posologie en cas d'utilisation prolongée étant donné que la vitesse d'élimination est réduite.
- Prudence en cas de déficit en G6PD en raison d'un risque d'anémie hémolytique (*voir Intro.6.2.11.*).

Posologie

- À partir de 15 ans ou plus (>53 kg): 500 à 1000 mg toutes les 6 à 8 heures (max. 4000 mg par jour).

8.2.4. Associations

Les associations fixes de paracétamol et de codéine ou de tramadol sont reprises avec les opioïdes au point *8.3.2.*.

Positionnement

- En principe, les préparations qui ne contiennent qu'un seul principe actif ont une balance bénéfice/risque plus favorable. Les associations limitent la possibilité d'une adaptation individuelle et en cas d'effets indésirables, la cause est souvent difficile à déterminer.
- L'association de doses élevées de caféine (plus de 100 mg) au paracétamol ou à un AINS pourrait apporter un effet analgésique additif.[31] L'association à base d'aspirine et de caféine n'est plus disponible depuis avril 2023.
- L'association de codéine ou de caféine à l'acide acétylsalicylique ou au paracétamol pourrait favoriser une prise chronique et un abus (*voir 8.3.2.*).[32] Les préparations à base de codéine sont toujours soumises à prescription.
- L'association de paracétamol à de l'ibuprofène peut augmenter le risque d'intoxication liée au paracétamol (*voir 8.2.1.*). Cette association devrait être utilisée sur une période la plus courte possible en raison du risque gastro-intestinal potentiel (dû à l'AINS qu'elle contient), *voir Folia d'octobre 2023*.

Contre-indications

- Concernant l'acide acétylsalicylique, *voir 8.2.2.*
- Concernant l'ibuprofène, *voir 9.1.1.*
- Dans le RCP de la plupart des associations, l'insuffisance rénale et l'insuffisance hépatique sont mentionnées comme contre-indications.

Effets indésirables

- *Voir 8.2.1., 8.2.2. et 9.1.1.*
- La relation entre l'utilisation chronique d'associations analgésiques et l'apparition d'une néphropathie induite par les analgésiques est toujours controversée.

Grossesse et allaitement

- *Voir 8.2.1., 8.2.2. et 9.1.1.*

Interactions

- *Voir 8.2.1., 8.2.2. et 9.1.1.*
- La caféine est un substrat et un inhibiteur du CYP1A2 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- *Voir 8.2.1., 8.2.2. et 9.1.1.*
- La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel. Une étude observationnelle récente signale une augmentation des maladies cardiovasculaires et de la mortalité lors de l'utilisation de médicaments à long terme à haute teneur en sodium (*voir Folia de mai 2023*).

8.3. Opioïdes

On parle d'opiacés pour les molécules (naturelles ou semi-synthétiques) qui sont structurellement apparentées à l'opium (p.ex. la morphine). Les opioïdes (auparavant appelés "analgésiques morphiniques") regroupent toutes les molécules se liant aux récepteurs opioïdes dans le cerveau.

Tableau 8a. Liste d'équivalence approximative des opioïdes oraux (or.), sous-cutanés (s.c.), intramusculaires (i.m.), intraveineux (i.v.) et sublinguaux (subling.) (source British National Formulary, *Farmacotherapeutisch Kompas* et les RCP) (version en ligne, dernière consultation le 01/12/2020)

DE	VERS	CONVERSION
Codéine or.	Tramadol or.	Même dose
Codéine or.	Morphine or.	Divisez la dose de codéine or. par 10
Codéine or.	Morphine i.m./s.c./i.v.	Divisez la dose de codéine or. par 30
Dihydrocodeïne or.	Morphine or.	Divisez la dose de dihydrocodéine or. par 10
Hydromorphone or.	Hydromorphone i.v./s.c.	Divisez la dose d'hydromorphone or. par 3
Morphine or.	Oxycodone or.	Divisez la dose de morphine or. par 1,5
Morphine or.	Oxycodone s.c./i.v.	Divisez la dose de

		morphine or. par 3
Morphine or.	Hydromorphone or.	Divisez la dose de morphine or. par 5
Morphine or.	Hydromorphone i.v./s.c.	Divisez la dose de morphine or. par 15
Morphine or.	Morphine i.m./s.c./i.v.	Divisez la dose de morphine or. par 3
Morphine or.	Buprenorfine subling.	Divisez la dose de morphine or. par 30
Oxycodone or.	Hydromorphone or.	Divisez la dose d'oxycodone or. par 3,3
Oxycodone or.	Oxycodone s.c./i.v.	Divisez la dose d'oxycodone or. par 2
Tramadol or.	Morphine or.	Divisez la dose de tramadol or. par 10
Tramadol or.	Morphine i.m./s.c./i.v.	Divisez la dose de tramadol or. par 30

Tableau 8b. Liste d'équivalence approximative des opioïdes transdermiques (transderm.) (source British National Formulary, *Farmacotherapeutisch Kompas* **et les RCP) (version en ligne, dernière consultation le 01/12/2020)**

Tableau d'équivalence de la buprénorphine ~ = *correspond à*		
35 µg/h transdermique	**~**	**84 mg/24 h morphine or.**
52,5 µg/h transdermique	**~**	**126 mg/24 h morphine or.**
70 µg/h transdermique	**~**	**168 mg/24 h morphine or.**
Tableau d'équivalence du fentanyl ~ = *correspond à*		
12,5 µg/h transdermique	**~**	**30 mg/24 h morphine or.**
25 µg/h transdermique	**~**	**60 mg/24 h morphine or.**
50 µg/h transdermique	**~**	**120 mg/24 h morphine or.**
75 µg/h transdermique	**~**	**180 mg/24 h morphine or.**
100 µg/h transdermique	**~**	**240 mg/24 h morphine or.**

Pour les préparations magistrales à base de méthadone: *voir 10.5.3.*

Positionnement

- Au moment d'initier un traitement par opioïdes, il est important de fixer, pour chaque individu, des objectifs réalistes pour soulager la douleur et améliorer la capacité fonctionnelle du quotidien. Une évaluation régulière de la balance bénéfice/risque doit être réalisée. Il est nécessaire d'informer préalablement le patient sur les risques d'effets indésirables les plus fréquents tels que les nausées et la constipation ainsi que sur la nécessité du sevrage progressif[16] [concernant le sevrage, *voir Folia de juin 2021*]. Le recours à des opioïdes se fait dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire de la

pathologie sous-jacente.[6]

- *Voir 8.1.* pour la place des opioïdes dans la douleur chronique et dans le traitement de la douleur en soins palliatifs.
- L'usage d'opioïdes en dehors du contexte des soins palliatifs a énormément augmenté au cours des dernières années. Dans certains pays, on parle d'une véritable "crise des opioïdes" en raison de la forte augmentation de la mortalité qui en résulte.
- Les opioïdes peuvent être classés suivant leur pouvoir antalgique:
  - *Opioïdes peu puissants*: codéine, dihydrocodéine, tramadol.
  - *Opioïdes de puissance modérée*: péthidine, tilidine.
  - *Opioïdes puissants*: buprénorphine, fentanyl, hydromorphone, méthadone, morphine, oxycodone, piritramide, sufentanil, tapentadol.
- Les opioïdes sont des agonistes au niveau des récepteurs aux opioïdes (surtout μ, κ et δ) et sont aussi classés de la façon suivante:
  - *Agonistes purs*: codéine, dihydrocodéine, fentanyl, hydromorphone, méthadone, morphine, oxycodone, péthidine, piritramide, sufentanil, tapentadol, tilidine, tramadol.
  - *Agonistes partiels*: buprénorphine.
  - *Agonistes/antagonistes mixtes*: anciennement la pentazocine.
- La plupart du temps, l'utilisation concomitante de plusieurs opioïdes n'a pas de sens. Elle peut même entraîner une diminution de l'effet antalgique lorsque des agonistes purs sont utilisés concomitamment avec des agonistes partiels ou des agonistes/antagonistes mixtes (*voir la rubrique "Interactions"*). La morphine (sous forme de sirop, en injection sous-cutanée ou sous forme de préparation à libération normale) peut toutefois être utilisée comme traitement d'appoint (*rescue*) en cas d'accès douloureux paroxystiques chez les patients cancéreux déjà traités par de la morphine à libération prolongée ou par des dispositifs transdermiques à base de buprénorphine.
- En cas d'analgésie insuffisante, en présence d'effets indésirables graves ou de changement de voie d'administration, on peut changer d'opioïde ("rotation des opioïdes").[16] Les tableaux de conversion entre les différents médicaments ne donnent cependant que des informations approximatives et une adaptation individuelle est indispensable. La rotation des opioïdes n'est pas sans risques et, en cas de doute, l'avis d'un expert est utile. Dans *Tableau 8a. et Tableau 8b. dans 8.3.* une liste approximative d'équivalence des opioïdes est mentionnée.
- Il n'existe pas de preuves convaincantes de l'efficacité des opioïdes dans la douleur neuropathique [*voir Folia de juin 2017*].
- Dans la douleur chronique non cancéreuse, la place des opioïdes est très limitée: les opioïdes ne sont probablement pas plus efficaces à long terme que les non-opioïdes et entraînent plus d'effets indésirables [*voir Folia de septembre 2016 et Folia de février 2018*].[16] Dans ce contexte, une évaluation biopsychosociale approfondie au préalable, un suivi médical rapproché et des réévaluations périodiques sont particulièrement nécessaires afin de ré-évaluer la balance bénéfice/risque. Il est nécessaire de fixer des objectifs réalistes en début de traitement afin de soulager la douleur et d'améliorer la capacité fonctionnelle dans la vie quotidienne du patient.[16] Lorsque la douleur chronique non cancéreuse n'est pas contrôlée par un traitement opioïde, il convient de vérifier la nécessité de sa poursuite et d'envisager éventuellement un sevrage. Si un opioïde est quand même utilisé, les directives recommandent de limiter la durée du traitement à 3 mois, de limiter la dose à moins de 50 mg d'équivalents de morphine par jour, et d'éviter une augmentation de la dose à ⩾ 90 mg.[6] Pour éviter les symptômes de sevrage, il est conseillé d'arrêter progressivement les opioïdes à l'aide de schémas de sevrage (voir aussi les modules e-learning dans notre Auditorium: *"Consommation d'opioïdes et douleur chronique"* et *"Sevrage progressif des opioïdes"*, et *Folia de juin 2021*).
- La codéine est utilisée dans la douleur modérément sévère, en association avec le paracétamol ou l'ibuprofène (*voir 8.3.2.*), et comme antitussif (*voir 4.2.1.*). Les effets indésirables et le risque de dépendance des opioïdes concernent également la codéine. La codéine est une prodrogue qui est métabolisée dans le foie en morphine. L'association de codéine à l'ibuprofène ou au paracétamol (*voir*

8.3.2.) pourrait favoriser une prise chronique et un abus.[33] Une courte durée de traitement en cas de douleur aiguë diminue probablement ces risques (*voir Folia de mars 2023*).

- Tramadol: les effets antalgiques du tramadol résultent d'un effet à la fois morphinique, noradrénergique et sérotoninergique. Dans l'échelle de la douleur de l'Organisation Mondiale de la Santé (*voir 8.1.*), le tramadol est considéré comme une alternative à la codéine. Le tramadol est de plus en plus souvent prescrit pour soulager la douleur chronique, bien que son efficacité soit très faible et que, comme d'autres opioïdes, il entraîne des effets indésirables importants et une dépendance [*voir Folia de février 2018*].[33]
- La place des opioïdes de puissance modérée est peu étayée. Certains pays, comme par exemple les Etats-Unis et les Pays-Bas, privilégient plutôt de faibles doses d'un opioïde puissant.[33]
- Le fentanyl et la buprénorphine sont disponibles sous forme de dispositifs transdermiques. Ils ont uniquement la douleur chronique comme indication (RCP). L'utilisation de ces systèmes n'est logique qu'en cas de douleur stable, car les concentrations plasmatiques et l'effet ne se modifient que très lentement lors de la mise en place ou du retrait du système transdermique, ou encore lors de son remplacement pour adapter la dose. L'état d'équilibre n'est atteint qu'après plus de 36 heures. Une augmentation de la dose avant l'état d'équilibre ne sera dès lors pas préconisée.
- Le sufentanil sublingual a, comme indication dans le RCP, les douleurs modérées à sévères. Il s'agit d'un morphinique puissant dont l'usage est réservé au milieu hospitalier pour une durée très brève (RCP) en raison du risque de dépression respiratoire.
- Tapentadol: l'effet antalgique du tapentadol résulte à la fois d'un effet morphinique et d'effets noradrénergiques. L'expérience avec le tapentadol est limitée, et on ne connaît pas bien la dose équivalente par rapport à la morphine et aux autres opioïdes.
- La méthadone et la buprénorphine peuvent également être indiquées comme traitement de substitution chez les patients présentant une dépendance aux opiacés (DSM-V), (*voir 10.5.3.*).
- Les opioïdes utilisés spécifiquement dans le cadre de l'anesthésie sont repris au point *18.1.2.*.
- La teinture de **Papaver** somniferum (teinture d'opium brut) a comme indication dans le RCP, sans études spécifiques, le traitement des diarrhées sévères et réfractaires de l'adulte (*voir 3.6.6.*).

Indications (synthèse du RCP)

- Douleur modérée à sévère lorsque les analgésiques non opioïdes ne suffisent pas.
- Méthadone et buprénorphine: également utilisées comme traitement de substitution en cas de dépendance aux opioïdes (*voir 10.5.3.*).

Contre-indications

- Dépression respiratoire aiguë, crise d'asthme aiguë, BPCO sévère, coma; pression intracrânienne accrue; patients à risque d'iléus paralytique.
- Buprénorphine: aussi insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Codéine: aussi chez les métaboliseurs ultrarapides au niveau du CYP2D6 (*voir Intro.6.3.*); femmes allaitantes; enfants et adolescents jusqu'à 18 ans en cas d'usage comme analgésique après une tonsillectomie; après une adénoïdectomie dans le cadre d'une apnée du sommeil; sur le site Web *geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*, la codéine est considérée comme "à éviter" en cas de cirrhose hépatique.
- Hydromorphone: aussi insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Méthadone: aussi facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
- Morphine: aussi affection hépatique aiguë (RCP).
- Péthidine: aussi insuffisance hépatique sévère (RCP).
- Tapentadol: est considéré comme "à éviter" en cas de cirrhose hépatique sur le site Web *geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*.
- Tramadol: aussi épilepsie non contrôlée; insuffisance hépatique (RCP).

Effets indésirables

- Constipation, sans apparition de tolérance à cet effet indésirable.

- Sédation qui se manifeste surtout pendant les premiers jours (avec un impact éventuel sur la sécurité routière ou professionnelle). Une sédation qui se prolonge ou qui réapparaît, de même qu'une dépression respiratoire, doit évoquer un surdosage, un retard dans la métabolisation ou un renforcement de l'effet par interaction avec d'autres médicaments ou l'alcool.
- Euphorie.
- Nausées et vomissements, surtout pendant les premières semaines du traitement ou en cas d'augmentation trop rapide de la dose.
- Hypotension orthostatique.
- Dépression respiratoire, surtout avec les analgésiques puissants.
- Sudation.
- Spasme du pylore, contraction des voies biliaires et du sphincter d'Oddi.
- Troubles œsophagiens.
- Hyperalgésie induite par les opioïdes: bien démontrée dans la douleur aiguë postopératoire, plus controversée mais également possible en cas de douleur chronique.
- Tolérance aux effets thérapeutiques et aux effets indésirables, en fonction de la dose et de la durée d'administration; l'effet constipant persiste toutefois. Une augmentation de la dose est nécessaire pour compenser la tolérance.
- Dépendance psychique, allant jusqu'à la toxicomanie.
- Dépendance physique lors d'un traitement prolongé, avec manifestations de sevrage en cas d'arrêt brutal du traitement. Ce risque existe avec tous les opioïdes, y compris les opioïdes peu puissants. En cas d'arrêt de traitement, le dosage doit diminuer de manière progressive [*voir Folia de juin 2021*].
- **Méthadone: aussi allongement de l'intervalle QT** (pour les facteurs de risque des torsades de pointes en général, *voir Intro.6.2.2.*).
- Tapentadol: aussi vertiges, céphalées, tremblements, comportement agressif, syndrome serotoninergique; des convulsions ont aussi été observées, surtout chez les patients épileptiques ou prenant d'autres médicaments pouvant provoquer des convulsions (*voir Intro.6.2.8.*).
- Tramadol: aussi réactions anaphylactiques, sécheresse de la bouche, vertiges, tremblements, hypoglycémie; aussi convulsions, surtout chez des patients épileptiques ou qui utilisent d'autres médicaments pouvant provoquer des convulsions (*voir Intro.6.2.8.*).
- Sufentanil: bradycardie.

Grossesse et allaitement

- **Les opioïdes sont à déconseiller pendant la grossesse.**
- **Chez le nouveau-né: dépression respiratoire en cas d'utilisation pendant l'accouchement, et symptômes de sevrage en cas d'utilisation chronique par la mère.**
- L'utilisation d'opioïdes pendant la grossesse pourrait être associée à une **faible augmentation du risque de troubles neuropsychiatriques chez l'enfant.** Ce risque est augmenté lors d'une consommation plus longue, de la prise d'une dose plus élevée ou lors de la prise de plusieurs opioïdes.
- En ce qui concerne les femmes enceintes dépendantes aux opioïdes, *voir Folia de décembre 2006 et Folia de juin 2023.*
- Allaitement: l'utilisation d'opioïdes peut être envisagée avec prudence.

Interactions

- Diminution de l'effet antalgique des agonistes purs (p.ex. morphine, méthadone) en cas d'ajout d'un agoniste partiel comme la buprénorphine ou d'un antagoniste opioïde.
- Sédation excessive lors de l'association avec d'autres médicaments ayant un effet sédatif (notamment les benzodiazépines) ou avec l'alcool [*voir Folia de janvier 2019*].
- Fentanyl, méthadone, péthidine et tramadol : risque de syndrome sérotoninergique (*voir Intro.6.2.4.*) en cas d'association à d'autres médicaments à effet sérotoninergique.
- Buprénorphine, codéine, morphine, oxycodone et tapentadol : risque de syndrome sérotoninergique (*voir*

Intro.6.2.4.) en cas d'association à d'autres médicaments à effet sérotoninergique, mais le mécanisme n'est pas clair ou les preuves sont faibles.
- Méthadone: risque accru de torsades de pointes en cas d'association d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (*voir Intro.6.2.2.*).
- Tramadol et tapentadol: risque accru de convulsions en cas d'association d'autres médicaments abaissant le seuil convulsif (*voir Intro.6.2.8.*).
- Sufentanil: augmentation du risque de bradycardie et d'hypotension en cas d'utilisation concomitante de bêta-bloquants ou d'antagonistes du calcium.
- La codéine (prodrogue) et le tramadol sont des substrats du CYP2D6 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*) avec entre autres diminution de la conversion en métabolite actif par des inhibiteurs du CYP2D6, avec diminution possible de l'effet antalgique. Le tramadol est aussi un substrat du CYP2B6 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- La buprénorphine est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Le fentanyl est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (*voir Tableau Ic. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- La méthadone est un substrat du CYP2B6 et du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- La morphine est un substrat de la P-gp (*voir Tableau Id. dans Intro.6.3.*).
- L'oxycodone est un substrat du CYP2D6 et du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Le sufentanil est un substrat du CYP3A4 (*voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).

Précautions particulières

- Le risque d'abus ou de dépendance avec les opioïdes est plus élevé chez les patients présentant des antécédents de dépendance ou d'alcoolisme.
- En cas d'utilisation chronique, les préparations à longue durée d'action sont à préférer; l'utilisation systématique de préparations à courte durée d'action est à éviter, sauf en cas d'accès douloureux paroxystiques.
- L'utilisation d'opioïdes puissants dans les douleurs chroniques chez des patients non cancéreux est controversée [*voir Folia de septembre 2016*]. Dans ce contexte spécialement, une évaluation biopsychosociale approfondie doit être réalisée au préalable. Un suivi médical rapproché et des réévaluations périodiques sont nécessaires.
- Aussi bien le myosis que la mydriase sont des signaux d'alarme dans les intoxications. Le myosis indique un surdosage dans une situation aiguë mais peut être absent en cas d'intoxication chez les consommateurs chroniques. En cas de surdosage aigu avec dépression respiratoire sévère et manque d'oxygène, une mydriase peut se produire.
- La prudence s'impose chez les personnes âgées et les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique vu le risque d'un effet plus prononcé.
- La codéine est une prodrogue qui est transformée au niveau du CYP2D6 en morphine. Un effet excessif a été observé chez les métaboliseurs ultrarapides de la codéine [*voir Folia de décembre 2006*]. Par contre, chez les métaboliseurs lents (5 à 10% de la population d'origine européenne), l'effet antalgique de la codéine peut être insuffisant.
- En cas d'usage chronique d'un opioïde, il convient de lutter préventivement contre la constipation au moyen d'un traitement laxatif [*voir Folia de janvier 2003*]. La méthylnaltrexone (*voir 8.4.*) peut également être utilisée. Dans l'association fixe oxycodone + naloxone (*voir 8.3.2.*), la naloxone est ajoutée afin de lutter contre la constipation induite par l'oxycodone: sa supériorité par rapport à un traitement laxatif classique n'est toutefois pas prouvée.
- Dispositifs transdermiques: il est très important de suivre correctement les modalités pratiques telles que décrites dans le RCP. Des effets indésirables graves ont été rapportés suite à un usage inapproprié, même avec les patchs usagés d'opioïdes, chez des enfants p.ex. [*voir Folia de septembre 2012*]. L'absorption transdermique augmente en cas de fièvre, de transpiration abondante et d'exposition à des sources de chaleur (p.ex. douche, bouillotte). Il se peut que chez les patients maigres, les dispositifs transdermiques à base de fentanyl doivent déjà être remplacés après 48h (au lieu de 72h). Chez les patients cachectiques,

la durée de l'effet est assez imprévisible. Les dispositifs transdermiques ne peuvent pas être découpés selon les RCPs [*voir Folia de septembre 2012 et Folia de décembre 2019*]. Pour les patchs matriciels actuels (tous les patchs de fentanyl et de buprénorphine en Belgique), le découpage ne pose probablement aucun problème, mais des incertitudes subsistent à ce sujet, et cela reste un usage « *off-label* ». En cas de dommage, ils ne peuvent pas être appliqués.

- Pour les patchs usagés, il est demandé aux patients de les replier fermement en deux de sorte à ce que la face adhésive colle sur elle-même et de les conserver dans leur emballage d'origine. Il est conseillé de les conserver dans un endroit sécurisé (hors de la portée des enfants notamment) et de les ramener en pharmacie afin qu'ils soient éliminés correctement. Cela permet d'éviter tous risques d'accidents et de mésusage.
- La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel. Une étude observationnelle récente signale une augmentation des maladies cardiovasculaires et de la mortalité lors de l'utilisation à long terme de médicaments à haute teneur en sodium (*voir Folia de mai 2023*).

8.3.1. Préparations simples

8.3.2. Associations

L'association de paracétamol + codéine + caféine n'est plus commercialisée depuis mars 2025.

Positionnement

- Pour la prise en charge de la douleur, *voir 8.1.*
- Les préparations à base d'un seul principe actif sont toujours à préférer en terme d'innocuité.
- En cas d'effet insuffisant du paracétamol, de la codéine est parfois associée pendant une courte période à une dose suffisante (chez l'adulte, 30 mg de codéine ou plus par dose); de telles doses de codéine entraînent toutefois des effets indésirables, surtout chez les personnes âgées (voir la rubrique "*Précautions particulières*").
- La place de l'association ibuprofène + codéine n'est pas claire et son usage devrait être limité dans le temps.
- L'association de codéine, de caféine ou d'autres psychotropes au paracétamol ou à l'ibuprofène, pourrait favoriser une prise chronique et un abus. Elle est à réserver au traitement de courte durée en cas de douleur aiguë.[16]
- Les associations fixes contenant du tramadol/paracétamol et tramadol/dexkétoprofène ont montré, dans quelques études, une antalgie plus efficace par rapport à leurs composants en monothérapie (*voir Folia de février 2019*).[16] Les composants de ces deux associations ont des demi-vies différentes ce qui influence leur effet antalgique. Selon le RCP, l'association tramadol/dexkétoprofène a comme seule indication le traitement à court terme de la douleur aiguë d'intensité modérée à sévère chez l'adulte.
- Il existe des associations fixes de naloxone avec l'oxycodone.
  - L'association d'oxycodone + naloxone a pour objectif, selon le RCP, de contrecarrer la constipation due à l'oxycodone par un effet local de la naloxone. Il n'est cependant pas clair si cela offre un avantage par rapport à un traitement laxatif classique. Cette association est parfois aussi utilisée comme traitement de deuxième intention dans le syndrome des jambes sans repos ("*restless legs syndrome*"); les opioïdes ont un rapport bénéfice/risque discutable dans cette indication [*voir Folia de février 2015*].[34]
  - Vu la présence d'un antagoniste opioïde dans cette association, elle n'est pas destinée à être utilisée en même temps qu'un autre opioïde.

Contre-indications, effets indésirables, grossesse, allaitement, interactions et précautions particulières

- *Voir 8.2.1. (pour le paracétamol)*, *8.3. (pour les opioïdes*), *8.4. (pour les antagonistes morphiniques) et 9.1.*
- Une attention particulière doit être accordée aux personnes âgées, chez qui le risque de saignements digestifs, insuffisance cardiaque et rénale dus aux AINS et le risque de constipation, confusion et sédation dues aux opioïdes sont augmentés.
- Contre-indication pour les médicaments contenant de la codéine: insuffisance rénale (RCP).
- Pour certaines associations, l'insuffisance rénale et l'insuffisance hépatique sont mentionnées comme contre-indications dans le RCP.

8.4. Antagonistes opioïdes

La naloxone, le nalméfène et la naltrexone sont des antagonistes des récepteurs aux opioïdes centraux et périphériques.
La méthylnaltrexone et la naldémédine sont des antagonistes des récepteurs aux opioïdes périphériques, entre autres au niveau des muqueuses gastro-intestinales.

Positionnement

- La méthylnaltrexone [*voir Folia de janvier 2015*] et la naldémédine ont comme indication dans le RCP le traitement de la constipation liée aux opioïdes, lorsque la réponse aux laxatifs habituels est insuffisante, et ce sans modifier l'effet analgésique de l'opioïde. L'efficacité de la méthylnaltrexone est limitée et sa supériorité par rapport aux laxatifs classiques n'est pas prouvée. Un effet indésirable fréquemment retrouvé chez les patients est celui des douleurs abdominales.[35] La naldémédine semble efficace d'après les études, mais il manque de données évaluant son efficacité par rapport à celle des autres laxatifs et par rapport à la méthylnaltrexone.
- Le nalméfène est indiqué dans le RCP dans l'alcoolisme (*voir 10.5.1.*).
- La naloxone (*voir 20.1.1.8.*) peut être utilisée dans le traitement des intoxications aiguës par des opioïdes.[36]
- La naltrexone (*voir 10.5.3.*) peut être utilisée chez les personnes dépendantes aux opioïdes, après la phase initiale de désintoxication. Elle est aussi parfois utilisée dans le cadre de l'addiction à l'alcool pour le maintien de l'abstinence alcoolique en soutien à la prévention des rechutes (*voir 10.5.1.*).[37] La naltrexone, en association à la bupropione, a la prise en charge de l'obésité comme indication dans le RCP mais le bénéfice/risque de cette association est négatif (*voir 20.2.3.*).

Contre-indications

- Méthylnaltrexone et naldémédine: obstruction ou risque d'obstruction gastro-intestinale.

Effets indésirables

- Méthylnaltrexone: douleurs abdominales, flatulence, diarrhée, nausées, vertiges; rarement perforation gastrique ou intestinale.
- Naldémédine: douleurs abdominales, diarrhée, nausées et vomissements.

Interactions

- Manifestations de sevrage ou de perte de l'effet analgésique en cas d'association à des opioïdes.
- La naldémédine est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (*voir Tableau Ic. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*).

Liste des références

1. **BMJ Best Practice**, *Febrile seizure>Management>Prevention*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/566/prevention (consulté le 2024-01-26)

2. **Dynamed**, *Antipyretics for Fever in Children>Overview*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/antipyretics-for-fever-in-children (consulté le 2024-01-26)
3. **Dynamed**, *Fever in Adults - Approach to the Patient>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/approach-to/fever-in-adults-approach-to-the-patient#MANAGEMENT (consulté le 2024-01-26)
4. **Narayan Kaajal ; Cooper Simon ; Morphet Julia ; Innes Kelli**, *Effectiveness of paracetamol versus ibuprofen administration in febrile children: A systematic literature review.*, J Paediatr Child Health, 2017, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28437025
5. **BMJ Best Practice**, *Chronic pain syndromes>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/694/prevention (consulté le 2024-01-26)
6. **Keizer D. ; Luiten W. E. ; Schouten F. ; Et al.**, *NHG-Standaard Pijn*, NHG, 2023
7. **BNF**, *British National Formulary*, https://www.medicinescomplete.com (consulté le 2024-12-20)
8. **KCE**, *Guide de pratique clinique pour les douleurs lombaires et radiculaires*
9. **BMJ Best Practice**, *Reactive arthritis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/597/treatment-algorithm (consulté le 2024-01-29)
10. **BMJ Best Practice**, *Tension-type headache>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/12/treatment-algorithm (consulté le 2024-01-29)
11. **Brayfield. A. ; Cadart C.**, *Martindale, The Complete Drug Reference*, https://www.micromedexsolutions.com/ (consulté le 2024-12-20)
12. **BMJ Best Practice**, *Nephrolithiasis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000101/treatment-algorithm (consulté le 2024-01-29)
13. **BMJ Best Practice**, *Acute Abdominal Pain in Adults - Approach to the Patient>Management>Analgesia*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/approach-to/acute-abdominal-pain-in-adults-approach-to-the-patient#ANALGESIA (consulté le 2024-01-29)
14. **BMJ Best Practice**, *Cholelithiasis (gallstones)>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000206/treatment-algorithm (consulté le 2024-01-29)
15. **Dynamed**, *Sciatica>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/sciatica#OVERVIEW_MANAGEMENT (consulté le 2024-01-29)
16. **Worel**, *Prise en charge de la douleur chronique en première ligne de soins*, https://www.worel.be/worel/document?parameters=%7B"PublicationId"%3A"143C0F57-F955-4415-905D-A7A100DA860B"%7D (consulté le 2017-06-29)
17. **Mansoor U. Keen ; Narothama R. Aeddula**, *Analgesic Nephropathy*, 2023, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31082145/
18. **Dynamed**, *Management of Chronic Pain>Pharmacologic Management>Analgesics, Including Ketamine and Opioids>Opioids and Tramadol*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/management-of-chronic-pain#TOPIC_NDN_X32_2NB (consulté le 2024-01-29)
19. **BMJ Best Practice**, *Rheumatoid arthritis>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/105/treatment-algorithm (consulté le 2024-01-29)
20. **BMJ Best Practice**, *Assessment of acute headache in adults> Diagnosis*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/9/differentials (consulté le 2024-01-30)
21. **BMJ Best Practice**, *Migraine headache in adults>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/10/management-approach (consulté le 2024-01-30)
22. **Dynamed**, *Pain Management in Palliative Care>Management>Medications>Approach to medication management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/pain-management-in-palliative-care-19#APPROACH_TO_MEDICATION_MANAGEMENT__WHO_PAIN_LADDER (consulté le 2024-02-14)
23. **BMJ Best Practice**, *Palliative care>Contents*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1020/details (consulté le 2024-01-30)
24. **ACHG**, *Guide de pratique clinique - Soins Palliatifs*, https://ebpnet.be/fr/ebsources/1274?searchTerm=palliati (consulté le 2020-07-02)

25. **Dynamed**, *Management of Chronic Pain>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/management-of-chronic-pain#MANAGEMENT (consulté le 2024-02-01)
26. **Dynamed**, *Management of Chronic Pain>Pharmacologic Management>Overview of Pharmacologic Management>Overview*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/management-of-chronic-pain#GUID-FC1560EA-1463-4A57-AC97-6570B655A459 (consulté le 2024-02-01)
27. **BMJ Best Practice**, *Pre-eclampsia>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/326/prevention (consulté le 2024-02-01)
28. **Dynamed**, *Prevention of NSAID-induced Gastrointestinal Toxicity*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/prevention/prevention-of-nsaid-induced-gastrointestinal-toxicity (consulté le 2024-03-18)
29. **Yuan JQ**, *Systematic Review With Meta-Analysis: The Gastrointestinal Benefits of COX-2 Selective Inhibitors With Concomitant Use of Low-Dose Aspirin.*, Aliment Pharmacol Ther, 2016
30. **Dynamed**, *Management of Acute Perioperative Pain>Perioperative Analgesic Medications>Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs)*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/management-of-acute-perioperative-pain#GUID-9A23D309-D91D-476E-BEFC-2F0702281ADF (consulté le 2024-02-01)
31. **Preston C.L. editor**, *Stockley's drug interactions*, https://www.medicinescomplete.com/ (consulté le 2024-12-20)
32. **Henrard G. ; Cordyn S. ; Chaspierre A.**, *Prise en charge de la douleur chronique en première ligne de soins*, 2017, https://ebpnet.be/fr/ebsources/1239
33. **Worel**, *Aanpak van Chronische pijn in de eerste lijn*, https://www.worel.be/worel/document?parameters=%7B%22PublicationId%22%3A%22143C0F57-F955-4415-905D-A7A100DA860B%22%7D (consulté le 2017-06-29)
34. **Dynamed**, *Restless Legs Syndrome (RLS)>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/restless-legs-syndrome-rls (consulté le 204-02-01)
35. **BMJ Best Practice**, *Constipation > Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/154/treatment-algorithm
36. **BMJ Best Practice**, *Opioid use disorder > Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/200/management-approach
37. **BMJ Best Practice**, *Alcohol-use disorder > Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/198/treatment-algorithm