

LES MÉDICAMENTS ANTALGIQUES

1. LES ANTALGIQUES CLASSIQUES NON OPIOÏDES	3
1.1. Paracétamol ou acétaminophène	3
1.2. Acide acétylsalicylique ou aspirine	3
1.3. Anti-inflammatoire non-stéroïdiens (AINS)	4
2. LES OPIOÏDES	7
2.1. Morphine	10
2.2. Codéine.....	11
2.3. Buprénorphine.....	12
2.4. Hydromorphone	13
2.5. Oxycodone (ou dihydrohydroxycodéinone, ou dihydro-oxycodéinone).....	13
2.6. Pethidine ou mépéridine.....	14
2.5. Fentanyl.....	14
2.6 Sufentanyl.....	15
2.7 Alfentil -RémifentaniL.....	16
2.8. Méthadone	16
2.9. Naloxone	16
2.10 Naltrexone	17
2.11. Nalméfène (Selincro*)	17
2.12. Antagonistes périphériques.....	17
2.13. Tramadol	17
3. LES ANTIDÉPRESSEURS ANTALGIQUES	19
3.1. Antidépresseurs tricycliques (ATC)	19
3.2. IRSNa de seconde génération.....	20
4. LES ANTI-HYPERALGÉSIIQUES	22
4.1. Kétamine	22
4.2. Gabapentinoïdes	23
4.3. Néfopam.....	25
5. LES MODULATEURS DE LA TRANSMISSION ET DE LA SENSIBILISATION PÉRIPHÉRIQUE	26
5.1. Antiépileptiques.....	26
5.2. Lidocaïne (Xylocaïne*, Versatis*, Xylonor*...)	27
5.3. Capsaïcine.....	28
6 - MÉDICAMENTS ACTIFS SUR LES CAUSES DE LA DOULEUR	29
6.1. Anti-inflammatoires	29
6.2. Antispasmodiques (spasmolytiques) et myorelaxants	30
6.3. Triptans	31
6.4. Vérapamil (Isoptine* Tarka et génériques)	31

En étant rigoureux sur la terminologie, les antalgiques désignent les produits qui atténuent la douleur, et les analgésiques ceux qui diminuent la sensibilité à la douleur.

On emploie couramment le terme antalgique pour désigner l'ensemble des produits qui agissent spécifiquement pour réduire le ressenti douloureux, et se distinguent ainsi de ceux qui sont ciblés sur les causes (anti-inflammatoires, myorelaxants).

■ Les produits à action antalgique ont été **classés par l'OMS** (1997) en trois familles répondant à différents niveaux de douleur selon l'évaluation de 1 à 10 :

Niveau 1 (1-3)	non opioïdes	antalgiques périphériques d'usage courant / douleurs faibles ou modérées
Niveau 2 (4-6)	opioïdes faibles	antalgiques centraux faibles / douleurs modérées à intenses
Niveau 3 (7-10)	opioïdes forts	antalgiques centraux forts / douleurs très intenses ou rebelles

■ La **classification de Lussier & Beaulieu** (2010) associe ces trois familles (excepté quelques produits) dans le groupe des antalgiques anti-nociceptifs, et ajoute 4 autres groupes pour y inclure d'autres familles de médicaments utilisés contre la douleur, en précisant leur mécanisme d'action.

1) Antalgiques anti-nociceptifs	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Non opioïdes</u> : paracétamol (Doliprane, Dafalgan...); aspirine et autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) • <u>Opioïdes faibles</u> : codéine, dihydrocodéine ; • <u>Opioïdes forts</u> : morphine ; hydromorphone ; fentanyl ; oxycodone
2) Modulateurs des contrôles inhibiteurs et excitateurs descendants	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Antidépresseurs tricycliques</u> : amitriptyline (Laroxyl*) ; clomipramine (Anafranil *) • Inhibiteurs de la recapture de sérotonine et noradrénaline (IRSNA) : duloxetine (Cymbalta*) ; venlafaxine (Effexor*)
3) Mixte : 1 et 2	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Opioïde faible</u> : tramadol • <u>Opioïde fort</u> : tapentadol (Palexia*)
4) Anti-hyperalgésiques	<ul style="list-style-type: none"> • Antagoniste NMDA : kétamine • <u>Gabapentines</u> : gabapentine (Neurontin*) ; prégabaline (Lyrica*) • Nefopam (Acupan*)
5) Modulateurs de la transmission et de la sensibilisation périphérique	<ul style="list-style-type: none"> • Amino-amides anesthésique local : lidocaïne • <u>Antiépileptiques</u> : carbamazépine (Tégrétol*) ; oxcarbazépine (Trileptal*), topiramate (Epitomax*) • Alcaloïde topique désensibilisant : capsaïcine

1. LES ANTALGIQUES CLASSIQUES NON OPIOÏDES

Ils correspondent au niveau 1 de la classification OMS et appartiennent aux antalgiques anti-nociceptifs de classification de Lussier & Beaulieu.

Ce sont des produits d'usages courant, en vente libre.

Leur action est considérée comme périphérique et reste limitée, efficace seulement sur les douleurs modérées. Elle apporte cependant une solution simple et satisfaisante à de nombreuses situations douloureuses du quotidien. La qualification « périphérique » n'est pas ajustée pour le paracétamol.

Deux produits dominent cette catégorie, le paracétamol et l'aspirine, qui sont tous les deux également antipyrétiques, l'aspirine étant en plus anti-inflammatoire et anti-agrégant plaquettaire.

Ils sont complétés par certains anti-inflammatoires non stéroïdiens qui ont aussi une action antalgique, considéré comme suffisamment sûrs pour être disponible sans prescription.

1.1. Paracétamol ou acétaminophène

Tylénol* en Amérique du Nord ; Doliprane*, Dafalgan* et Efferalgan* en France

Découvert à la fin du XIX^{ème} siècle, et utilisé comme médicament à partir des années 1960, il est devenu le traitement phare en première intention lors des fièvres et des syndromes douloureux.

Mécanisme d'action

Son mécanisme d'action n'est toujours pas clairement connu, et fait l'objet de plusieurs hypothèses : inhibition centrale de la formation de prostaglandines (par un mécanisme différent de celui de l'aspirine), ou une action sérotoninergique. Dans les deux cas, c'est une action plutôt centrale, au niveau du système nerveux, dépourvue de tout effet anti-inflammatoire.

La forme effervescente a une action plus rapide (15-20 mn) que la forme classique (30-60 mn).

La dose active est de 500 mg à 1 g par prise. Les prises doivent être espacées de 4 heures et le maximum quotidien est de 3 grammes, 4 grammes ponctuellement ou sur une période courte.

Pour les enfants : 60 mg/kg par jour, à répartir en 4 à 6 prises.

Effets indésirables

Le paracétamol a une toxicité hépatique et rénale. Au niveau du foie, le mécanisme est bien connu : le débordement du processus de détoxication produit un métabolite très agressif qui provoque une inflammation aiguë du foie (hépatite). L'effet dépend de la dose, de l'addition des prises et de la capacité de détoxication de l'organisme. Une dose unique de 10 grammes ou la répétition de journées à plus de 4 grammes par jour peut être mortelle.

Le médicament a la réputation de ne pas avoir de toxicité chronique si les doses maximales sont respectées. Ce n'est pas le cas. Une utilisation continue de paracétamol consomme beaucoup de glutathion, et le stock de celui-ci peut peiner à se renouveler, jusqu'à décliner progressivement. Étant donné le rôle majeur de cet antioxydant, les conséquences sont alors multiples et varient selon les faiblesses de terrain de la personne.

La prise en compte de ces effets à long terme conduit à baisser la recommandation à 2 grammes par jour, et éviter les prises en continu.

1.2. Acide acétylsalicylique ou aspirine

Les effets apaisants (antalgique, anti-inflammatoire, antipyrétique) de l'écorce de saule (*Salix alba*), contenant de l'acide salicylique, sont connus depuis l'antiquité. Ces mêmes propriétés ont été découvertes plus tard dans la reine-des-prés (*Filipendula ulmaria*) qui contient également des salicylates. Un dérivé synthétique moins acide, l'acide acétylsalicylique a été mis au point à la fin du XIX^{ème} siècle par le chimiste allemand FELIX HOFFMANN et commercialisée par le laboratoire Bayer en 1899 sous le nom d'aspirine. Il a été longtemps le produit star de l'antalgie. Le paracétamol, connu depuis longtemps, lui a volé la vedette à la fin du XX^{ème} siècle, considéré alors comme mieux toléré.

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de l'aspirine a longtemps été ignoré, découvert seulement en 1971 par le britannique JOHN VANE qui a obtenu pour cela le prix Nobel de médecine en 1982. Il s'agit d'une inhibition de synthèse de prostaglandines et thromboxane activateurs de la douleur, de la fièvre et de l'inflammation en bloquant de manière irréversible l'enzyme *cox* (cyclo-oxygénase) indispensable à la formation de ces médiateurs. Ce même mécanisme exerce un effet anti-agrégant plaquettaire.

Il a été découvert plus tard deux types de *cox*, *cox1* et *cox2* qui ne sont pas produites au même endroit et n'agissent pas sur les mêmes séquences métaboliques. *Cox1* est présent dans les plaquettes, le rein et au niveau du tube digestif dont elle protège la structure. *Cox2* apparaît lors de l'inflammation au niveau du tissu lésé et dans le cerveau.

Effets indésirables

En agissant sur *cox2*, l'aspirine réduit l'inflammation au niveau local, diminue la sensibilité à la douleur au niveau cérébral ainsi que la fièvre au niveau hypothalamique. C'est l'action sur *cox1* qui provoque des effets secondaires

- Réduction de la coagulabilité qui augmente le risque hémorragique.
- Blocage de l'effet protecteur des prostaglandines sur la muqueuse digestive, ce qui favorise les douleurs digestives, un effet atténué s'il est pris en cours de repas.
- Un troisième inconvénient est l'hypersensibilité (syndrome de Widal) qui concerne environ 10-20 % des asthmatiques et 0.6 à 2.5 % dans l'ensemble de la population, avec une rhinite chronique, une polypose nasale et des crises d'asthme exacerbées, qui la contre-indiquent alors.

1.3. Anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS)

La référence pour l'action anti-inflammatoire et la cortisone, dérivé de l'hormone qui assure physiologiquement cette fonction : le cortisol. Comme elle ne peut pas être utilisée de manière durable du fait de son interférence avec la fonction surrénalienne, la recherche a mis au point des composés anti-inflammatoires avec un autre mode d'action, que l'on a appelé non-stéroïdiens.

Leur mécanisme d'action est analogue à celui de l'aspirine, inhibition des *cox*, d'une manière différente puisqu'elle est +/- réversible. Il y a donc un effet anti-inflammatoire, antalgique et antipyrétique, pas ou peu d'effet antiagrégant plaquettaire. Il y a également les effets néfastes sur le tube digestif, atténué par la prise en cours de repas, mais qui limite leur usage pour les personnes qui les tolèrent mal. Il est désormais recommandé de les éviter en cas d'infection d'ORL. En limitant l'inflammation nécessaire aux défenses naturelles, ils peuvent aggraver ces infections.

Il y existe plusieurs familles chimiques d'AINS, et de nombreux produits :

- Dérivés salicylés
- Profènes ou dérivés de l'acides 2-arylpropioniques
- Dérivés indoliques :
- Dérivés arylacétiques (ou arylalkanoïques)
- Oxicams : piroxicam (Feldène*) ; méloxicam (Mobic*) ; ténoxycam (Tilcotil*) ; etc.
- Coxibs : célécoxib (Celebrex*) ; présentés comme des anti cyclo-oxygénases 2 en principe sans effets digestifs, ce qui n'est pas confirmé par l'usage.

➡ L'ibuprofène (jusqu'à 1,2 g/jour) et le naproxène sont considérés par la revue Prescrire comme les produits les plus sûrs. Les dérivés arylacétiques et les coxibs sont en revanche à éviter du fait de leur risque vasculaire, tout comme les oxicams pour leur risque digestif et cutané, du fait qu'ils n'apportent pas d'avantage particulier.

Tableau récapitulatif page suivante

DCI	Spécialités	sélectivité	½ vie	Particularités
Dérivés salicylés				
Acide acétyl-salicylique	Aspirine, Kardégic	Cox-1 > 2	2-3 h	Inhibition irréversible des COX ; effet antiagrégant à faible dose
Diflunisal	Dolobis	Cox-1&2	8-12 h	Inhibition réversible ; peu d'effet antiagrégant et antipyrétique
Dérivés de l'acide aryl-propionique (profènes)				
Ibuprofène	Advil, Nurofen, Brufen	Cox-1&2	2 h	AINS de référence en automédication
Naproxène	Apranax, Naprosyne		> 12h	Longue demi-vie, 2 prises/j
Kétoprofène	Profénid, Bi-Profénid		2-4 h	Photosensibilisant
Flurbiprofène	Antadys, Cébutid		3-4 h	
Acide tiaprofénique	Surgam		1-3 h	Risque de cystite chimique sévère - photosensibilisant
Dérivés indoliques				
Indométacine	Indocid	Cox-1>2	4-5 h	Puissant mais tolérance digestive médiocre
Dérivés de l'acide aryl-acétique (arylalkanoïques)				
Diclofénac	Voltarène	Cox-2 préf .	1-2 h	Disponible en gel topique
Acéclofénac	Cartrex	Cox-2 préf	4 h	Métabolisé en diclofénac
Kétorolac	Toradol	Cox-1>2	4-6 h	Puissant analgésique parentéral en usage court (<5 j)
Oxicams				
Piroxicam	Feldène	Cox-1&2	50 h	Très longue demi-vie
Méloxicam	Mobic	Cox2 préf.	20 h	Meilleure tolérance digestive que piroxicam
Ténoxiam	Tilcotil	Cox-1&2	72 h	

Fénamates				
Acide méfénamique	Ponstyl	Cox-1&2	2-3 h	Risque de diarrhée usage court
Inhibiteurs sélectifs COX-2 (coxibs)				
Célécoxib	Celebrex	Cox-2 sélectif	11 h	Moindre risque digestif ; risque cardiovasculaire accru
Étoricoxib	Arcoxia		20h	Risque cardio-vasculaire ; CI si HTA non contrôlée
Parecoxib	Dynastat		20 h	
Nabumétone	Relifex	Cox2 préf.	24 h	

Utilisations des antalgiques dits « périphériques » (niveau 1)

Ces traitements de première intention sont indiqués dans toutes les situations de douleur modérée (avec ou sans fièvre) sur lequel ils sont actifs. Leur utilisation ponctuelle aux doses préconisées est relativement sécuritaire.

Bien qu'ils soient en vente libre et largement utilisés, ils ont néanmoins divers inconvénients : risque hépatique pour le paracétamol, risque digestif et hémorragique pour l'aspirine, risque digestif (et parfois cardiaque) pour les anti-inflammatoires non stéroïdiens, qui conduisent à éviter leur usage au long cours.

Le paracétamol est souvent préférentiellement utilisé, ce qui est discutable si le traitement se prolonge.

2. LES OPIOÏDES

Le suc laiteux du pavot, connu sous le nom d'opium, est connu depuis l'antiquité. Mangé ou fumé, il provoque un bien-être profond, des rêves agréables et aussi une addiction. Le principal principe actif isolé (en 1803) est un alcaloïde qui a été appelé morphine en référence à Morphée (divinité des rêves).

D'autres dérivés opioïdes naturels ont été identifiés, notamment la codéine (découverte en 1932) popularisée pour son pouvoir antitussif, qui reste proche de la morphine, avec une action analgésique moins puissante.

La chimie a ensuite créé de nombreux dérivés dits opioïdes qui ont des activités plus ou moins marquées. L'héroïne, aux effets antalgique et euphorisant puissant, s'est répandue comme drogue récréative responsable de nombreuses overdoses. De nombreux autres produits sont proposés comme antalgiques dont la prescription est toujours réglementée dans l'objectif d'éviter les détournements à des fins récréatives. Ces détournements sont cependant fréquents, conduisant à de nombreux dégâts qui en font un véritable fléau de santé publique, notamment aux USA (90 000 morts en 2020 !)

Mode d'action

Les opioïdes exercent leurs effets par stimulation directe ou indirecte des récepteurs opiacés, qui sont surtout logés dans les systèmes nerveux central et parasympathique. Ils ont une action qui interfère avec celle des peptides opioïdes physiologique, avec des effets souvent beaucoup plus puissants. L'action amplifiée sur ces récepteurs produit à la fois des effets bénéfiques et néfastes.

La plupart des opioïdes sont agonistes des récepteurs aux opioïdes (μ , κ , δ), avec une affinité +/- grande sur chacun des récepteurs qui expliquent les différences d'activité. Ainsi, l'effet antalgique varie selon les produits et aussi selon une différence personnelle (génétique) de sensibilité des récepteurs.

μ	cerveau, moelle épinière, système digestif	Analgésie, euphorie, dépendance physique, constipation +++ , myosis, dépression ventilatoire
κ	cerveau, moelle épinière	Analgésie, dysphorie, sédation, diurèse (inhibition ADH)
δ	cerveau,	Analgésie, dépendance physique, effet antidépresseur

Les agonistes/antagonistes ont des effets moins marqués, et aussi moins d'effets secondaires.

Les antagonistes (naloxone) ont un effet contraire et sont utilisés comme antidote lors de surdosages.

Propriétés

• Effet recherché en **usage récréatif** : sentiment de bien-être (intense pour l'héroïne, avec des "flashes" extatiques), relaxation, analgie, désinhibition, euphorie, disparition des inquiétudes et du chagrin.

• Effets **thérapeutiques** :

– Réduction de la douleur (effet antalgique) par une action centrale : *supraspinale* avec perception abaissée de la sensation douloureuse et renforcement des contrôles inhibiteurs descendants ; et *spinale* (corne postérieure de la moelle épinière), avec une action pré- et post- synaptique sur les récepteurs μ qui inhibe directement la transmission des messages nociceptifs entrants.

L'intensité de l'effet sur la douleur varie selon les produits (distinction entre opioïdes faibles et forts), la dose biodisponible, et la génétique du sujet.

– Réduction de la toux (effet antitussif) par un effet central sur la commande cérébrale.

– Action sur les muscles lisses : diminution du tonus et le péristaltisme des fibres longitudinales et augmentation le tonus des fibres circulaires (spasme des sphincters). Elle est responsable d'effets secondaires (constipation, faiblesse respiratoire).

Voies d'administration

Les opioïdes sont administrables par plusieurs voies. L'intraveineuse (IV) est la plus efficace. Les autres voies (sous-cutanée, orale, transdermique, transmuqueuse) ont une activité +/- diminuée pour la même dose. Il existe des [tables d'équianalgie](#) des opioïdes forts pour ajuster les doses et la durée de traitement selon le produit et sa voie d'administration.

Effets secondaires

Les effets secondaires varient selon les sujets et augmentent avec la dose. Ils sont la conséquence d'effets centraux (inefficacité de certaines commandes) et de l'effet précédemment décrit sur les muscles lisses et les sphincters. Ils peuvent aussi être liés à l'accumulation de métabolites toxiques¹.

- Les plus fréquents sont digestifs (> 25%) : nausées et constipation, parfois vomissements.
- Troubles de la vigilance : somnolence, confusion, vertiges,
- Troubles cutané-muqueux : sécheresse (bouche, peau, larmes), démangeaisons voire brûlures au niveau de la peau
- Le plus grave, est la détresse respiratoire qui associe un mécanisme central (dépression de la commande nerveuse) et périphérique par action sur les muscles lisses bronchiques. Elle apparaît à des doses supérieures aux recommandations thérapeutiques, et peut être mortelle. Elle est la cause des décès par overdose.

Tolérance, dépendance et hyperalgésie

Les antalgiques opioïdes, en plus des effets secondaires, ont trois inconvénients majeurs qui compliquent leur utilisation :

- Installation progressive d'une tolérance, c'est-à-dire qu'une dose identique est de moins en moins efficace avec le temps, ce qui conduit à les augmenter avec le risque d'effets secondaires qui ne subissent pas tous cette diminution d'effet (notamment la constipation).
- Phénomène de dépendance marqué, c'est-à-dire qu'après une prise prolongée, l'arrêt provoque des signes manques, psychiques et aussi physiques, qui ne se calment qu'en reprenant le produit.

L'[échelle de Cows](#) permet d'évaluer à partir des manifestations cliniques à l'arrêt du traitement le niveau des sevrages. La méthadone qui n'est pas euphorisante et qui a un pouvoir addictif plus réduit est utilisée pour le sevrage des toxicomanes dépendant à l'héroïne.

- L'hyperalgésie induite par les opioïdes (*opioid induced hyperalgesia - OIH*) peut apparaître après une administration prolongée d'opioïdes et conduit à une augmentation paradoxale de la sensation de douleur s'exprimant de façon atypique et non liée au stimulus douloureux initial. Le tableau clinique est différent du syndrome douloureux initial. C'est un vrai problème, puisque le produit destiné à réduire la douleur dans cette situation finit par en provoquer !

L'OIH est un phénomène décrit, globalement mal connu, dont la prévalence n'a été évaluée.

Indications

- Antalgique : les dérivés opioïdes sont indiqués lors de douleurs intenses ou rebelles lors de certains cancers et diverses situations de douleur aiguës non supportables, en particulier postopératoires.

Les douleurs chroniques, sauf en soins palliatifs, posent le problème de la durée, ces médicaments n'étant pas adaptés au traitement au long cours. Lors des douleurs neuropathiques, chroniques et peu sensibles à ces produits, les opioïdes doivent être évités. Ils risquent d'entraîner dans un engrenage avec au final plus d'effets néfastes que de bénéfiques.

- Antitussif : on utilise pour cela des opioïdes faibles (codéine), qui ont une action antitussive suffisante en limitant les autres effets des opioïdes.

¹ Métabolites de la morphine : M3G (morphine-3-glucuronide - 75-85 %) peut provoquer de l'agitation mentale, des hallucinations visuelles et tactiles, des convulsions. M6G (morphine-3-glucuronide - 5-10 %) peut provoquer de la sédation, des nausées, une dépression respiratoire.

• **Anti-diarrhéique** : la constipation est avant tout un effet secondaire. L'effet anti-diarrhéique n'est pas utilisé du fait des autres effets non souhaitables dans ce contexte.

➔ Les opioïdes étant classés comme stupéfiants, leur prescription est fortement réglementée. D'autre part, le choix du bon produit, de la voie d'administration et de la dose, selon la personne et sa pathologie nécessite une bonne connaissance du sujet. Lorsque le traitement est ambulatoire, la posologie prescrite doit être rigoureusement respectée. Les usages détournés durables qui conduisent à augmenter les doses pour garder les effets sont à l'origine d'accidents et de la mortalité avec l'hécatombe observée aux USA.

Contre-indications

Elles sont plus ou moins marquées selon les produits.

De manière générale :

- Hypersensibilité connue à la morphine donnant des effets désagréables ou paradoxaux.
- Insuffisances respiratoires, cardiaque, rénale, hépatique.
- Diverses situations pathologiques : troubles digestifs majeurs, traumatismes crâniens, hypothyroïdie, troubles convulsifs, alcoolisme...
- Grossesse et allaitement.

Les antécédents de toxicomanie ne contre-indiquent pas le traitement s'il est jugé nécessaire.

Le tableau suivant récapitule les principaux médicaments opioïdes.

PRODUIT	P A*	Origine	Voie	Action
Morphine (Skenan*, Moscontin*)	1	N	VP	A
Codéine (nb associations)	0,1	N	VO	A
Dihydrocodéine (Dicodin*)	0,3	SS	VO	A
Buprénorphine (Temgésic*)		SS	VSL	A / Anta
Hydromorphone (Sophidone*)	0,2	SS	VO - VP	A
Oxycodone (Oxycontin*)	0,5	SS	VO - VP	A
Hydrocodone Ø	0,7	SS		A
Tramadol (Contramal*, Ixprim* ; Topalgic* ; Takadol*, Zumalgic*)	0,2	S	VO	A
Dextropropoxyllène (Antalvic*) Ø	< 0,1	S		A
Mépéridine ou péthidine Ø		S		A
Tapentadol (Palexia*) Ø	0,4	S		A

Fentanyl (Abstral*, Actiq*, Effentora*, Instanyl*)	100	S	VP - VSL- VTC	A
Alfentanyl (Rapiphen*)	15	S	VP	A
Sufentanyl (Sufenta*, Dzuveo*)	500	S	VP - VSL	A
Rémifentanyl (Ultiva*)	100	S	VP	A

Méthadone (Zoryon*)	1	S	VO	A
Nalorphine Ø		S	VP	A / Anta
Naloxone (Narcan*...)		S	VP VN	Anta
Naltrexone (Nalorex*)		S	VO	Anta
Méthylnaltrexone (Relistor*)		S	VP	Anta
Naloxégom (Moventig*)		S	VO	Anta

Type d'action ; A /agoniste ; Anta/ antagoniste PA : puissance analgésique
 Voie : VP /parentérale ; VO /orale ; VTC/ transcutanée ; VSL/ sublingual ; VN /nasal
 Ø Produit non disponible en France

* La **puissance analgésique** est évaluée pour une administration IV, avec une biodisponibilité de 100 %. Elle est plus faible pour les autres voies d'administration, notamment la voie orale.

Les dérivés opioïdes sont classiquement différenciés **en opioïdes faibles et forts**.

Les faibles ont une activité inférieure à 0,2 fois celle de la morphine. Les forts ont une activité de 0,5 à 500 fois celle de la morphine. C'est une distinction très arbitraire, tous les opioïdes forts ne peuvent être considérés de la même manière !

Dans la **classification de Lussier Beaulieu**, les opioïdes, faibles ou fort, sont avec les antalgiques classiques non opioïdes dans la classe (antalgiques anti-nociceptifs).

Tramadol et *tapentadol* sont à part, dans une classe spécifique, associant l'effet antalgique anti-nociceptif et modulateur des contrôles inhibiteurs/excitateurs descendants.

2.1. Morphine

Composé analgésique naturel du pavot connu depuis 200 ans, elle reste la référence avec laquelle l'activité des autres produits opioïdes est comparée.

Elle peut être extraite du pavot ou synthétisée, et se présente sous forme de chlorhydrate ou de sulfate. Elle peut être administrée en intraveineuse, par les autres voies injectables et par voie orale. La synthèse chimique a un rendement insuffisant, c'est pourquoi la culture du pavot reste nécessaire pour l'extraction de la morphine et de la codéine, qui peuvent être utilisées tels quels, ou transformés l'un en l'autre ou en d'autres dérivés (hémisynthèse).

La morphine est assimilable par voie digestive, mais une partie importante est métabolisée lors du premier passage hépatique, ce qui diminue l'efficacité. Quelle que soit la voie d'administration, elle subit divers métabolismes donnant des composés actifs ou inactifs. Sa demi-vie est d'environ 4 heures, ce qui fait une action relativement courte et le besoin de répéter les prises, ou d'utiliser des formes à libération prolongée (par voie orale).

Comparée à la voie IV, pour une même dose, on retrouve 50 % d'activité par voie sous-cutanée et 30 % par voie orale. La posologie est ajustée selon la voie d'administration, l'objectif, et la situation physiopathologique du sujet.

Elle active les récepteurs opioïdes μ , κ et δ (action agoniste directe), et manifeste donc toutes les propriétés des opioïdes (thérapeutiques, récréatives, néfastes).

Ses propriétés euphorisantes en ont fait une drogue récréative, supplantée par l'héroïne plus active.

Spécialités disponibles en France (2024)

- Actiskenan : sulfate, voie orale (gélules), action rapide
- Dropizal : teinture d'opium, voie orale (solution buvable en gouttes) - Utilisé comme ralentisseur de transit
- Morphine (chlorhydrate) Aguettant et Cooper : injectable, action rapide
- Morphine (chlorhydrate) Lavoisier et Renaudin : injectable, action rapide
- Morphine (sulfate) Lavoisier : voie injectable, action rapide
- Moscontin : sulfate, voie orale (comprimé) - action prolongée
- Oramorph : sulfate, voie orale (solution buvable) - action rapide
- Sevredol : sulfate, voie orale (comprimés) - action rapide
- Skenan : sulfate, voie orale (gélule) - action prolongée

2.2. Codéine

La codéine, ou 3-méthylmorphine, est présente naturellement dans le pavot. Elle a été isolée en 1832. Elle est métabolisée dans l'organisme en morphine à hauteur de 10 %, ce qui lui donne, à dose égale, une activité 10 fois moindre que lors d'une administration directe de morphine.

Elle est considérée comme un opioïde mineur, utilisé par voie orale comme antitussif ou antalgique léger en association avec un non-opioïde.

Le processus de dépendance à la codéine est plus discret que celui de la morphine, moins rapide que celui de la morphine. Il existe néanmoins, quand son usage est détourné à des fins euphorisante ou pour des traitements longue durée à forte dose.

Spécialités contenant de la codéine, disponibles en France (2024)

Antalgiques

- Nombreuses association avec paracétamol : par voie orale
- Antarène : codéine / ibuprofène : voie orale (comprimés)
- Euphon : codéine + sec d'Erysimum, voie orale (sirop) → douleurs de gorge des angines
- Dicodin : dihydrocodéine, composé proche de la codéine avec le même niveau d'activité

Antitussifs

- Padéryl : phosphate de codéine, voie orale (comprimés)
- Poléry : codéine + extrait fluide d'Erysimum, voie orale (sirop)
- Pulmosérum : codéine + gaïacol, voie orale (solution buvable)
- Tussipax : codéine + chlorhydrate de codéthyline (éthyl-morphine), voie orale (comprimé)

2.3. Buprénorphine

Composé hémi-synthétique produit à partir de thébaïne².

C'est un agoniste partiel des récepteurs μ et un antagoniste des récepteurs κ .

Son usage abusif est moins attrayant que pour les autres opioïdes car son effet euphorique est modéré et plafonne rapidement en augmentant les doses. Les effets secondaires sont globalement prévisibles et le risque de dépression respiratoire modéré.

Cette action agoniste partielle avec une activité intrinsèque faible et une affinité de liaison élevée favorise l'arrêt des agonistes complets chez des sujets dépendants, en limitant les symptômes de sevrage. Prise par voie perlinguale (pour éviter la métabolisation hépatique eu premier passage), sa durée d'action est longue et l'effet inhibiteur des récepteurs μ peut durer jusqu'à 5 jours.

Elle a d'abord été utilisée pour ses propriétés antalgiques (plus puissantes que celles de la morphine), puis son indication s'est clairement orientée vers la substitution des drogues opiacées pour faciliter le sevrage. Elle est parfois associée à la naloxone, pur antagoniste, lors d'une intoxication, pour réduire les symptômes de sevrage.

Un effet antidépresseur été observé, mais ce n'est pas une indication valide du produit.

Spécialités contenant de la buprénorphine, disponibles en France (2024)

Substitutifs aux opiacés

- Buprénorphine Arrow : voie sublinguale (comprimés)
- Buprénorphine Biogaran : voie sublinguale (comprimés)
- Buprénorphine Sandoz : voie sublinguale (comprimés)
- Buprénorphine Teva : voie sublinguale (comprimés)
- Buprénorphine Viatris : voie sublinguale (comprimés)
- Buvidal : injectable avec libération prolongée
- Orobupré : voie perlinguale (lyophilisat oral)
- Sixmo : implant
- Subutex : voie sublinguale (comprimés)

Substitutifs aux opiacés (associé à la naloxone)

- Buprénorphine/naloxone Arrow : buprénorphine + naloxone, voie sublinguale (cps sécables)
- Buprénorphine/naloxone Viatris : buprénorphine + naloxone, voie sublinguale (cps sécables)
- Suboxone : buprénorphine + naloxone, voie sublinguale (comprimés)
- Zubsolv : buprénorphine + naloxone, voie sublinguale (comprimés sécables)

Antalgique

- Temgésic : voie sublinguale (comprimés)

² Alcaloïde du pavot, sans intérêt thérapeutique (effet convulsivant), matière première pour des hémissynthèses

2.4. Hydromorphone

L'hydromorphone est un dérivé semi-synthétique obtenu à partir de la morphine.

Elle peut être proposée en comprimés, capsules à libération prolongée, liquide oral, suppositoires et solutions injectables.

Elle agit comme la morphine, avec une efficacité environ 7 fois supérieure.

Elle a un pouvoir euphorisant marqué et induit une forte dépendance.

Spécialités contenant de l'hydromorphone, disponibles en France (2024)

- Sophidone LP : voie orale, libération prolongée (gélule)
- Hydagelan : injectable (avis favorable HAS)

2.5. Oxycodone (ou dihydrohydroxycodéinone, ou dihydro-oxycodéinone)

Dérivé hémi-synthétique préparé à partir de la thébaïne.

Son activité antalgique est du même niveau que celui de la morphine, avec une meilleure activité par voie orale du fait d'une assimilation digestive plus élevée.

Sa demi-vie est du même ordre, ce qui nécessite une administration toutes les 4 à 6 heures, ou d'avoir recours à des formes libération prolongée.

L'oxycodone possède une action dopaminergique plus importante et durable que la morphine, ce qui la rend plus addictogène. L'augmentation de son usage à des fins récréatives conduit à des intoxications et des décès.

Spécialités contenant de l'oxycodone (chlorhydrate), disponibles en France (2024)

Voie parentérale (IV, SC...)

- Oxycodone Delbert : injectable
- Oxycodone Kalceks : injectable
- Oxycodone Medac : injectable
- Oxycodone Renaudin : injectable

Voie orale

- Oxycodone Arrow : voie orale (gélule)
- Oxycodone Biogaran LP : voie orale (comprimé), libération prolongée
- Oxycodone Eg LP : voie orale (comprimé), libération prolongée
- Oxycodone Sandoz : voie orale (gélule)
- Oxycodone Viatris LP : voie orale (comprimé), libération prolongée
- Oxycontin LP : voie orale (comprimé), libération prolongée
- Oxynorm : voie orale (gélule)
- Oxynormoro : voie orale (comprimé orodispersible)

Associé à la naloxone

- Oxypronal LP : oxycodone + naloxone, voie orale (comprimés), libération prolongée
- Oxsynia LP : d'oxycodone + naloxone, voie orale (comprimés), libération prolongée
indiqué dans le SJR (syndrome de jambes sans repos)

2.6. Pethidine ou mépéridine

Agoniste opioïde de synthèse, avec une activité analgésique légèrement supérieure à celle de la codéine. Elle a les effets secondaires des opioïdes. À forte dose, en plus de la dépression respiratoire peuvent apparaître des convulsions liées à un métabolite, la norpéthidine.

Commercialisée dans certains pays, plus en France (anciennement Dolosal*).

2.5. Fentanyl

Le fentanyl est un opioïde synthétique, dérivé de la phénylpipéridine, qui est plutôt facile à produire (ce qui favorise les fabrications clandestines). À l'état gazeux, il a une odeur caractéristique d'orange. Il a une affinité sélective pour les récepteurs opioïdes μ (cerveau, moelle épinière, muscles lisses).

Pharmacocinétique

Très lipophile, le fentanyl traverse facilement la peau et la barrière hémato-encéphalique et se distribue rapidement dans les tissus. Après une administration intraveineuse, l'effet antalgique survient en quelques minutes et reste élevé 30 à 60 minutes.

Il est métabolé et éliminé lentement par diverses voies.

Propriétés et indications

Il est utilisable par injection, en spray nasal, par voie perlinguale ou orale, ainsi que par patch sur la peau qui permet une action prolongée.

Les effets thérapeutiques recherchés sont l'analgésie et la sédation, avec une action rapide et puissante sur la douleur, notamment en post-opératoire.

Son activité est puissante, au moins 100 fois supérieure à celle de la morphine, ce qui nécessite de très faibles doses et un fort risque de surdosage.

Il induit un état de somnolence et d'euphorie, moins prononcé que l'héroïne et la morphine.

Effets secondaires

Ce sont ceux des opioïdes, en particulier la détresse respiratoire, réversible avec naloxone.

La mort subite peut aussi survenir après un arrêt cardiaque ou une réaction anaphylactique sévère. La dose létale est très faible : 2 mg. La tendance au développement d'une accoutumance varie beaucoup selon les sujets. Le fentanyl est le principal responsable de la mortalité due aux usages détournés des opioïdes.

Narcotrafic

Sa synthèse plutôt facile sans besoin de précurseurs issus de la culture et sa forte activité nécessitant de très faibles doses en fait un produit rêvé pour le narcotrafic.

Les fentanyls non pharmaceutiques (FNP), fabriqués de manière illicite, peuvent contenir des dérivés encore plus puissants (α -méthyl fentanyl et 3-méthylfentanyl) et sont parfois ajoutés à l'héroïne. L'effet euphorisant ne semble pas proportionnel à la puissance de l'activité sur les récepteurs opioïdes, ce qui favorise les surdosages lors d'usages non médicaux.

Ils sont ainsi les principaux responsables d'un grand nombre de décès en Europe et aux États-Unis.

Spécialités contenant du fentanyl (citrate) disponibles en France (2024)

- Abstral : voie sublinguale (comprimés)
- Actiq : voie sublinguale (comprimé avec applicateur buccal)
- Breakyl : voie sublinguale (film orodispersible)
- Durogesic : dispositif transdermique

- Effentora : voie sublinguale (comprimé gingival)
- Fentanyl Arrow : voie sublinguale (comprimé bucco- gingival)
- Fentanyl Bgr : dispositif transdermique
- Fentanyl Biogaran : voie sublinguale (comprimés)
- Fentanyl Eg : dispositif transdermique
- Fentanyl Piramal : injectable
- Fentanyl Renaudin : injectable
- Fentanyl Sandoz : dispositif transdermique_ / voie sublinguale (comprimés)
- Fentanyl Teva Sante : dispositif transdermique
- Fentanyl Viatris : dispositif transdermique
- Fentanyl Zentiva : dispositif transdermique
- Instanyl : voie nasale (solution à pulvériser)
- Matrifen : dispositif transdermique
- Pecfent : voie nasale (solution à pulvériser)
- Recivit : voie sublinguale (comprimés)

2.6 Sufentanyl

Le sufentanil est un opioïde de synthèse, dérivé du fentanyl, qui est comme lui un agoniste des récepteurs μ , 7 à 10 fois plus puissant !

Son avantage, dès lors que l'on utilise les doses appropriées, est que sa marge de sécurité entre l'effet thérapeutique et la toxicité semble plus grande (expérience sur les rats).

L'intensité de l'analgésie est dose-dépendante. Au-delà d'un certain seuil, elle devient anesthésie.

Par voie intraveineuse, son délai d'action court, son accumulation limitée et son élimination rapide des sites tissulaires permet un usage ponctuel adapté à l'anesthésie. Il est donc utilisé comme anesthésique (général ou loco-régional) et pour traiter les douleurs post-opératoires

L'administration péridurale procure au bout de 15 mn une hypoalgésie d'environ 3 heures.

En cas de surdosage, les effets sont réversibles par administration de naloxone.

Spécialités contenant du sufentanil (citrate) disponibles en France (2024)

- Dzuveo : voie sublinguale (comprimés)
- Sufenta : injectable
- Sufentanil Renaudin : injectable
- Sufentanil Viatris : injectable

2.7 Alfentil -Rémifentanil

Opioides de synthèse.

– **Alfantil** moins puissant que le fentanyl, avec une action plus rapide et plus courte.

Disponible sous forme injectable (Alfentanil*, Kalceks*, Rapifen*) pour un usage en anesthésie.

– **Rémifentanyl** de puissance égale au fentanyl, sélectif des récepteurs μ , avec une action plus rapide et plus courte. Disponible en injectable (Rémifentanyl Arrow/Teva/Viatriis*, Ultiva*) pour anesthésie.

2.8. Méthadone

La méthadone est un dérivé de synthèse agoniste des récepteurs opiacés (principalement μ).

Elle possède les mêmes propriétés que les autres opioides, y compris la dépendance pharmacologique, avec un effet antalgique du même ordre que celui de la morphine.

Sa particularité est la faiblesse de ses propriétés euphorisantes.

Il est utilisé comme substitut pour les toxicomanes afin d'éviter le syndrome de sevrage. L'objectif est que l'absence d'effet euphorisant motive à arrêter les prises, mais le fait que la méthadone entretienne la dépendance complique les choses.

La buprénorphine est désormais plus intéressante pour cet objectif.

Spécialités contenant de la méthadone, disponibles en France (2024)

- Méthadone AP-HP : chlorhydrate, voie orale (sirop)
- Zoryon : chlorhydrate, voie orale (sirop, gélule)

2.9. Naloxone

Antagoniste pur et spécifique, qui bloque les récepteurs opioïdes (μ principalement) sans effet agoniste. Administrée seule, elle est sans effets. Utilisée à dose suffisante comme antidote lors d'un surdosage d'agoniste opioïde, elle prend la place du produit sur les récepteurs et annule ainsi leur effet. Elle peut éviter l'évolution fatale d'une dépression respiratoire.

Elle est utilisée en urgence, préférentiellement en IV pour une action plus rapide. On peut aussi utiliser la pulvérisation nasale qui permet également une action rapide.

Du fait de sa demi-vie brève (1 heure), plus courte que celle des produits qu'elle neutralise, elle doit être administrée plusieurs fois.

Elle peut être associée à la buprénorphine afin de limiter les symptômes de sevrage.

Spécialités contenant de la naloxone, disponibles en France (2024)

substitutifs aux opiacés (associé à la buprénorphine) → voir Buprénorphine

- Naloxone Aguettant : injectable
- Naloxone Viatriis : injectable
- Nalscue : voie nasale (solution à pulvériser)
- Nyxoid : voie nasale (solution à pulvériser)
- Narcan : injectable
- Prenoxad : injectable
- Ventizolve : voie nasale (solution à pulvériser)

2.10 Naltrexone

Inhibiteur compétitif des agonistes opioïdes, actif par voie orale avec un antagonisme opiacé moins intense que la naloxone, qui n'exerce pas d'effet de sevrage immédiat.

On peut alors l'utiliser dans la durée, pour prévenir les rechutes lors de sevrage aux opiacés.

Elle est également active lors du sevrage alcoolique, la dépendance à l'alcool semblant liée à l'activité d'opioïdes endogènes. On observe une diminution des fortes envies (craving). C'est l'indication la plus courante de la naltrexone.

Spécialités contenant de la naltrexone, disponibles en France (2024)

- Naltrexone Accord : voie orale (comprimés)
- Naltrexone Viatris : voie orale (comprimés)

2.11. Nalméfène (Selincro*)

Modulateur opioïde antagoniste sur les récepteurs μ et δ , et agoniste partielle sur les récepteurs κ . Réduit la consommation d'alcool.

2.12. Antagonistes périphériques

Le bromure de **méthylnaltrexone** (Rélistor*), antagoniste opioïde ne franchissant pas la barrière hémato-méningée a ouvert la voie aux antagonistes périphériques, inactifs sur les effets centraux et inhibiteurs des effets périphériques par action sur les récepteurs μ intestinaux.

Administré var voie injectable (sous-cutanée), le produit a démontré une certaine efficacité avec cependant des effets secondaires (douleurs abdominales, diarrhées, nausées, flatulences). Il est indiqué en cas d'échec ou d'insuffisance des traitements laxatifs.

Deux autres produits administrables par voie orale ont un profil similaire :

- **Naloxégol** (Moventig*)
- **Naldémédine** (Rizmoic*)

En théorie, ce sont des produits idéaux pour réduire les effets secondaires digestifs (constipation) des médicaments opioïdes, sans besoin d'injection. En pratique, ils sont plutôt décevants, avec une activité qui ne se montre pas clairement supérieure à celle de laxatifs et manifestant les mêmes effets secondaires que la méthylnaltrexone. Ils sont, comme la méthylnaltrexone, indiqués pour prévenir la constipation liée aux opioïdes, après échec d'un traitement laxatif classique.

2.13. Tramadol

Le tramadol est un produit de synthèse qui occupe une place à part parmi les opioïdes du fait qu'il cumule deux modes d'action :

- Activation des récepteurs opioïdes de type μ avec un effet anti-nociceptif central. Son action est faible, du niveau de la codéine (niveau 2).
- Inhibition de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine, avec un effet antalgique par modulation des contrôles inhibiteurs/excitateurs et antidépresseur.

De ce fait, il entre (avec le tapentadol) dans une famille à part de la classification de Lussier Beaulieu avec ce mode d'action mixte.

Pharmacocinétique

Le tramadol est bien assimilé par vie digestive (70 à 90 %) et est utilisé le plus souvent par voie orale. Du fait de sa demi-vie de 5 à 7 heures, trois prises par jour (ou un produit à libération prolongée) sont nécessaires pour avoir un effet continu.

Indications

C'est le plus puissants des antalgiques de niveau 2, indiqué dans deux contextes :

- Douleurs chroniques en échec avec les anti-nociceptifs de niveau 1.
- Douleur dans un contexte où la fièvre doit être surveillée, ce qui contre-indique les analgésiques de classe 1 qui sont tous antipyrétiques.

Effets secondaires

Ses effets secondaires sont ceux des opioïdes, variables selon les sujets.

Les effets sur le tractus gastro-intestinal sont faibles aux doses thérapeutiques et les effets dépresseurs respiratoires du tramadol sont moindres que ceux de la morphine.

Le potentiel de dépendance et de tolérance semble réduit par rapport à celui de la morphine (études sur l'animal). Cependant, son arrêt brutal peut exposer à un syndrome de sevrage : attaque de panique, anxiété importante, hallucinations, fourmillements des extrémités.

Pour une utilisation sécurisée : moins de 200 mg par prise et moins 400 mg par jour. En cas d'intoxication, on retrouve les signes d'un surdosage aux opioïdes.

Usage détourné

Bien qu'il soit peu euphorisant, le tramadol est parfois utilisé abusivement à des fins récréatives, c'est pourquoi il n'est désormais disponible, en France, qu'avec une ordonnance sécurisée.

Spécialités contenant du tramadol, disponibles en France (2024)

- Très nombreux produits contenant du tramadol destinés à la voie orale, à action rapide ou prolongée (LP), sous le nom de Biodalgic, Contramal, Monocrixo, Orozamudol, Takadol, Topalgic, Zamudol, Zumalgic, ou Tramadol xxx
- Association avec paracétamol dans Ixprim, Zaldiar, Zumalgic, Tramadol/Paracétamol xx
- Association avec dexkétoprofène (trométanol) dans Skudexum

Utilisations des opioïdes contre la douleur

Ce sont les produits potentiellement les plus actifs, avec un usage limité par leurs effets secondaires, leur toxicité en cas de surdosage, la tolérance qui s'établit avec le temps, et l'accoutumance qui conduit à une dépendance forte avec syndrome de sevrage à l'arrêt.

Ils sont de ce fait peu adaptés aux traitements au long cours, et utilisés dans les douleurs chroniques seulement quand il n'y a pas d'autre choix. Ils sont utilisés couramment pour les douleurs liées au cancer, du fait de leur efficacité et de la durée en principe limitée du traitement dans ce contexte.

Ils ont une place privilégiée en soins palliatifs, lors desquels on ne se préoccupe pas de l'avenir, ainsi que lors de douleurs intenses ponctuelles lors de pathologies aiguës et en post-opératoire : il s'agit alors de traitement de courte durée dans lesquels l'effet intense est avant tout recherché.

3. LES ANTIDÉPRESSEURS ANTALGIQUES

Les antidépresseurs agissent sur les neuromédiateurs, sérotonine et monoamines (dopamine, noradrénaline) de manière à accroître leur activité, ce qui en principe agit sur l'humeur et améliore les états dépressifs.

Certains sont actifs à la fois sur la sérotonine et sur la noradrénaline, en inhibant leur recapture, ce qui prolonge l'activation de leurs récepteurs et augmente leur activité.

En plus de leur effet ciblé sur la dépression, ces médicaments ont d'autres activités, en particulier un effet antalgique par modulation des contrôles inhibiteurs et excitateurs descendants (cf. mécanisme de la douleur). On retrouve ce mécanisme dans le tramadol associé à la stimulation de récepteurs opioïdes

La classification des antalgiques de Lussier Beaulieu a créé une famille pour les modulateurs des contrôles descendants. On y trouve les inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline de 1^{ère} génération (dérivés tricycliques) et de 2^{ème} génération (duloxétine et venfalaxine). Ils sont indiqués dans les douleurs chroniques, en particulier neuropathiques. Leur usage étendu aux douleurs musculo-squelettiques, en particulier la fibromyalgie, n'est pas consensuel.

L'efficacité n'est globalement pas à la hauteur des attentes, puisque l'amitriptyline donne des résultats satisfaisants (déduction de la douleur > 50 %) pour 1 sujet sur 3,5, et la duloxétine pour 1 sur 6,5.

Pour certains sujets, il y a un réel bénéfice, pour d'autres non, tout en étant potentiellement néfastes. S'il n'y a pas de rapport bénéfice/risque clairement favorable en 2-3 mois, il est donc préférable de ne pas poursuivre.

Que le résultat soit satisfaisant ou non, ces antidépresseurs présentent toujours un risque notable d'effets secondaires et aussi une habitude qui complique l'arrêt du traitement lorsque celui-ci convient et a été prolongé. Le syndrome de discontinuation avec des symptômes liés à l'arrêt du traitement est plus marqué pour la duloxétine que pour l'amitriptyline.

3.1. Antidépresseurs tricycliques (ATC)

Leur structure, comme le nom l'indique, comporte trois cycles accolés. Les plus anciens, imipramine et clomipramine (Anafranil*), ont été parmi les premiers pour traiter la dépression. L'amitriptyline (Laroxyl*, Elavil*), apparu plus tard, considéré comme ayant un meilleur rapport efficacité/ tolérance est désormais préférentiellement utilisé. Les autres produits imipraminiques commercialisés en France (doxépine - *Quitaxon**; maprotiline - *Ludiomil**; trimipramine - *Surmontil**) ont en principe les mêmes propriétés, mais n'ont pas été validés pour leurs effets antalgiques.

Indications

L'amitriptyline et la clomipramine sont **indiqués** pour le traitement des dépressions majeures, généralement en seconde intention après échec des IRS (inhibiteur de recapture de la sérotonine).

Ils peuvent aussi être utilisés pour l'énurésie (effet anticholinergique).

Ils sont également indiqués pour les douleurs neuropathiques et peut être utilisé plus largement pour les douleurs chroniques (fibromyalgie, migraines, céphalées de tension).

Pharmacocinétique

Les ATC ont une durée d'action globalement longue. Ils subissent une métabolisation avec des métabolites plus ou moins actifs qui font évoluer l'ensemble vers une activité à dominance antidépresseur ou sédatif. Comme cette métabolisation varie d'un sujet à l'autre, on observe une variabilité dans l'intensité de l'effet (liée à la concentration de produit actif) et dans la nature de cet effet (liée à la proportion de certains métabolites.)

Il est donc difficile de prévoir la dose adéquate dans chaque situation. Un dosage sanguin est possible pour ajuster les doses, mais il est rarement pratiqué et donne des informations incomplètes. Dans tous les cas, c'est donc par tâtonnement en partant d'une dose standard, avec observation des effets favorables et défavorables, que l'on pourra déterminer si le produit convient à la personne et à quelle dose.

Les effets secondaires

Ce sont des produits à action large et peu spécifique, avec d'autres cibles d'action que celle recherchée, ce qui entraîne des effets indésirables : antihistaminiques (sédation, gain de poids), anticholinergiques (bouche sèche, constipation) et anti-alpha-adrénergiques (hypotension orthostatique).

Les effets indésirables manifestés et mal supportés sont une limite à leur utilisation.

- Effets anticholinergiques périphériques : sécheresse buccale, constipation, rétention urinaire, mydriase, vision trouble et tachycardie.
- Effets anticholinergiques centraux : confusion mentale, tremblements des extrémités,
- Blocage α_2 adrénergique périphérique : risque d'hypotension orthostatique, de tachycardie réactionnelle.
- Effets anti H1 (histamine) central : sédation, prise de poids par inhibition du centre de la satiété.
- Levée de l'inhibition suicidaire
- Perturbation de la sexualité

En cas de surdosage, il y a des risques graves nécessitant un traitement d'urgence : cardio-vasculaire et neurologique (convulsions, coma).

Contre-indications

En plus de l'hypersensibilité connue à l'un des produits, ils ont 3 contre-indications majeures :

- Les antécédents d'infarctus du myocarde et les troubles sévères de la conduction cardiaque,
- Le glaucome à angle fermé.
- Les hypertrophies et adénomes prostatiques avec rétention urinaire.

Quel ATC choisir comme antalgique ?

Parmi les deux dérivés imipraminiques indiqués pour l'antalgie, l'amitriptyline est préconisée comme premier choix du fait d'un meilleur rapport efficacité tolérance. Cela se justifie par deux études approfondies comparant les antidépresseurs :

- L'une a analysé les manifestations d'effets secondaires qui sont plutôt défavorable à la clomipramine, notamment sur les risques cardiovasculaires. L'amitriptyline est cependant plus sédative et favorise davantage la prise de poids³.
- L'autre a établi un score d'efficacité et de mauvaise tolérance (manifesté par un abandon de traitement), et les scores sont nettement en faveur de l'amitriptyline⁴.

PRODUIT	Clomipramine	Amitriptyline
Efficacité	1,50	2,10
Mauvaise tolérance	- 1,3	- 0,95

Il s'agit cependant d'une considération générale qui oriente le premier choix. L'expérience individuelle pourrait cependant ne pas confirmer cette hiérarchie, mais il est difficilement concevable de proposer de la clomipramine en première intention, et encore moins après un échec de l'amitriptyline.

3.2. IRSNa de seconde génération

Les antidépresseurs de seconde génération ont globalement une action mieux ciblée que les imipraminiques et IMAO (première génération), ce qui en principe diminue la fréquence des effets secondaires.

³ TOBY PILLINGET & al : Antidepressant and antipsychotic side-effects and personalised prescribing: a systematic review and digital tool development - The Lancet 2023, 10 : 860-876

4. ANDREA CIPRIANI & al : Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis - Lancet 2018; 391: 1357-66

Parmi eux, les IRS (inhibiteurs de recapture de la sérotonine) sont les plus nombreux et les plus connus. Les IRSNa (inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline) sont une autre famille dont le mécanisme d'action est similaire à celui des antidépresseurs tricycliques. On va donc retrouver, comme pour eux, une action antalgique par modulation des contrôles inhibiteurs et excitateurs descendants.

• DULOXÉTINE (Cymbalta*)

C'est un antidépresseur de nouvelle génération, disponible depuis le début des années 2000. Il se différencie des IRS en favorisant la recapture, en plus de la sérotonine, de la noradrénaline.

Il est indiqué pour les dépressions majeures, le trouble de l'anxiété généralisée, et les douleurs chroniques neuropathiques.

Comme l'amitriptyline, il peut être utilisé lors d'incontinences urinaires et pour des douleurs chroniques non neuropathiques.

Les **effets secondaires** sont nombreux, avec une variabilité d'un sujet à l'autre. La réputation de meilleure tolérance que l'amitriptyline est invalidée par une grande étude comparative publiée en 2018. En fait, seule l'expérience individuelle permettra de juger de la bonne tolérance

Le risque rare mais grave d'hépatite et de réactions cutanées a conduit la revue Prescrire à éviter ce médicament, ne lui reconnaissant pas ailleurs pas d'avantage particulier.

• VENLAFAXINE (Effexor*)

Comme les produits précédents, la venlafaxine inhibe la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, et à niveau plus faible de la dopamine.

Elle est **indiquée** lors de dépressions majeures et de divers troubles anxieux (crises de paniques, trouble anxieux généralisé, trouble d'anxiété sociale).

Du fait de son mode d'action il a aussi des propriétés antalgiques.

Les **effets secondaires** sont nombreux, variables d'un sujet à l'autre, et parfois mal tolérés.

Le risque rare mais grave de troubles cardiaques a conduit la revue Prescrire à éviter ce médicament, comme la duloxétine.

Utilisation des antidépresseurs antalgiques

Deux médicaments antidépresseurs inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline et ainsi modulateurs des contrôles descendants de la douleur sont couramment utilisés comme antalgique : l'amitriptyline et la duloxétine.

Leur indication première est la douleur neuropathique. Ils sont aussi utilisés avec plus ou moins de succès dans d'autres situations de douleurs chroniques, en particulier la fibromyalgie.

Ils sont préférés aux opioïdes pour les traitements au long cours parce qu'ils présentent globalement moins de risque. Ils n'en sont cependant pas dénués, avec notamment les troubles de la sexualité et les modifications de personnalité⁵. Ils n'ont pas de pouvoir addictif à la hauteur de celui des opioïdes, mais cependant une habitude qui expose à un syndrome de discontinuation à leur arrêt après un long traitement.

Le choix entre amitriptyline et duloxétine dépend de l'efficacité et de la manifestation d'effets secondaires qui peut entraver la poursuite du traitement de l'un ou de l'autre. Les dérivés tricycliques semblent globalement plus efficaces mais cela ne se vérifie pas forcément pour un individu. Selon la revue Prescrire, les risques graves de la duloxétine, bien qu'ils soient rares, auxquels on pourrait ajouter la plus grande difficulté à arrêter le traitement du fait d'un fort syndrome de discontinuation, devraient conduire préférer l'amitriptyline, si elle est bien tolérée.

⁵ Antidépresseurs, pourquoi tant de traitements si peu utiles et très handicapants ! - sante-vivante.fr/antidepresseur-utiles-handicapants/

4. LES ANTI-HYPERALGÉSQUES

La classification de Lussier-Beaulieu regroupe dans cette famille plusieurs médicaments indiqués pour dans diverses situations de douleurs : post-opératoires, neuropathiques, sensibilisation centrale.

Une hyperalgésie en principe est une sensibilité excessive à la douleur, consécutive à une stimulation qui devrait provoquer normalement une douleur réduite. On retrouve cette situation avec des mécanismes différents dans les neuropathies et les sensibilisations centrales.

Trois produits ou famille de produits sont classés dans les anti-hyperalgésiques :

- La kétamine
- Les gabapentinoïdes : prégabaline et gabapentine
- Le néfopam

Le plus utilisé est la prégabaline (Lyrica ND)

4.1. Kétamine

La kétamine, découverte en 1962 et commercialisée en 1969 aux USA comme anesthésique, est différent des autres produits utilisés dans cet objectif (opioïdes, barbituriques, propofol...) : elle n'induit pas un ralentissement général des fonctions cérébrales (avec les risques de dépression circulatoire et respiratoire), mais une dissociation qui coupe le ressenti de la douleur. La sédation profonde et le ralentissement respiratoire ne surviennent qu'à très forte dose. Aux doses thérapeutiques, elle exerce une action antalgique, antidépressive, et anesthésique.

C'est un inhibiteur des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) du glutamate qui agit à différents niveaux du cerveau en induisant une dépression du thalamus et du néocortex, en même temps qu'une stimulation limbique et de substance réticulée. Ils se produit une déconnexion de certains circuits, notamment ceux impliqués dans la transmission de la douleur. La dissociation produit un sentiment de détachement entre l'esprit et le corps. Le cerveau ne reçoit plus les messages nerveux de douleur et la perception des sons et des images est altérée.

Il y a une analgésie marquée et, à partir d'une certaine dose, une perte de conscience qui est une déconnexion, non comparable avec un sommeil profond. Les réflexes pharyngés et laryngés sont conservés, le tonus musculaire est maintenu, voire légèrement augmenté, de même que l'activité des systèmes cardiovasculaire et respiratoire. Une certaine stimulation psychique avec des hallucinations plus ou moins agréables et parfois mal gérées, conduit à une agitation, qui peut être calmée par l'administration d'une benzodiazépine (sédatif psychique et myorelaxant).

Anesthésie

L'utilisation comme anesthésique se fait par IV : environ 2 mg/kg pour un effet immédiat et bref (5-10 mn) ; ou en intramusculaire : environ 10 mg/kg pour une durée de 12 à 25 mn. Elle est limitée du fait de l'activité psychotrope (hallucinations parfois mal vécues), qu'il est souhaitable de prévenir par l'association d'un sédatif.

Elle reste un véritable atout lorsqu'un organisme fragilisé ne peut être exposé au risque de dépression respiratoire ou vasculaire, en altitude (faible pression en oxygène) ou lorsqu'il n'y a pas de possibilité de réanimation (médecine de guerre ou de brousse).

Elle est utilisée en médecine vétérinaire, notamment pour les chevaux.

Son faible coût est un critère qui a son importance dans certains pays.

Douleur

Les propriétés antalgiques de la kétamine, en bloquant les récepteurs NMDA du glutamate empêchent celui-ci d'exercer son rôle d'amplificateur de la douleur dans la moelle épinière. Cette désensibilisation centrale crée un effet antalgique fort qui contribue à l'anesthésie, et peut agir sur des douleurs intenses et rebelles, en particulier l'effet paradoxal des opioïdes quand ils deviennent hyperalgiques.

La kétamine à des fins analgésiques utilise en principe de faible dose, de l'ordre de 1 mg/kg/jour, en perfusion. Cet usage n'est pas clairement autorisé en France en 2024, mais admise dès lors qu'elle est pratiquée dans un cadre sécurisé.

Dépression

L'eskétamine (énantiomère S de la kétamine, qui semble plus actif) est utilisée en IV (EskésiaND) comme anesthésique et en spray nasal (SpravatoND) comme antidépresseur.

Elle semble plus active que la kétamine.

L'arrivée de ce nouveau traitement indiqué en cas de dépression en 2019 aux USA a été salué comme une grande innovation, du fait d'un mode d'action nouveau et d'une action spectaculaire par sa rapidité (quelques heures) dans certaines situations de dépressions rebelles. L'effet n'est cependant pas durable et peut s'accompagner de comportements auto-agressifs, et d'un risque accru de tentatives de suicide, d'où son utilisation très encadrée et un programme de recherche très actif pour développer cette nouvelle voie.

Usage récréatif

L'usage récréatif, pour la recherche d'une déconnexion de la réalité avec sensation d'apaisement et d'euphorie peut conduire à une dépendance psychique et une consommation régulière avec des effets toxiques, alors que le produit utilisé ponctuellement à dose maîtrisée est plutôt sécuritaire.

4.2. Gabapentinoïdes

Du neuromédiateur GABA aux gabapentinoïdes

L'acide γ -aminobutyrique (GABA) est un neuromédiateur majeur du système nerveux central qui se forme à partir du glutamate. Glutamate (excitateur) et GABA (inhibiteur) ont des effets inversés qui régulent le niveau de l'activité cérébrale.

L'activité du GABA via ses récepteurs spécifiques est la cible de molécules pharmacologiques ayant, selon la dose, une activité sédatrice centrale, hypnotique ou anesthésique (éthanol, benzodiazépines, barbituriques, divers médicaments anesthésiques).

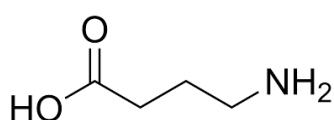
La gabapentine a été commercialisée en 1998 sous la dénomination Neurontin^{*} par le laboratoire Parke-Davis, filiale de Pfizer.

La prégabaline a été lancée par Pfizer en 2004 sous le nom Lyrica^{*}, avec une forte promotion de ce dernier qui resterait sous brevet quand la gabapentine tomberait dans le domaine public. En 2024, les deux ont épuisé le temps de leur brevet et existent sous forme de médicaments génériques.

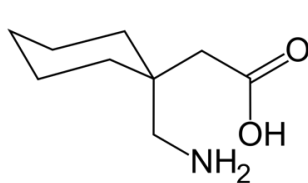
La microgabaline (Tarlige^{*}) déjà introduite au Japon en 2025, est en cours d'évaluation. Sa particularité marquante est pharmacocinétique avec une action rapide et de courte durée.

Les gabapentinoïdes, bien qu'ayant une structure apparentée au neurotransmetteur GABA n'ont pas d'activité agoniste ou antagoniste gabaergique. Ils n'interfèrent pas avec les canaux sodiques comme les antiépileptiques de première génération (phénytoïne carbamazépine).

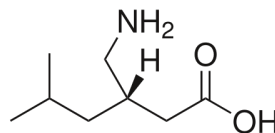
Leur mécanisme d'action n'est pas complètement élucidé.



GABA



GABAPENTINE



PRÉGABALINE

Activité pharmacologique

Sur des modèles expérimentaux de lésion neurologique périphérique chez l'animal, la gabapentine diminue le comportement induit par les signaux douloureux et améliore la tolérance aux stimulations douloureuses tactiles et thermiques. La cible pharmacologique est une sous-unité auxiliaire (protéine canaux calciques voltage-dépendants dans le système nerveux central).

L'effet produit est une inhibition de la transmission médiée par les acides excitateurs (glutamate), et un renforcement de la transmission inhibitrice (GABA). Il en résulte trois propriétés thérapeutiques :

- Antalgique, avec une place de choix dans le traitement des douleurs neuropathiques. Les effets attendus sont une diminution de la douleur de 20 à 50 %.
- Anxiolytique, indiquée dans le trouble d'anxiété généralisée et lors de stress post-traumatique, avec chez certaines personnes une meilleure efficacité que les benzodiazépines et un risque de dépendance moins marqué.
- Antiépileptique, utilisée en association, dans certaines épilepsies chez l'adulte.

La prégabaline sous son nom commercial (Lyrica*) qui a marqué les esprits, est aujourd'hui largement mise en avant, alors que les propriétés sont comparables à la gabapentine pour laquelle il y a davantage de recul. Les deux molécules sont considérées aujourd'hui comme interchangeables.

Pharmacocinétique et posologie

Ces médicaments sont assimilables par voie orale, leur demi-vie est d'environ 6 heures. Ils sont peu métabolisés et éliminés par les urines.

La prégabaline est plus rapidement absorbée que la gabapentine et atteint sa concentration plasmatique maximale dans l'heure qui suit la prise. Sa biodisponibilité est plus grande et sa puissance d'action plus élevée. Elle est donc utilisée à dose plus faible.

Molécule	Spécialités	Posologie adulte
Gabapentine	Neurontin* et génériques	300 à 900 mg par jour, en 2 ou 3 prises Augmentation progressive (jusqu'à 3600 mg/j) en fonction de la tolérance
Prégabaline	Lyrica* + génériques	150 à 600 mg par jour en 2 ou 3 prises. Augmentation progressive en fonction de la tolérance sans aller au-delà de 600 mg/j

En cas d'insuffisance rénale, une adaptation de la posologie est nécessaire.

La dose peut être augmentée au-delà de la dose maximale si besoin, sous contrôle médical, et préférentiellement pour la gabapentine dont la puissance est moins élevée ce qui diminue le risque d'apparition brutale d'effets indésirables marqués.

Effets indésirables et usage détourné

La tolérance est globalement bonne aux doses usuelles avec cependant des risques de somnolence, de confusion, de vertiges et troubles de l'équilibre, de sécheresse buccale, de fatigue, de perturbation de l'appétit avec prise de poids.

L'absence d'interaction médicamenteuse connue donne une certaine sécurité d'emploi.

À forte dose, qui permet d'obtenir un effet euphorisant, une toxicité centrale, musculaire ou cardiaque peut apparaître.

La contre-indication est formelle en cas de grossesse (risque de malformations).

La prise sur une longue durée installe une dépendance, avec un risque de syndrome de sevrage à l'arrêt. Les autres risques à long terme sont encore mal connus, avec cependant de réelles inquiétudes après des publications en 2023 et 2025 faisant état d'une forte corrélation entre la prise à long terme de ces médicaments et un accroissement du déclin cognitif avec un risque accru de démence.

L'utilisation détournée pour rechercher une amélioration du bien-être est fréquente, conduisant à une addiction. Le risque survient du fait de l'augmentation des doses et de l'association avec d'autres produits, notamment opioïdes. Au Royaume-Uni, où l'on dénombrait plus de 8 millions d'utilisateurs en 2022, on compte plusieurs centaines de mort par an, par suicide, une toxicité liée à un surdosage, ou une association dangereuse.

Depuis Mai 2021, la prescription de prégabaline en France exige une ordonnance sécurisée. La gabapentine, moins active et dont les effets augmentent lentement avec la dose ne présente pas le même risque de mésusage.

4.3. Néfopam

Le néfopam est analgésique central non morphinique dont la structure chimique n'est apparentée à aucun autre antalgique connu.

Diverses propriétés ont été observées in vitro et in vivo, dont un effet anti-hyperalgésique qui a conduit à le classer dans cette catégorie.

Il est indiqué dans les douleurs aiguës, par voie intraveineuse ou intramusculaire, notamment en post-opératoire ou dans l'objectif d'une épargne des opioïdes.

Selon la synthèse réalisée par la revue Prescrire en 2014, son efficacité est limitée et ne serait pas clairement supérieure à celle de l'aspirine. Les propriétés anticholinergiques sont marquées. Les effets secondaires possibles sont nombreux, ce qui limite l'intérêt du produit.

Du fait d'un effet psychostimulant à forte dose, il y a des usages détournés conduisant à une addiction.

Le Néfopam est commercialisé sous le nom d'Acupan* et dans divers génériques en forme injectable.

Le laboratoire Panpharma propose une forme orale (comprimés).

L'expérience révèle une efficacité variable d'une personne à l'autre. Elle est mieux démontrée pour la forme injectable, avec un délai d'environ 30 mn et une durée de quelques heures. Sa forme orale, à l'efficacité plus incertaine, est peu utilisée.

5. LES MODULATEURS DE LA TRANSMISSION ET DE LA SENSIBILISATION PÉRIPHÉRIQUE

Dans cette catégorie, deux types d'effets sont recherchés :

- Modulation de la transmission de l'influx nerveux (antiépileptiques).
- Modulation de la sensibilisation des nocicepteurs, par effet anesthésique (lidocaïne) ou par effet de saturation (capsaïcine).

5.1. Antiépileptiques

Une crise d'épilepsie est la conséquence d'une décharge neuronale excessive et synchrone au niveau du cortex cérébral. Elle peut concerner l'ensemble du cerveau (épilepsie générale) ou seulement des parties (épilepsie partielle). Les manifestations sont variées, entre absence de conscience et convulsions intenses.

Les antiépileptiques diminuent l'excitabilité du système nerveux. Ils peuvent selon leur mécanisme d'action, avoir des propriétés antalgiques, anxiolytiques ou thymorégulatrices.

On connaît 4 grands modes d'action des antiépileptiques :

Modulation des canaux sodiques	phénytoïne, carbamazépine, lamotrigine, oxcarbazépine, topiramate, felbamate, acide vaproïque
Modulation des canaux calciques (2 mécanismes)	– gabapentine et prégabaline – éthosuccimide, acide valproïque
Augmentation de l'inhibition par le GABA	benzodiazépines (diazépam, clonazépam, clobazam), vigabatrine, tiagabine, phénobarbital, lévétiracétam, acide vaproïque
Diminution de l'excitation par le glutamate	Topiramate, felbamate

* *Acide valproïque, topiramate et fébramate associent plusieurs modes d'action*

Parmi les antiépileptiques, certaines molécules ont été retenues pour leur action antalgique :

- Gabapentine et prégabaline ont une action plutôt spécifique contre la douleur et ont été classés dans les anti-hyperalgésiques.
- D'autres sont utilisés pour leur capacité à réduire le message de la douleur, avec un effet peu spécifique, peu intéressant pour la douleur en général, mais utiles dans des situations spécifiques : carbamazépine, oxcarbazépine, topiramate, lamotrigine. La phénytoïne (Di-Hydan*) n'est plus citée dans les recommandations du fait de ses nombreux effets secondaires.

• CARBAMAZÉPINE (Tégrétol* et génériques)

En première intention, c'est un médicament anticonvulsivant, thymorégulateur et antimaniaque, qui a été longtemps une référence dans le traitement des épilepsies partielles. Il est aujourd'hui en retrait du fait de nombreux inconvénients : des réactions rares mais graves (aplasie médullaire, rash cutané, hépatite), de nombreux effets secondaires (somnolence, étourdissement, ataxie, troubles digestifs, visuels, cardiaques, et à long terme : hyponatrémie), un effet inducteur enzymatique qui perturbe le métabolisme de nombreux autres médicaments, et un effet tératogène qui le contre-indique fermement en cas de grossesse.

➔ Le produit est reconnu efficace contre les douleurs neuropathiques, et plus particulièrement les névralgies du trijumeau et du glossopharyngien. Sa prescription comme antalgique résulte d'une évaluation positive de l'avantage des bénéfices attendus face aux effets néfastes possibles.

• OXCARBAZEPINE (Trileptal* et génériques)

Sa structure chimique est proche de la carbamazépine, sans être l'un de ses métabolites. Comme elle, c'est un épileptique indiqué dans les épilepsies partielles et un thymorégulateur.

Les effets indésirables sont semblables à ceux de la carbamazépine, avec cependant une meilleure tolérance et des hyponatrémies plutôt rares lors de traitements de longue durée, ce qui devrait conduire à sa préférence.

Il est décrit dans la littérature comme ayant des propriétés antalgiques analogues à celles de la carbamazépine, mais cette indication n'est pas clairement spécifiée.

• TOPIRAMATE (Epitomax*, Topamax* et génériques)

C'est un dérivé du D-fructose utilisé pour les épilepsies généralisées ou partielles.

Il peut aussi être utilisé lors de troubles de la personnalité borderline.

Un intérêt a été démontré dans l'alcoolodépendance et la boulimie.

Dans le domaine antalgique, c'est un traitement préventif des crises de migraine.

Les effets secondaires sont nombreux. Les plus fréquents : troubles digestifs, perte de poids, état dépressif, fourmillement des extrémités, somnolence, vertiges.

Les plus graves : glaucome à angle fermé, acidose métabolique, envies suicidaires.

• LAMOTRIGINE (Lamictal* et génériques)

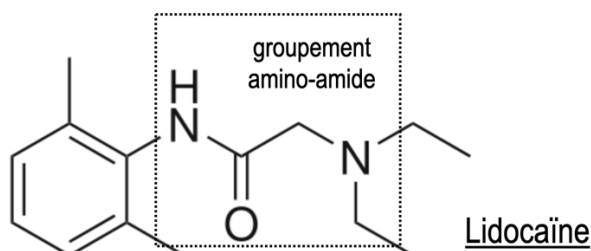
Médicaments- indiqué lors de crises épileptiques, pour la prévention des épisodes dépressifs dans la bipolarité, et lors trouble de la personnalité borderline.

Les effets secondaires sont nombreux : maux de tête, étourdissements, nausées insomnie.

Exceptionnels mais graves : des troubles éruptifs cutanés. Lors de traitement au long cours, il peut apparaître des mouvements involontaires inadaptés (tics).

La lamotrigine a montré une certaine efficacité dans les douleurs consécutives à un AVC et la névralgie du trijumeau, mais pas les neuropathies diabétiques. Son activité antalgique est peu mise en avant.

5.2. Lidocaïne (Xylocaïne*, Versatis* , Xylonor*...)



La lidocaïne est un anesthésique de la famille des amino-amides connu depuis longtemps.

Elle agit par inhibition de l'influx nerveux en se fixant sur un récepteur spécifique du canal sodique dans la membrane entourant la fibre nerveuse. Elle bloque alors les décharges électriques.

C'est l'anesthésique local le plus utilisé dans le monde, pour les actes de petite chirurgie, le sondage vésical ou l'anesthésie locale de la glotte pour explorer les voies aériennes. Elle traite également les maux de gorge et les petites plaies de la bouche sous forme de pastilles.

Par voie intraveineuse, c'est un anti-arythmique longtemps utilisé avant de tomber en désuétude.

La lidocaïne est entrée dans l'arsenal antalgique en injection, pour contrôler une douleur liée à un traumatisme ou une opération chirurgicale, voire dans certains cas une douleur neuropathique.

Sous forme de lotion, de pommade, de compresses adhésives (Versatis ND) ou de patch, elle peut contrôler la douleur locale due à diverses affections, notamment les douleurs consécutives au zona (post-zostériennes). L'efficacité de ces patchs est modérément supérieure à celle d'un placebo, qui est déjà significative. Elle est utilisée en infiltrations.

5.3. Capsaïcine

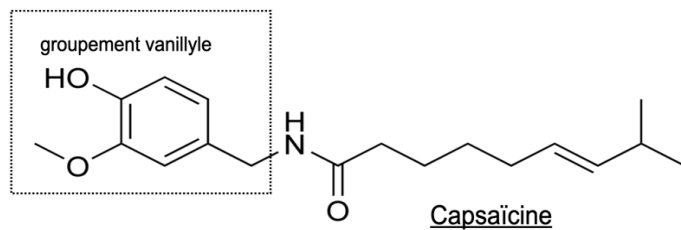
L'usage de la capsaïcine, qui est un activateur de douleur dans un objectif antalgique peut sembler paradoxal

Structure et origine

La capsaïcine est un alcaloïde de la famille des vanilloïdes, contenant un groupement vanillyle que l'on trouve également dans l'eugénol (giroflier) et la zinzigérone (gingembre).

La capsaïcine est un alcaloïde présent dans les piments, qui donne une caractéristique gustative particulière,

qui peut être insupportable pour les personnes non habituée et recherchée dans certaines traditions culinaires, dans lesquelles les aliments qui n'en contiennent pas sont ressentis comme fades. Les piments sont également utilisés en médecine traditionnelle dans certains pays tropicaux, notamment pour traiter la douleur.



Propriété biologique

C'est un agoniste sélectif des récepteurs vanilloïdes de type 1 (TRPV1- *Transient Receptor Potential Vanilloid 1*) qui appartiennent à la famille des thermorécepteurs. La fixation sur le récepteur déclenche des brûlures et des irritations, suivis d'une perte de sensibilité pouvant durer de quelques secondes à plusieurs minutes.

A dose modérée dans la bouche, cela apporte la sensation gustative des piments, que l'on peut apprécier ou non. Sur la peau, il se produit un l'érythème (rougeur).

De l'effet algique à l'effet antalgique

La capsaïcine est un moyen utilisé par les chercheurs pour réaliser des modèles de douleur neuropathique chronique chez l'animal. Utilisée dans la durée à une dose élevée, elle a des effets neurotoxiques et altère les structures nerveuses.

Le passage à l'utilisation médicale repose sur la désensibilisation qui suit la perception douloureuse. L'excitation répétée des récepteurs TRPV1 entraîne leur désensibilisation. Ils peuvent régesser ou disparaître lors de leur cycle de renouvellement. S'il y a un état de saturation, le recyclage des récepteurs TRPV1 diminue et ils se font de plus en plus rares à la surface des fibres. Il y a alors une perte de sensibilité réversible qui dure plusieurs semaines (environ trois mois).

Utilisation à faible dose comme produits de soin naturel (ZostrixND)

Capsidum annuum (piment), qui contient la capsaïcine, fait partie de la liste des plantes autorisées dans les compléments alimentaires et on le retrouve ainsi dans divers produits en vente libre, à faible dose, avec plusieurs objectifs : réchauffer les muscles pour les détendre, diminuer la douleur de l'arthrose ou du zona.

Zostrix ND est une gamme de crèmes contenant de la capsaïcine à plusieurs concentrations : 0,025 % ; 0,033 % ou 0,075 %, ce qui fait 25 à 75 mg pour 100 ml, et donc quelques milligrammes par application. Elle ne peut pas être appliquée si la peau est lésée ou irritée.

L'effet antalgique repose alors sur l'hypothèse qu'une application continue de petites doses (plusieurs fois par jours), ce qui pourrait en quelques semaines désensibiliser la perception douloureuse.

L'indication proposée est le traitement de douleur mineures (arthrite, douleurs dorsales, entorses, foulures) sur de courtes durées, ce qui est paradoxal avec le fait qu'il faut plusieurs semaines pour espérer un résultat. L'efficacité antalgique de ce mode d'utilisation à faible concentration (150 fois faible que le patch Qutenza !) qui ne crée pas de saturation n'est pas démontrée.

Utilisation à forte dose comme médicament (Qutenza^{*})

Le traitement désensibilisant par saturation des nocicepteurs nécessite une concentration élevée que l'on trouve le patch cutané Qutenza^{*} (commercialisé depuis 2009) pour un usage réservé au milieu hospitalier. Le patch mesure 14 x 20 cm et contient 179 mg de capsaïcine, soit 640 µg/cm².

QutenzaND est indiqué en seconde intention (après échec des traitements de 1^{ère} intention) pour le traitement des douleurs neuropathiques périphériques chez les adultes, seul ou en association avec d'autres médicaments antalgiques.

Le patch est appliqué pendant 30 minutes à 1 heure selon la localisation, dans le contexte d'une hospitalisation avec une surveillance rapprochée. 4 patchs, maximum peuvent être posés lors d'une cure. La cure ne pourra être renouvelée qu'après 90 jours si nécessaire. Il s'applique donc à des douleurs circonscrites à un territoire bien limité.

La réaction lors de l'application peut être particulièrement pénible (irritations, douleurs importantes et des brûlures) avec obligation dans certains cas d'interrompre l'exposition. Ces inconvénients peuvent être limités par un traitement antalgique ou une anesthésie cutanée locale (lidocaïne).

C'est un traitement de seconde intention dans la prise en charge des douleurs neuropathiques périphériques localisées, évaluables et délimitées, chez les adultes non diabétiques.

L'efficacité est attendue au bout de quelques jours. L'effet varie d'une personne à l'autre. Selon une méta-analyse sur 3 études, 9 % des sujets ont eu une réponse complète et plus de 60 % une réponse non satisfaisante, avec une réduction de la douleur inférieure à 30 %⁶.

Selon la revue Prescrire (décembre 2024), Qutenza^{*} est à peine plus efficace qu'un placebo.

6 - MÉDICAMENTS ACTIFS SUR LES CAUSES DE LA DOULEUR

Dans certaines situations, il est possible et intéressant d'agir sur ce qui cause la douleur, et d'obtenir ainsi un effet antalgique indirect.

Ainsi, tout traitement spécifique qui améliore une pathologie génératrice de douleur peut réduire celle-ci. De manière plus générale, trois familles de médicaments agissent sur un processus générateur de douleur : les anti-inflammatoires, les myorelaxants et les vasoconstricteurs.

6.1. Anti-inflammatoires

L'inflammation est une cause courante des douleurs nociceptives, certains médiateurs produits lors d'une réaction inflammatoire étant des activateurs des nocicepteurs (chémo-récepteurs)

Dans ce contexte, traiter l'inflammation pour réduire ses médiateurs algogènes est souvent plus efficace que traiter la douleur.

Les anti-inflammatoires sont classés en deux grandes familles : stéroïdiens et non stéroïdiens.

- Les **anti-inflammatoires stéroïdiens** ou corticoïdes (prednisone, dexaméthasone) sont des dérivés du cortisol manifestant de manière marquée les propriétés de cette hormone surrénalienne. L'effet anti-inflammatoire et antiallergique est puissant, avec des effets spectaculaires lors de manifestations graves. Lors d'une douleur inflammatoire, l'effet est rapide et marqué.

Les traitements de courte durée n'ont pas de conséquences néfastes, alors qu'à long terme les risques sont nombreux (la glande surrénale au repos, accélération de l'ostéoporose et affaiblissement du système immunitaire). C'est la raison pour laquelle les corticoïdes ne sont utilisés dans des traitements à long terme que dans des situations très invalidantes et sans autres solutions

- Les **anti-inflammatoires non stéroïdiens** ont été traités au paragraphe 1.3 de cette annexe. Ils sont à la fois antalgiques et anti-inflammatoires. Malgré leurs effets secondaires, ils sont une solution de premier choix pour les douleurs inflammatoires qui restent à un niveau modéré.

⁶ La thèse de pharmacie de MARINE PLAZANER : « Utilisation de la capsaïcine dans le traitement de la douleur neuropathique » - Université de Caen, 2017, est une source d'information relativement complète sur l'utilisation antalgique de la capsaïcine. Thèse

6.2. Antispasmodiques (spasmolytiques) et myorelaxants

Les contractions musculaires et les spasmes sont, comme l'inflammation, une cause de déclenchement de la douleur, en stimulant des mécanorécepteurs. Réduire une contraction génératrice de douleur va donc réduire la sensation douloureuse.

Il y a une certaine confusion de terminologie concernant les produits qui favorisent le relâchement musculaire. Antispasmodique, spasmolytique, myorelaxant ou décontractant musculaire signifient a priori la même chose alors qu'ils désignent des modes d'action différents.

• ANTISPASMODIQUES (muscles lisses)

Généralement, on appelle antispasmodiques (ou spasmolytiques) les produits actifs sur les spasmes de la musculature lisse, qui concernent généralement le tube digestif, l'appareil urinaire ou l'utérus.

On distingue les antispasmodiques musculotropes qui agissent directement sur les muscles, et neurotropes ou anticholinergiques qui agissent sur la stimulation nerveuse provoquant la contraction, et mixtes qui associent les deux modes d'action.

L'efficacité de ces produits, supérieure au placebo dans certains essais cliniques, reste modérée et leur intérêt est remis en cause.

Antispasmodiques musculotropes	<u>Général</u> : phloroglucinol (Spasfon*),
	<u>Digestif</u> : trimébutine (Débridat*), pinavérium (Dicetel*) mébévérine (Duspatalin*)
Antispasmodiques neurotropes (anticholinérgiques)	<u>Digestif</u> : scopolamine, (Scopoderm*) butylscopolamine (Scoburen*) <u>Voies urinaires</u> : fésotérodine (Toviaz*)
Antispasmodiques mixte	méthylsulfate de tiémonium

• MYORELAXANTS (muscles striés)

Les myorelaxants ou décontractants musculaires agissent sur les muscles striés afin pour réduire leur tonicité, et ainsi les douleurs liées à des contractures musculaires. On distingue des myorelaxants antispasmodiques qui diminuent les spasmes associés à différentes pathologies douloureuses (notamment les lombalgies) et les myorelaxants antispastiques qui réduisent la spasticité qui entrave la fonction musculaire dans les maladies neurologiques.

Les benzodiazépines ont une bonne efficacité mais associent les propriétés sédatives qui peuvent être un inconvénient et ne peuvent être utilisées à long terme à cause du risque de dépendance. Les myorelaxants non benzodiazépines, indiqués notamment pour les lombalgies sont globalement peu efficaces. Les antispastiques sont intéressants quand ils répondent à leur indication (contracture spastique d'origine cérébrale ou médullaire).

Baclofène est désormais plus connu pour son action récemment mise en avant sur le sevrage alcoolique.

Myorelaxants antispasmodiques benzodiazépine	Toutes les benzodiazépines ont cette propriété, plus marquée pour certaines (diazepam, lorazepam...). Tetrazepam (Myolastan*) spécifiquement orienté vers cette indication a été retiré du marché.
Myorelaxants antispasmodiques non benzodiazépine	<u>Commercialisés en France</u> méthocarbamol (Lumirelax*), thiocolchicozide (Miorel*) <u>Non commercialisés en France</u> chlorzoxazone (Muscol*) méthocarbamol (Lumirelax*) metaxalone (Skelaxin*) orphénadrine tizanidine (Sirdalud*)
Myorelaxants antispastiques	Baclofène (Lioresal*, Spacyr *...) Dantrolène (Dantrium*)

Le baclofène est proposé comme alternative à la carbamazépine/oxcarbazépine pour soulager la névralgie du trijumeau et la tizanidine comme solution complémentaire pour les douleurs neuropathiques.

6.3. Triptans

Almotriptan (Almogran*), sumatriptan (Imigrane*) et autres, agissent par un effet vasoconstricteur sur les vaisseaux crâniens associé à une réduction de la libération de substances inflammatoires. Ils ont une efficacité attendue sur les crises migraineuses avec une baisse de douleur dans les deux heures pour 60 à 80 % des sujets, avec pour certains d'entre eux, une récurrence dans les heures qui suivent. Ils sont prescrits comme produits spécifiques dans cet objectif. Leur usage doit cependant être limité, car ils peuvent accroître la fréquence des crises migraineuses (par sensibilisation).

6.4. Vérapamil (Isoptine* Tarka et génériques)

Antagoniste calcique spécifique, qui diminue les mouvements transmembranaires du calcium sans modifier, aux doses habituelles les mouvements des autres ions.

Ses indications habituelles sont cardiovasculaires : hypertension, arythmie, angor.

Il est parfois utilisé pour la prévention des migraines et c'est le traitement de fond préconisé pour prévenir les crises d'algie vasculaire de la face, ce qui peut sembler paradoxal, mais c'est un effet qui a été validé.