

Les nouveaux antalgiques

Frédéric Aubrun

Département anesthésie réanimation douleur

Hôpital de la Croix Rousse (Lyon)

1. Introduction

Depuis la publication des recommandations de conférence de consensus sur la douleur chez l'adulte et l'enfant (1997), des progrès constants ont été constatés dans l'amélioration des stratégies thérapeutiques, en particulier lors de l'audit de 2007 réalisé sous l'égide du Pr D Fletcher et du Comité Douleur ALR. Des recommandations complémentaires ont été implémentées lors du référentiel de 2008, soulignant la nécessité de mettre en place une analgésie multimodale et d'utiliser avec pragmatisme les antalgiques déjà sur la marché depuis de nombreuses années mais aussi des « nouveaux antalgiques » de l'époque.

En 2001, le Pr Fletcher abordait le sujet des nouveaux antalgiques en soulignant la place du néfopam, des AINS essentiellement de type COX-2, du rémifentanil et du tramadol [1]. L'intérêt de la kétamine et la ropivacaïne était également souligné tout comme l'utilisation des antalgiques « historiques » mais par voie orale, dans un souci notamment d'économie. Quatorze années plus tard, avons-nous encore de nouveaux antalgiques : si oui, quels sont-ils et quelles sont leurs indications ? Quatre agents seront particulièrement détaillés.

2. « Nouveaux » opioïdes

2.1. Tapentadol

Le tapentadol est un agoniste synthétique des récepteurs μ . Son affinité pour le récepteur μ recombinant humain est 18 fois inférieure à celle de la morphine. Elle est intermédiaire entre celle de la codéine et celle de la morphine (et de l'ordre de celle du métabolite actif du tramadol : le M1, O-desméthyltramadol). La puissance des effets analgésiques du tapentadol est 3 à 5 fois plus élevée que celle du tramadol et 2 à 3 fois plus faible que celle de la morphine. Le tapentadol inhibe la recapture de la noradrénaline mais il a également des effets antagonistes sur les récepteurs muscariniques de rat et humain et le récepteur 5-HT₃ de la sérotonine de rat ([tableau I](#)). Il produit des effets atropiniques en se liant aux récepteurs

muscariniques, même s'il se comporte comme un antagoniste faible en comparaison avec l'atropine.

Le tapentadol a l'AMM pour le traitement des douleurs chroniques sévères de l'adulte, qui ne peuvent être correctement traitées par les opioïdes.

2.1.1. Indications

La FDA des Etats-Unis a approuvé en 2009 le chlorhydrate de tapentadol pour le traitement par voie orale des douleurs aiguës modérées à sévères chez les patients âgés de ≥ 18 ans. Aux Etats-Unis, le médicament appartient à la catégorie II des substances contrôlées. En France, l'HAS s'est prononcée en faveur d'une indication dans les douleurs chroniques cancéreuses avec toutefois un service médicale rendu faible. Concernant son métabolisme, il est moins dépendant des cytochromes. Quant aux effets indésirables les plus fréquents, ils concernent les nausées-vomissements, vertiges, céphalées et somnolence. La dose recommandée est de 50 à 100 mg/4 à 6 heures. Son efficacité semble comparable à celle de l'oxycodone ou de la morphine en tenant compte bien sûr des ratios d'équianalgésie.

2.1.2. Bénéfices en douleur aiguë

Le modèle de douleur aiguë consécutive à une chirurgie dentaire est très souvent utilisé pour évaluer l'intérêt des nouveaux antalgiques. Kleinert et al. ont justement testé 5 groupes de patients recevant 25, 50, 75, 100 et 200 mg de tapentadol qu'ils ont comparé à un groupe recevant de la morphine (60 mg par voie orale), un autre groupe recevant de l'ibuprofène (400 mg) et enfin à un groupe placebo. La conclusion de ce travail est qu'une dose d'au moins 75 mg de tapentadol offre une analgésie satisfaisante comparée aux autres groupes traités, avec un délai d'action rapide et une bonne tolérance clinique [2].

2.1.3. Intérêt en douleur chronique

Le tapentadol administré à la dose de 100 à 250 mg deux fois par jour semble offrir une efficacité comparable à celle du sulfate de morphine (40 à 100 mg deux fois par jour) mais les effets secondaires digestifs en moins [3]. L'intérêt de cet agent réside donc dans une efficacité réelle en douleur sévère d'origine cancéreuse avec

deux atouts : une alternative à la morphine en cas d'efficacité insuffisante ou de mauvaise tolérance et une incidence plus faible en effets secondaires. Il est toutefois nécessaire de bénéficier d'études complémentaires afin de mieux préciser les indications pertinentes de ce palier 3.

2.2. Oxycodone

L'oxycodone est un opioïde de palier 3 sans effet plafond à son activité antalgique, synthétisé à partir de la thébaïne, alcaloïde extrait du pavot. Il a été découvert il y a une centaine d'années en Allemagne, introduit sur le marché américain dès 1939, surtout utilisé à partir des années 1990 et encore plus tard en France. Son action antalgique est similaire qualitativement à celle de la morphine. L'effet thérapeutique est principalement analgésique, anxiolytique, antitussif et sédatif. Il agit comme agoniste des récepteurs μ et κ avec pour indication la prise en charge des douleurs chroniques d'origine cancéreuse intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible chez l'adulte. La première spécialité pharmaceutique à avoir obtenu une AMM en France est l'Oxycontin® en 2000 (sources ANSM). Depuis cette date, d'autres galéniques ont été mises sur le marché : gélule, solution buvable, solution injectable, comprimé orodispersible ou dans certains pays, solution intranasale ou par voie péridurale. Plusieurs questions se posent : quelles sont les particularités pharmacologiques qui rendent, pour certains médecins, cet opioïde intéressant ?

Le rapport des doses équianalgésiques de l'oxycodone avec la morphine doit être connu. Le ratio est de 2/1 entre la morphine et l'oxycodone orale : 10 mg de morphine orale = 5 mg d'oxycodone par voie orale. La forme à libération prolongée d'oxycodone est deux fois plus puissante avec une biodisponibilité deux fois supérieure à celle de la morphine à libération prolongée. Quant au ratio entre l'oxycodone orale et injectable, il est de 2/1 : 10 mg d'oxycodone orale = 5 mg d'oxycodone IV ou SC.

2.2.1. Bénéfice de l'oxycodone en douleur aiguë

L'oxycodone apparaît en France sous un nouvel angle pour cet opioïde centenaire [4]. Son intérêt semble se manifester en association avec des antalgiques de palier 1, que ce soit des AINS ou du paracétamol. L'oxycodone n'a pas l'AMM pour le soulagement spécifique de la douleur postopératoire mais l'HAS s'est prononcée en faveur du remboursement de cet antalgique dans les cas de douleur aiguës sévères, susceptibles donc d'intégrer les douleurs périopératoires (www.has-sante.fr). Il existe de nombreuses publications soulignant les bénéfices de cet opioïde dans cette indication. L'administration préopératoire et postopératoire d'oxycodone à libération prolongée (Oxy-LP), à raison de 20mg toutes les 12h jusqu'à J2, permet de réduire la consommation postopératoire de morphine sur les 24 premières heures et entre J1 et J2 après une chirurgie lombaire de type discectomie. De plus, les scores de douleur au repos et la toux étaient améliorés pendant les 48 premières heures ainsi que l'incidence des nausées et vomissements postopératoires mais aussi le délai de reprise du transit intestinal [5].

En se basant sur le fait qu'une ACP-IV (analgésie autocontrôlée par le patient par voie intraveineuse) tend à retarder la mobilisation d'un patient opéré d'une prothèse de hanche, Rothwell et al. ont comparé l'analgésie procurée par de l'oxycodone orale (20 mg/12h d'oxycodone à libération prolongée + 10 mg en interdose si nécessaire d'oxycodone à libération immédiate) à une analgésie de type ACP-IV pendant 72h. L'ensemble des patients bénéficiait également d'une analgésie multimodale comportant des AINS et du paracétamol. Dans les deux groupes, l'analgésie était comparable avec une incidence identique de nausées-vomissements (plus faible consommation d'agents antiémétiques dans le groupe oxycodone). Les auteurs soulignent ainsi le bénéfice d'une analgésie par voie orale, de surcroît avec un opioïde puissant et bien toléré pour un moindre coût par rapport à la voie IV [6]. Ce bénéfice a été également souligné chez des patients opérés d'une chirurgie colorectale sous laparoscopie avec une efficacité comparable et donc alternative à l'ACP-IV morphine et un coût de traitement plus faible qu'avec un traitement par voie parentérale. Quant à l'efficacité d'un traitement oral par oxycodone à libération prolongée et à libération immédiate, elle semble avoir été prouvée après césarienne en comparaison à une analgésie par rachianesthésie à la morphine. Si les scores de douleur et donc l'efficacité entre les deux groupes est globalement comparable,

l'incidence du prurit et sa sévérité sont plus élevés dans chez les parturientes ayant bénéficié de la morphine par voie intrathécale.

L'association synergique entre l'oxycodone et le paracétamol a été signalée comme particulièrement efficace –avec un effet-dose- après certaines douleurs modérées ou même sévères en postopératoire par exemple. Une revue Cochrane a permis de clarifier les avantages d'une telle association [7]. L'analyse de 20 travaux regroupant 2641 patients a permis de démontrer que pour une association de 10 mg d'oxycodone et de 650 mg de paracétamol, le NNT pour soulager au moins 50 % des patients était de 2,7 (2,4 à 3,1) contre 4,6 en moyenne pour 15 mg d'oxycodone. La durée d'efficacité d'une telle association oxycodone et paracétamol était de 10 heures environ contre 4 heures pour une association avec des doses deux fois plus faibles [7]. D'autres types d'association ont été également étudiés : la combinaison entre 5 mg d'oxycodone et 400 mg d'ibuprofène offre par exemple une efficacité analgésique supérieure à celle obtenue par chaque agent administré séparément à l'exception de la durée d'action analgésique, identique entre les groupes oxycodone + ibuprofène et ibuprofène seul. Quant aux effets indésirables, ils ne sont pas plus fréquents dans le groupe oxycodone + ibuprofène que pour chaque groupe étudié séparément. [8].

La voie injectable offre également un avantage, notamment par rapport à la morphine de par la puissance plus élevée et la durée d'efficacité qui semble plus longue avec l'oxycodone. Ainsi, la comparaison entre une ACP morphine et une ACP oxycodone, avec les mêmes modalités d'attribution et de programmation des pompes, est en faveur de l'oxycodone : cette dernière est plus puissante et d'une durée d'efficacité plus longue. Certaines équipes suggèrent même d'associer l'oxycodone avec le paracétamol pour augmenter encore l'efficacité analgésique.

2.2.2. Quelle valeur ajoutée en douleur chronique ?

L'oxycodone est indiqué en cas de douleurs chroniques d'origine cancéreuse intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible chez l'adulte à partir de 18 ans. Il semble que ce médicament à libération prolongée offre une meilleure tolérance clinique qu'avec la morphine à libération prolongée [5]. D'autres approches ont été étudiées telles que l'effet de l'oxycodone sur les douleurs neuropathiques ou la fibromyalgie. Dans une revue Cochrane, les auteurs ont analysé 204 patients

diabétiques et 50 présentant des douleurs post-zostériennes. Les résultats de ce travail sont très mitigés avec un nombre réduit d'études positives [9]. Quant à la fibromyalgie, les résultats sont pour le moment négatifs. La HAS s'est toutefois positionnée il y a deux ans à propos de l'oxycodone et des douleurs neuropathiques. « Dans les douleurs neuropathiques chroniques, les médicaments de première intention sont certains antidépresseurs tricycliques ou IRS (duloxétine), ou certains antiépileptiques utilisés en monothérapie et le cas échéant en association. Les opioïdes forts ne doivent être proposés qu'après échec des autres traitements disponibles, en s'entourant des précautions d'emploi usuelles de l'utilisation des morphiniques au long cours. Les opioïdes forts sont donc des médicaments de deuxième intention ». Il n'en demeure pas moins que pour la douleur neuropathique du diabétique et post-zostérienne, l'efficacité de l'oxycodone a été démontrée mais cet agent expose à un risque de dépendance à prendre en compte dans le cadre de son utilisation au long cours (avis de septembre 2012 : www.has-sante.fr). Dans les douleurs chroniques ni cancéreuses ni neuropathiques, en particulier dans les douleurs chroniques rhumatologiques, l'intérêt clinique de l'oxycodone n'est pas formellement démontré et le risque, en particulier de dépendance, justifie l'absence de recommandation de remboursement avec un SMR insuffisant.

3. Nouveaux anesthésiques locaux

3.1. Le chlorhydrate de chloroprocaine (10 mg/mL)

Il s'agit d'un anesthésique local de la classe des amino-esters, sans conservateur et administré par voie intrathécale pour les chirurgies de courte durée (inférieure à 40 min.). L'intérêt de ce médicament par rapport à la lévopupivacaïne, la ropivacaïne et la bupivacaïne, est que la durée du bloc moteur et sensitif est fortement réduite. La durée moyenne du bloc est de 80 min en cas d'injection de 4 mL (40 mg) et de 100 min en cas d'administration de 5 mL (soit 50 mg = dose maximal administrée).

Cet agent est métabolisé par les pseudocholinestérases plasmatiques avec une $\frac{1}{2}$ vie β de $3,1 \pm 1,6$ min. Après administration intrathécale, le délai d'action moyen est de $9,6 \pm 7,3$ min (dose de 40 mg) et de $7,9 \pm 6,0$ min (pour 50 mg).

Le chlorhydrate de chloroprocaine a l'AMM pour l'anesthésie intrathécale chez l'adulte lors d'interventions chirurgicales programmées ne devant pas excéder 40 minutes (SMR important de l'HAS). La chirurgie ambulatoire est donc une très bonne indication à l'utilisation de cet agent [10-11]. A noter que les effets indésirables sont similaires à ceux de ces autres anesthésiques locaux.

3.2. Le chlorhydrate de prilocaïne (20 mg/mL)

Il s'agit d'un anesthésique local de la classe des amides (AMM, 2014), dont le principe actif est le chlorhydrate de prilocaïne à 2 %. Il se présente sous la forme d'une solution hyperbare et est administré par voie intrathécale pour les chirurgies de courte durée. Comme pour le chlorhydrate de chloroprocaine, la durée d'action est dose-dépendante. Pour une dose moyenne de 40 à 60 mg (soit 2 à 3 mL), la durée moyenne du bloc est de 100 à 130 min. la dose maximale est de 80 mg [12-13].

4. Nouvelles associations

Outre les nouveaux médicaments dont les preuves restent à faire dans la prise en charge périopératoire des patients, certaines associations sont peut-être à développer. Il est en effet indispensable de revenir aux « fondamentaux » « en gérant mieux la douleur de nos patients avec les antalgiques historiques dont nous disposons. Les associer les uns aux autres peut alors offrir une efficacité accrue, dans le cadre d'une multimodalité tant recherchée. Il est aussi possible de s'orienter vers de petites doses d'oxycodone, associées à un palier 1, de type paracétamol ou AINS. Ce type de médicament commercialisé aux Etats-Unis notamment semble offrir une analgésie satisfaisante pour des douleurs modérées à fortes, en particulier en périopératoire.

5. Nouvelle classification = nouvelle stratégie thérapeutique

La classification de l'OMS, empruntée à la cancérologie, a permis pendant de très nombreuses années de mieux organiser la prise en charge des douleurs, en particulier postopératoires. Deux concepts se sont ainsi associés, celui de l'analgésie multimodale, grâce à l'association des médicaments de plusieurs paliers et celui de l'incrémentation thérapeutique, en liaison avec le changement de paliers par le changement de l'intensité douloureuse. Malheureusement, cette classification est maintenant obsolète car les différents paliers ne correspondent plus au principe d'une analgésie moderne. Deux exemples parmi d'autres, les agents anti-hyperalgésiques tels que la kétamine, les gabapentinoïdes n'apparaissant pas dans cette classification tout comme les anesthésiques locaux pourtant utilisés depuis de très nombreuses années. Il est probablement temps de revoir cette classification ce qui permettra ainsi de mieux gérer les douleurs en rationalisant les associations thérapeutiques. Un exemple parmi d'autres : l'association d'opioïdes et d'anti-hyperalgésiques afin de limiter l'hyperalgésie liée aux opiacés.

6. Conclusion

Qu'attendons-nous des nouveaux antalgiques ? Une meilleure sélectivité au niveau des récepteurs, et une meilleure pharmacodynamique. L'exemple des opioïdes est emblématique avec de nouveaux agents offrant une efficacité sans faille et surtout sans risque d'effets indésirables. Malheureusement, ces agents n'existent pas pour le moment à l'échelle clinique et nous disposons d'agents dont la puissance d'action est proche de celle de la morphine mais dont le principal avantage est celui de l'alternative aux opioïdes « historiques ».

Quant aux nouveaux anesthésiques locaux, ils offrent une pharmacocinétique favorable pour des gestes courts et donc une valeur ajoutée pour la chirurgie ambulatoire.

Bibliographie

- [1] Fletcher D. les nouveaux antalgiques. Conférence d'actualisation 2001. Congrès National d'Anesthésie Réanimation. Elsevier SAS et SFAR Eds. 2001 (www.sfar.org. Archives congrès SFAR).
- [2] Kleinert R, Lenge C, Steup A et al. Single dose analgesic efficacy of tapentadol in postsurgical dental pain: the results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesth Analg* 2008; 107: 2048-55.
- [3] Kress HG, Koch ED, Kosturski H et al. tapentadol prolonged release for managing moderate to severe, chronic malignant tumor-release pain. *Pain Physician* 2014 ; 17 : 329-43.
- [4] Olkkola KT, Hagelberg NM. Oxycodone: new "old" drug. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009; 22: 459-62.
- [5] Blumenthal S, Min K, Marquardt M, Borgeat A. Postoperative intravenous morphine consumption, pain scores, and side effects with perioperative oral controlled-release oxycodone after lumbar discectomy. *Anesth Analg* 2007; 105: 233-7.
- [6] Rothwell MP, Pearson D, Hunter JD, Mitchell PA, Graham-Woollard T, Goodwin L, Dunn G. Oral oxycodone offers equivalent analgesia to intravenous patient-controlled analgesia after total hip replacement : a randomized, single-center, non-blinded, non-inferiority study. *Br J Anaesth* 2011 ; 106 : 865-72.
- [7] Gaskell H, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral oxycodone and oxycodone plus paracetamol (acetamioplen) for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8;(3):CD002763.
- [8] Derry S, Derry CJ, Moore RA. Single dose oral ibuprofen plus oxycodone for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 26;6:CD010289.
- [9] Gaskell H, Moore RA, Derry S, Stannard C. oxycodone for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 23: 6. CD010692.
- [10] Casati A, Danelli G, Berti M et al ; Intrathecal 2-chloroprocaine for lower limb outpatient surgery: a prospective, randomized, double-blind, clinical evaluation. *Anesth Analg* 2006 ; 103 : 124-8.
- [11] Hejtmanek MR, Pollock JE. Chloroprocaine for spinal anesthesia: a propective analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011 ; 55 :267-72.
- [12] Camponovo C. et al. A prospective, double-blinded, randomized, clinical trial comparing the efficacy of 40 mg and 60 mg hyperbaric 2 % prilocaine versus 60 mg plain 2 % prilocaine for intrathecal anesthesia in ambulatory surgery. *Anesth Analg* 2010;111:568–572
- [13] Black A S et al. Spinal anaesthesia for ambulatory arthroscopic surgery of the knee: a comparison of low-dose prilocaine and fentanyl with bupivacaine and fentanyl. *Br J Anaesth* 2011; 106 :183–188

Tableau I

Comparaison entre le tramadol et le tapentadol : quelques données pharmacologiques

	Tramadol	Tapentadol
Mode d'action	Agoniste faible récepteurs μ et inhibition recapture sérotonine (5 fois plus élevée que celle du tapentadol) et noradrénaline	Agoniste faible récepteurs μ affinité identique à celle du M1 + inhibition recapture noradrénaline (++) et sérotonine (+) et inhibition récepteurs muscariniques
Activité sérotoninergique Puissance d'action	significative peu élevée : palier 2	faible Plus élevée que celle du tramadol : palier 3
T max / $\frac{1}{2}$ vie β Biodisponibilité Métabolisme	2 heures / 5 à 7 heures 75 % Hépatique (O-desméthyltramadol à efficacité analgésique) Cytochrome P2D6 et P3A4	1,2 heures / 4,9 heures 32 % Hépatique (glucuro-sulfoconjugaison) Cytochromes : métabolisme faible

O-desméthyltramadol = M1 : métabolite actif du tramadol

[Retour au texte](#)