

Connaissance des médicaments

Présentation destinée aux
ostéopathes

A quoi sert un médicament?

Diagnostiquer



Prévenir



Soulager ou même
guérir

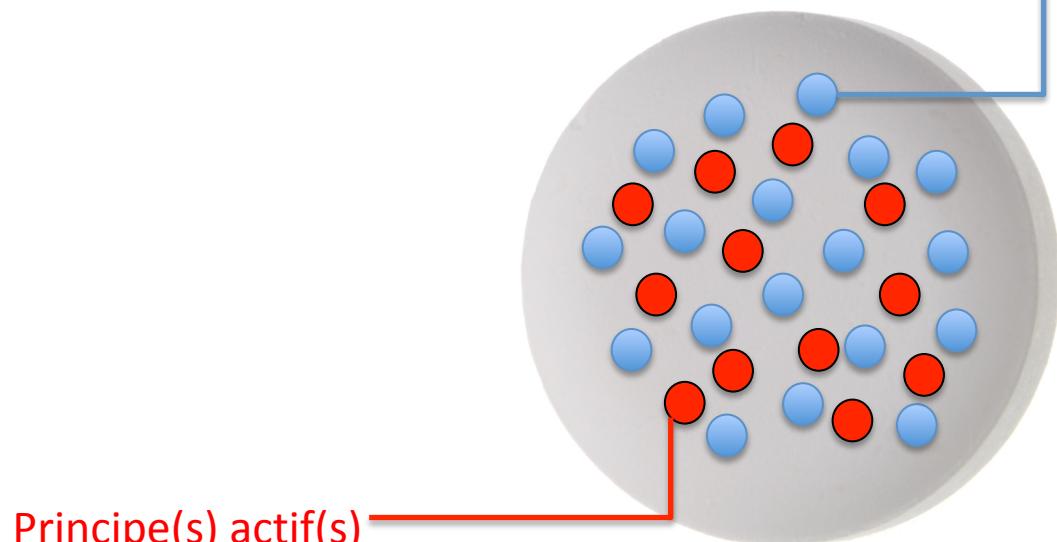


des maladies, des blessures et des handicaps

Un médicament c'est quoi?

- Art. 4, al. 1, let. a, de la loi sur les produits thérapeutiques (LPTh RS 812.21) les médicaments sont des produits **d'origine chimique ou biologique** destinés à agir médicalement **sur l'organisme humain ou animal**, ou présentés comme tels, et servant notamment à **diagnostiquer**, à **prévenir** ou à **traiter** des maladies, des blessures et des handicaps ; **le sang et les produits sanguins** sont considérés comme des médicaments.

Un médicament c'est quoi?



Principe(s) actif(s)

- *Ce qui produit l'effet attendu*
- *D'origine naturelle, chimique ou hémi-synthétique*

excipients

- *Pas d'action pharmacologique*
- *Soutiennent le PA (stabilité, libération, goût...)*

Mais aussi :

- Une forme galénique
- Une voie d'administration

Original ou générique ?

- Une spécialité originale est un médicament mis sur le marché et breveté (env. 10 ans effectifs) par une industrie pharmaceutique.
- Un générique est une « copie » après brevet et qui possède les mêmes propriétés que la spécialité originale. Les excipients peuvent être différents. Le prix d'un générique est plus bas (pas de coûts de recherche).
- Sauf mention contraire du prescripteur, l'accord du patient suffit pour substituer un original par un générique.

Original VS générique

Ce qui ne change pas

- ✓ La quantité de principe actif
- ✓ La même forme galénique, voie d'administration
- ✓ La même efficacité, même ADME (bio-équivalent)

Ce qui peut changer

- ✓ Les excipients (ce qui peut changer la couleur des comprimés, ou leur forme, le goût d'une forme liquide)
- ✓ Certaines personnes ont des allergies à certains excipients
- ✓ Prix

Une différence de +/- 25% du principe actif absorbé est légalement tolérée

La forme du médicament

Solides



Liquides



Semi-solides



Pourquoi différentes formes?

Take Home Message

Un médicament c'est :

- Principe(s) actif(s) et excipients
- Des formes différentes
 - Lors de l'anamnèse médicamenteuse interroger de façon ciblée les différentes formes, souvent omises par les patients.
- Pour une action optimisée
- Des originaux et des génériques
 - Avec certaines différences à prendre en compte

Couper / écraser / ouvrir ?

Questions fréquemment posées par les patients:

- Sortir le médicament de son alvéole à l'avance?
- Couper mon médicament en deux pour obtenir une demi-dose? Médicament avec/sans rainure.
- Ecraser/ouvrir mon médicament pour mieux l'avalier?
- Couper mon patch en deux pour réduire la dose?
- Retirer mon patch pendant la séance? Lors de la douche?

Quelle réponse donner?

Pas de règle stricte! Faire vérifier par le pharmacien!

Document « [couper écraser](#) » sur le site des HUG

Couper / écraser / ouvrir ? exemples

Formes à libération particulière → variable

METO-ZEROCK : couper oui, écraser non



MST CONTINUS : couper non/écraser non



DANCOR : rainure décorative! Couper non/écraser non



MADOPAR DR : couper oui, écraser non

NEXIUM MUPS : couper non/écraser non

Ouvrir capsule → variable

CELEBREX : oui

PRADAXA : non

Couper patchs matriciels → ok

Couper patchs réservoir → non

ex NITRODERM patches

Couper / écraser / ouvrir – quel risque?

Surdosage

Ecraser un cpr retard (ADALAT CR p.ex)

Echec thérapeutique

Ecraser un cpr gastro résistant avec PA sensible au pH (NEXIUM MUPS p.ex)

Effets indésirables

Ecraser un cpr gastro résistant avec un PA irritant (ASPIRINE CARDIO p.ex)

Toxicité

Exemple IMUREK

Exercice couper / écraser



Couper: non
Ecraser: non



Couper: oui
Ecraser: non



Couper: non
Ecraser: non



Couper: oui
Ecraser: non



Couper: oui
Ecraser: oui



Couper: oui
Ecraser: oui



PRECAUTIONS



Couper: non
Ecraser: non

Les patchs

- Patchs matriciels peuvent être coupés mais pas les patchs réservoirs (NITRODERM)
- Au changement de patch vérifier que l'ancien patch est bien retiré.
- Appliquer sur peau sèche, propre, glabre et varier la zone d'application. NB préférer une crème dépilatoire plutôt que le rasage (abîme la peau, augmente l'absorption du médicament). Ne pas appliquer de maquillage ou de crème sur la zone d'application du patch (réduit l'adhérence).
- Douche ok (jet et chaleur normal, éviter de trop savonner)
- Chaleur (sauna, soleil, fièvre, sport intense...) et hydratation peuvent modifier les taux
- Des réactions d'hypersensibilité aux composés adhésifs sont possibles
- Remplacer rapidement un patch décollé (*NB particularité des patchs contraceptifs type EVRA*)
- Ne pas écrire sur le patch (plutôt tenir un calendrier)
- Coller le patch sur lui-même avant de l'éliminer (se laver les mains si contact) dans un contenant non accessible aux enfants/animaux, les patchs usagés contiennent encore du principe actif.

Take Home Message

Couper, ouvrir, écraser un médicament :

- N'est pas toujours possible
- N'est pas toujours une évidence (rainure)
- Comporte certains risques (dose, libération...)
- Des documents de supports existent
 - [Couper / écraser sur le site des HUG](#)
 - [Formes orales particulières](#)

La « vie » du médicament dans l'organisme

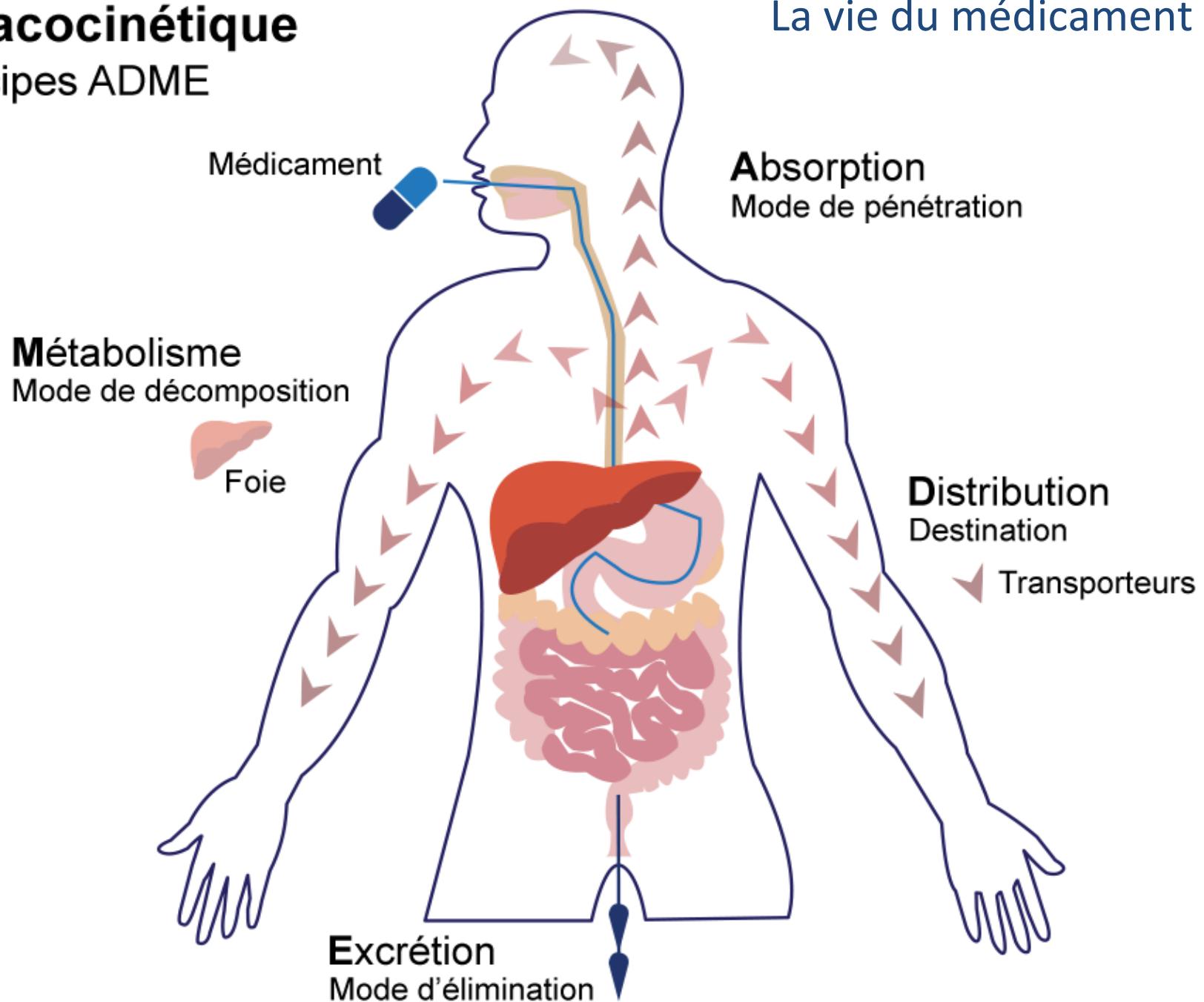
ADME

- **Absorption**
- **Distribution**
- **Métabolisme**
- **Elimination**

Pharmacocinétique

Les principes ADME

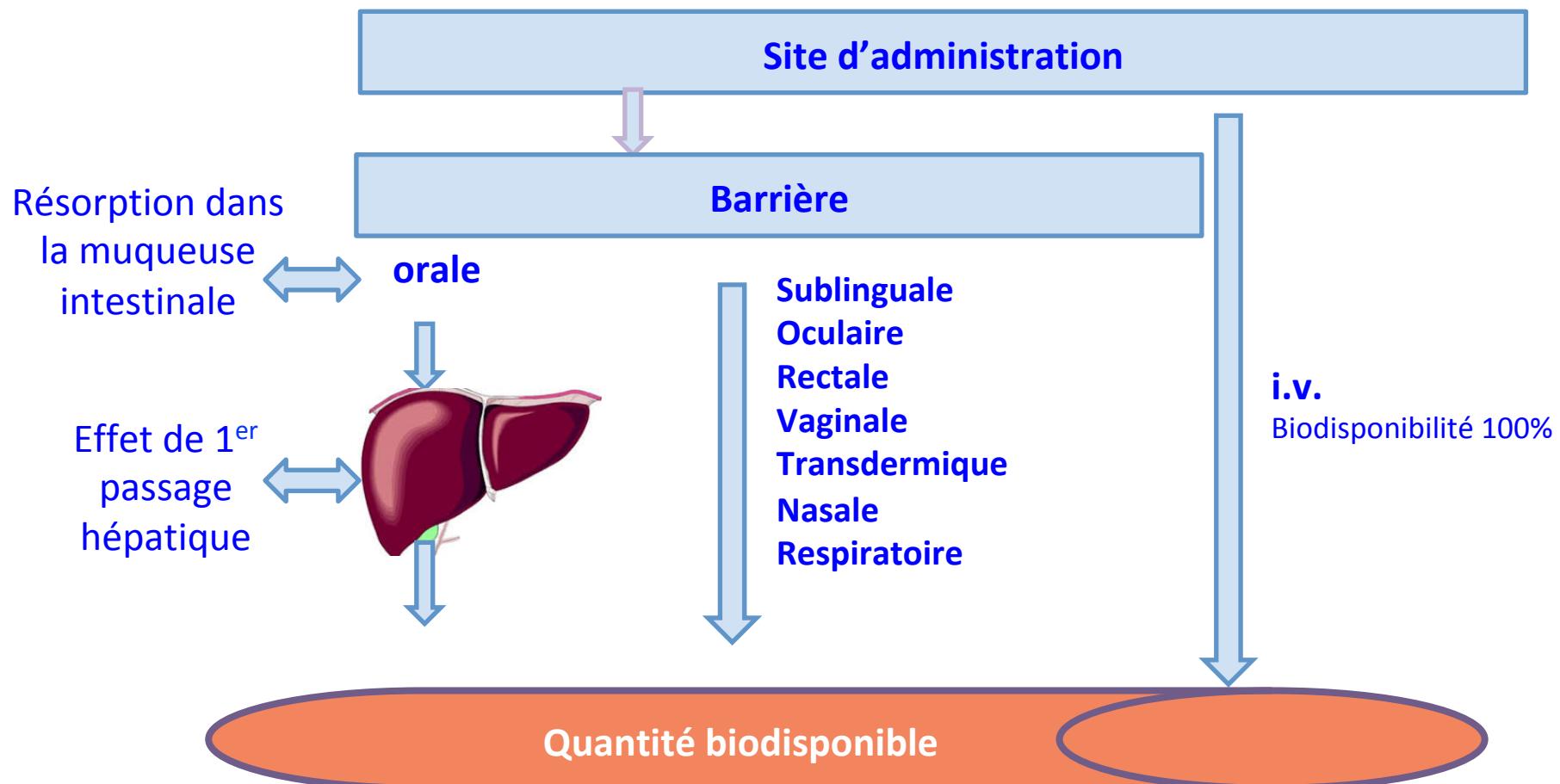
La vie du médicament



Absorption

Passage du médicament dans la circulation sanguine

Biodisponibilité : quantité du PA qui atteint la circulation sanguine



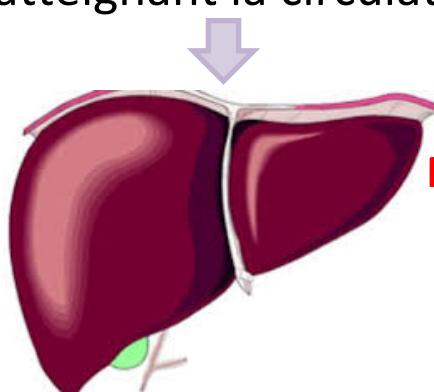
Absorption

Effet de premier passage hépatique va influencer la quantité de médicament biodisponible (= atteignant la circulation sanguine)

Médicaments avec fort effet de 1^{er} passage
(ex: β -bloquant, opiacés)



- La quantité de médicament retrouvée dans la circulation sanguine est **diminuée** (doses posologiques calculées en fonction)
- Molécules liposolubles, si trop liposoluble la voie orale ne peut pas être utilisée (ex: fentanyl)



Médicaments avec faible effet de 1^{er} passage



- La quantité de médicament retrouvée dans la circulation sanguine **varie peu** de la dose initiale
- Molécules hydrosolubles

Distribution

En deux phases

Phase plasmatique : transport par le sang dans le corps

Phase tissulaire : diffusion du sang vers les tissus cibles

Volume de distribution (Vd)

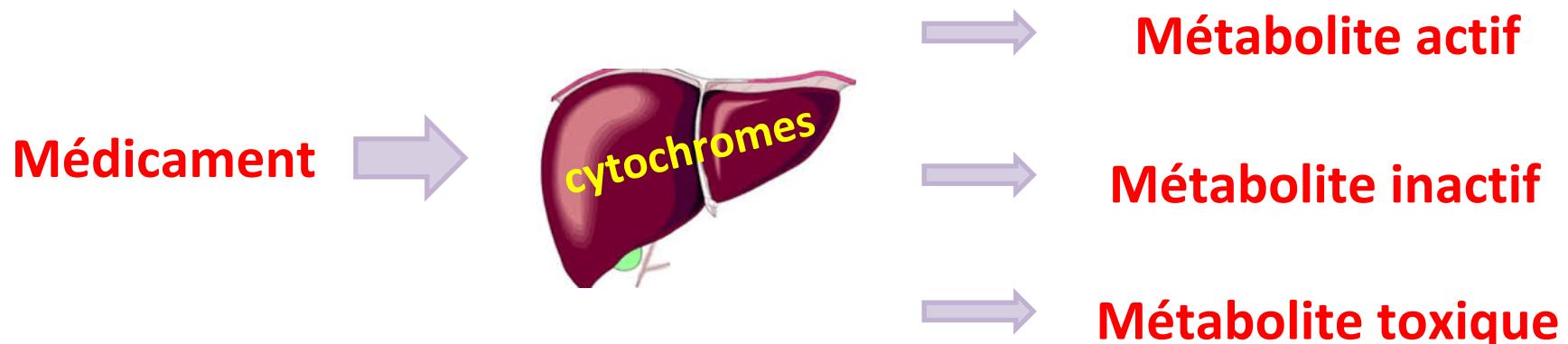
Valeur fictive, en L

$$Vd = \text{qtité administrée (g)} / \text{concentration dans le sang (g/l)}$$

N'est qu'un **reflet** de la distribution d'une substance dans l'organisme, qui dépend de caractéristiques physico-chimiques propres de la molécule (solubilité, charge, taille, etc.)

Métabolisation

Transformation par le foie des substances exogènes (p.ex médicaments) pour mieux les éliminer par les reins (\uparrow de l'hydrophilie).



Facteurs influençant la métabolisation:

- Génétique (polymorphisme) métaboliseur lent/rapide
- Age
- Pathologie (cirrhose, IH)

Métabolisation – les cytochromes

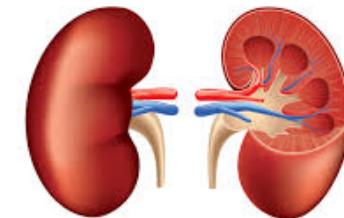


- 4 isoenzymes responsables de 90% de la métabolisation de 90% des spécialités
- Responsables de nombreuses interactions (IA)
- Variabilité inter et intra individuelle (même individu mais contexte diff)
- Polymorphisme génétique (10% pour CYP 2D6)

Elimination

Voie d'élimination principale

Rénale : excrétion urinaire par filtration glomérulaire, réabsorption et sécrétion tubulaire

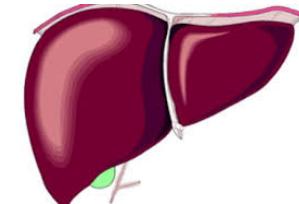


Voie d'élimination secondaire

Hépatique : par excrétion biliaire

Autres voies d'élimination → *négligeables*

Salivaire, pulmonaire, transpiration



La clairance mesure le volume de plasma totalement épuré par un organe par unité de temps (ml/min)

Insuffisance rénale/hépatique → peut nécessiter une adaptation posologique.

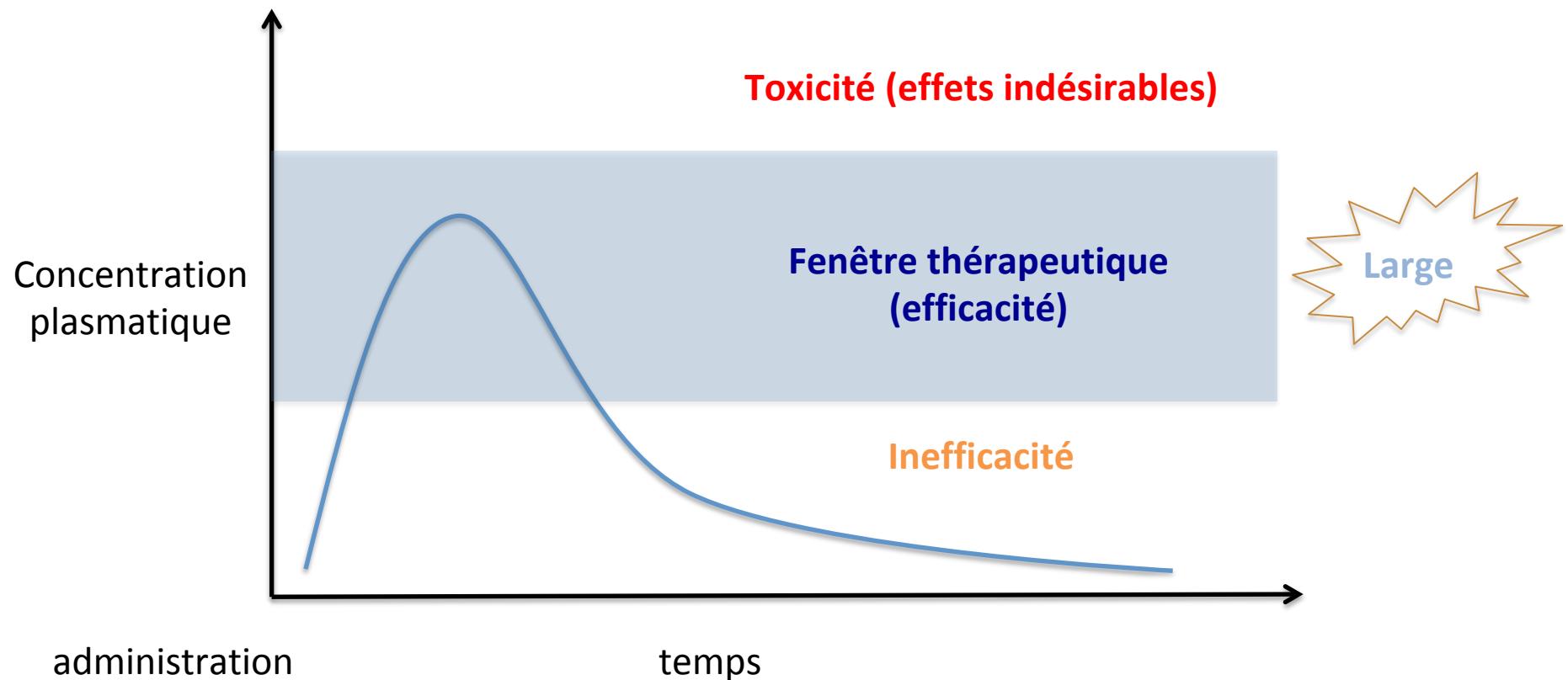
Elimination : la $\frac{1}{2}$ vie

La $\frac{1}{2}$ vie est le temps qu'il faut pour que la moitié de la dose administrée soit éliminée de l'organisme.

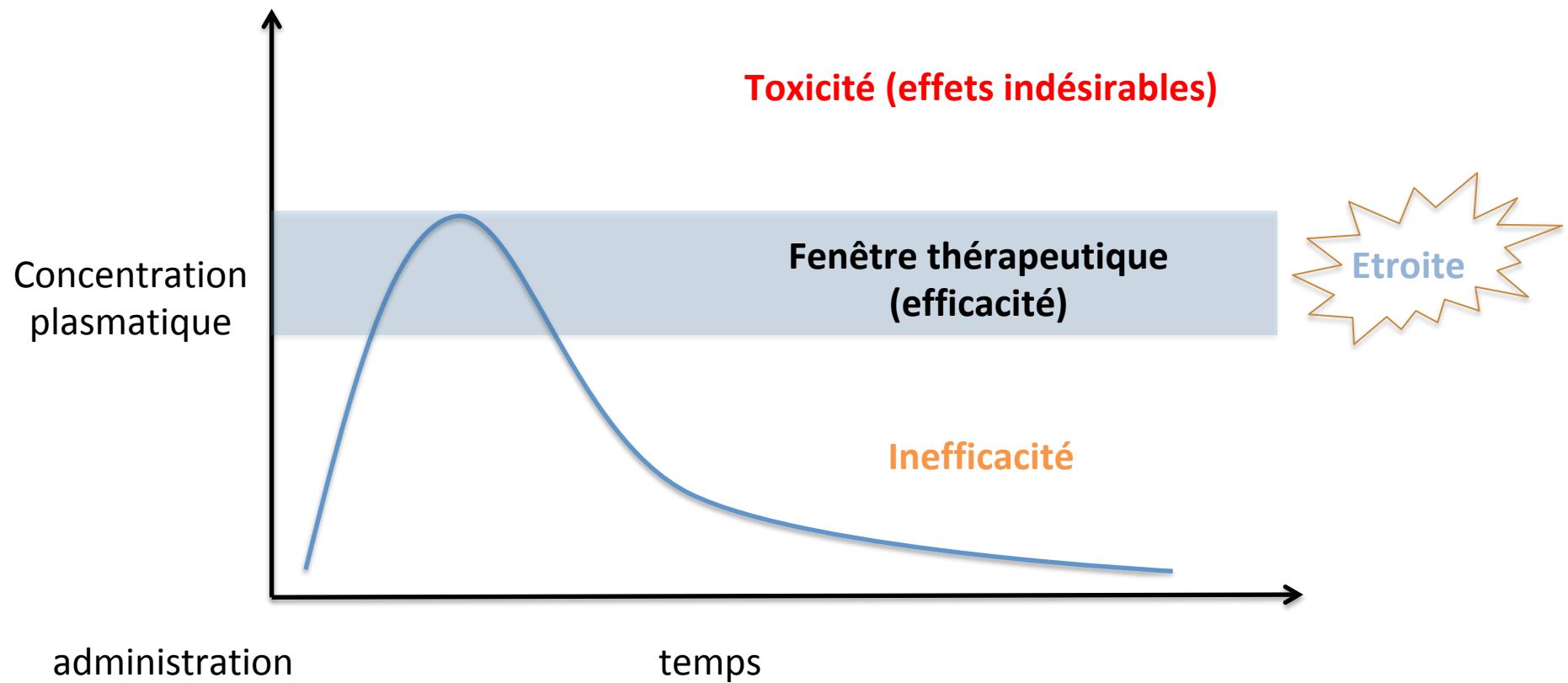
- La quasi-totalité d'un médicament est éliminée après 7 $\frac{1}{2}$ vies.
- L'équilibre (steady-state) est atteint après 5 $\frac{1}{2}$ vies

Nb de $\frac{1}{2}$ vie	Conc. sanguine	% éliminé	Ex. Quetiapine	Ex. Amiodarone
0	1	0		
1	$\frac{1}{2}$	50	7-12 h	20-100 j
2	$\frac{1}{4}$	75		
3	$\frac{1}{8}$	87.5		
4	$\frac{1}{16}$	93.75		
5	$\frac{1}{32}$	96.87		
6	$\frac{1}{64}$	98.44		
7	$\frac{1}{128}$	99.22	49-84 h	4.5-23 mois!

Fenêtre ou marge thérapeutique



Fenêtre ou marge thérapeutique



Fenêtre ou marge thérapeutique

Marge thérapeutique large

- Une faible variation de concentration (dose) du médicament n'engendre pas une grande variation d'effet.

Marge thérapeutique étroite

- Une faible variation de la concentration (dose) peut augmenter les effets indésirables (toxicité) ou réduire l'efficacité du traitement.

Interactions médicamenteuses (IA)

IA Pharmacodynamiques

Le devenir du médicament dans l'organisme (ADME) est inchangé

- **Synergie** ex : \uparrow de l'effet des antiagrégants par l'aspirine
- **Antagonisme** ex : \downarrow de l'effet du Ventolin par les beta-bloquants

IA Pharmacocinétiques (PK)

Le devenir du médicament dans l'organisme (ADME) est modifié

Interactions PK

A

Ralentisseurs motilité gastrique : Imodium (lopéramide)

Accélérateur motilité gastrique : Motilium (dompéridone)

Elévation du pH intestinal : IPP (oméprazole, pantoprazole...)

Barrière physique : Pansements gastriques (Alucol, Riopan...)

D

Inhibition/induction de transporteurs

M

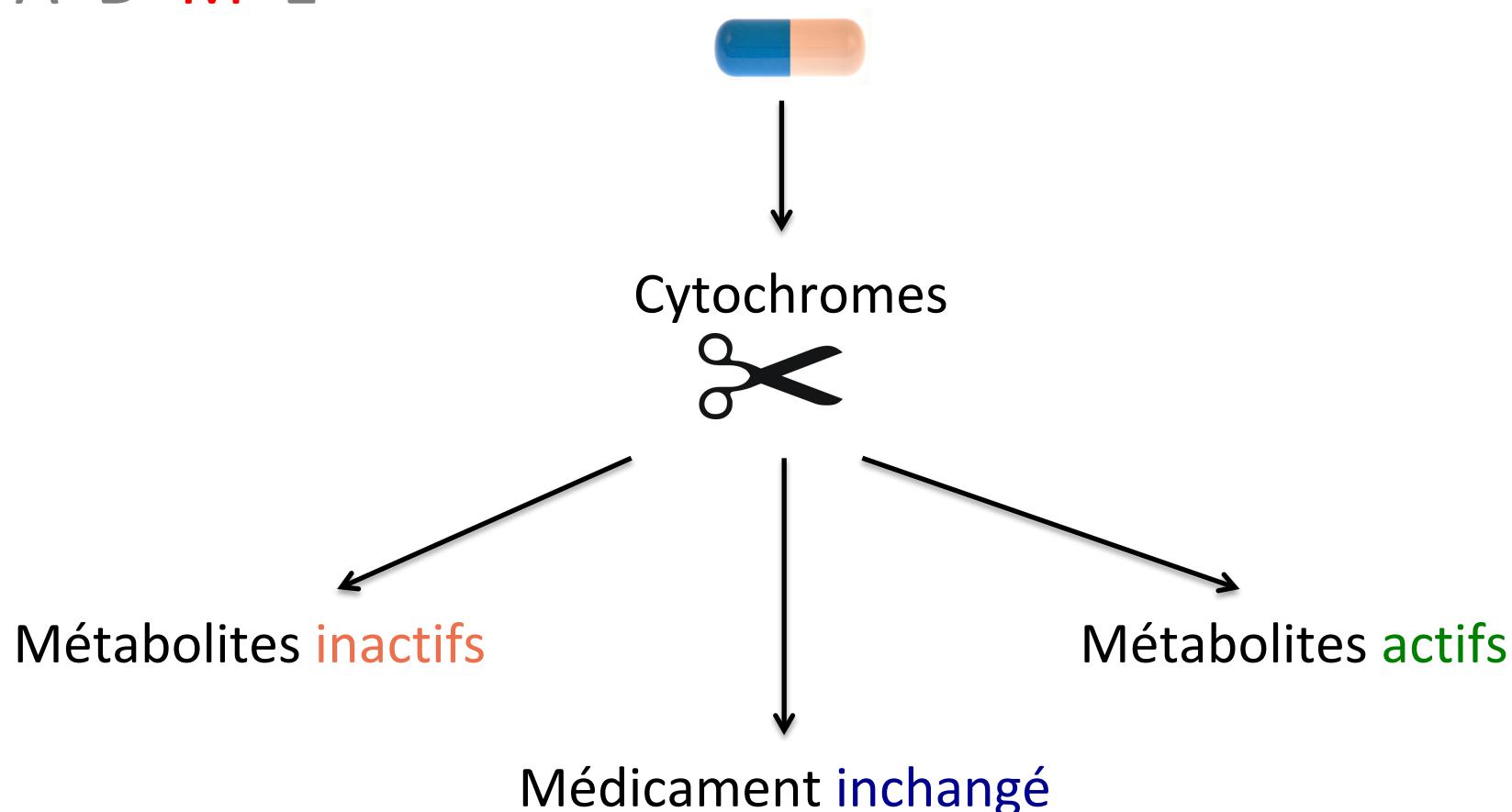
Inhibition/induction des enzymes hépatiques (cytochromes)

E

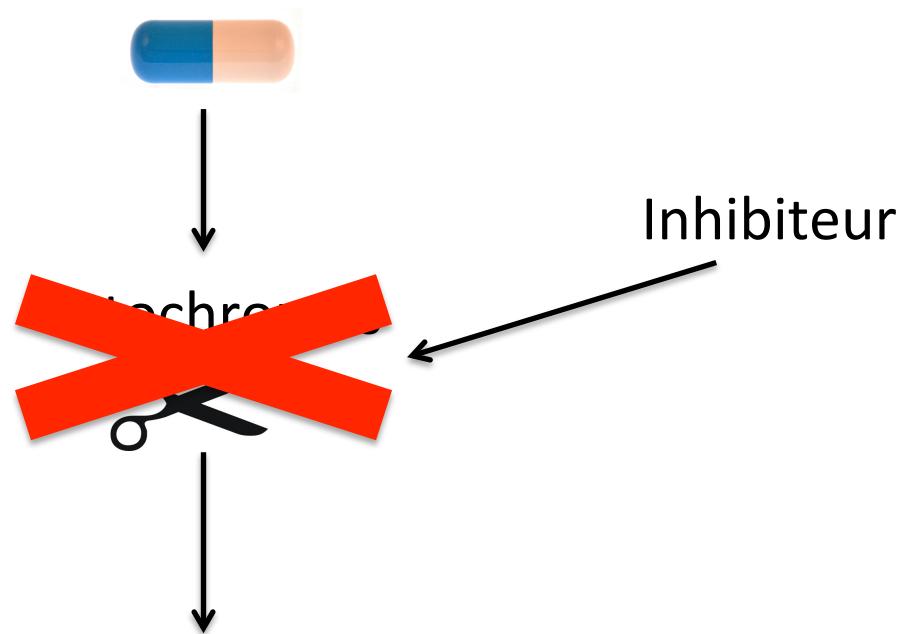
Inhibition des transporteurs rénaux/hépatocytaires

Interactions PK

A D M E



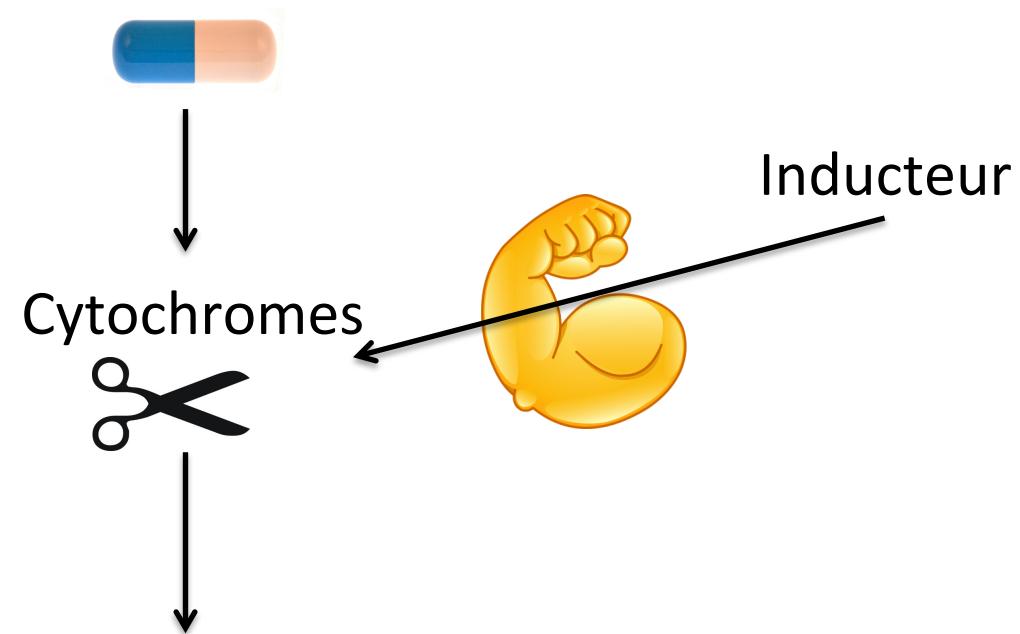
Interactions PK



Concentration en médicament plus grande!

- effet augmenté
- Risque de toxicité

Interactions PK



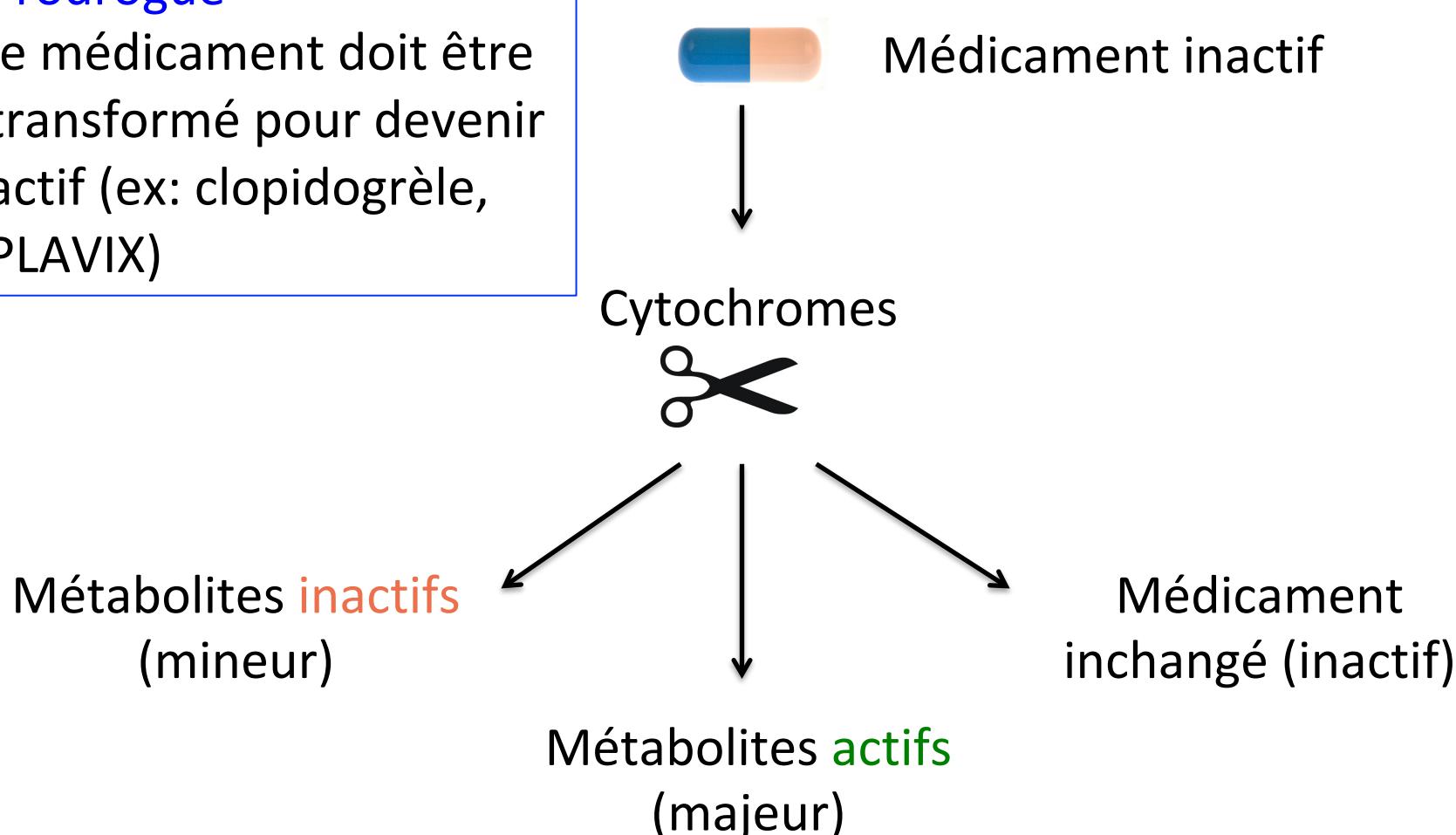
Concentration en médicament plus faible

- Effet diminué
- Risque d'échec thérapeutique
- Conséquences graves possibles (ex antiagrégant, anitbiotique...)

Interactions PK : les prodrogues

Prodrogue

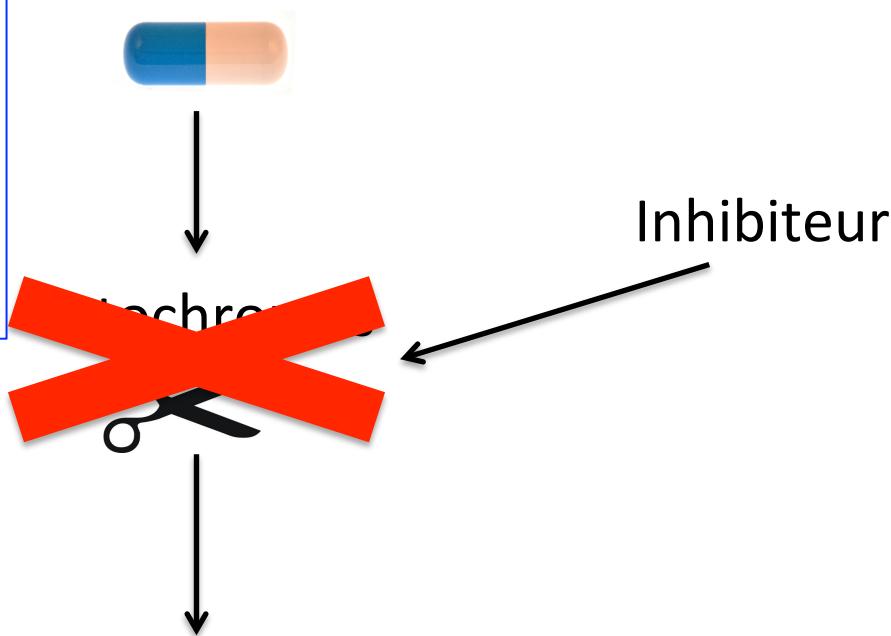
le médicament doit être transformé pour devenir actif (ex: clopidogrèle, PLAVIX)



Interactions PK : les prodrogues

Prodrogue

le médicament doit être transformé pour devenir vraiment actif (ex: clopidogrèle)



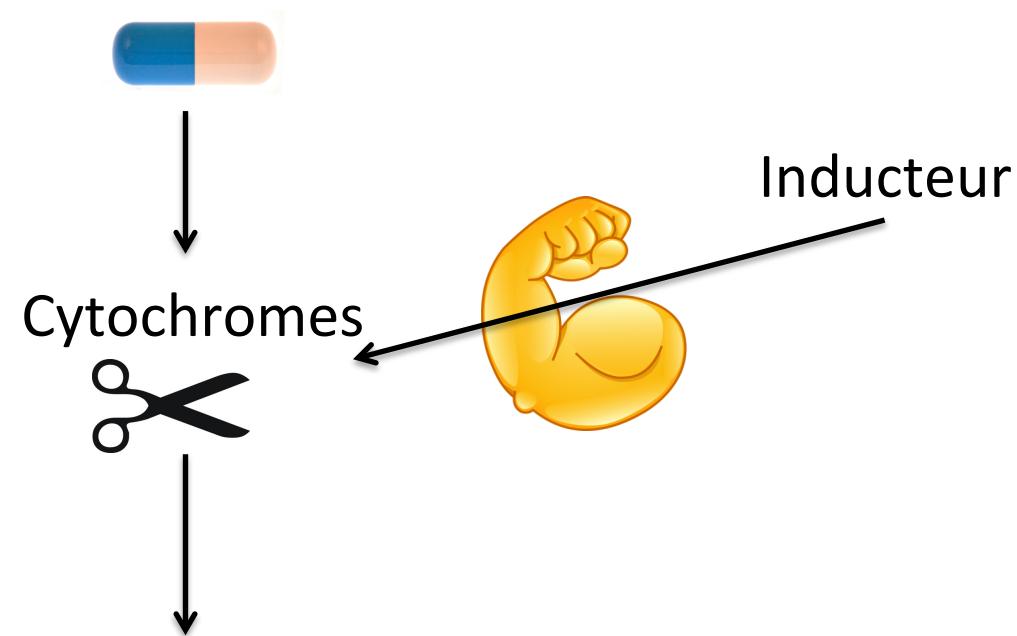
Concentration en médicament actif plus faible

- Effet diminué
- Risque d'échec thérapeutique
- Conséquences graves possibles

Interactions pharmacocinétiques

Prodrogue

le médicament doit être transformé pour devenir vraiment actif (ex: clopidogrèle)



Concentration en médicament plus grande!

- effet augmenté
- Risque de toxicité

Interactions PK

Patchs et collyres

- Médicaments comme les autres!
- Collyres : absorption systémique possible, IA possibles (ex B-bloquants asthme/BPCO sont CI)

Take Home Message

Pharmacocinétique (PK) :

- ADME caractérise la vie du médicament
- Voie d'administration influence l'ADME
- Les IA PD ne modifient pas l'ADME
- Les IA PK modifient la vie du médicament (M)
- Des enzymes sont responsables des IA PK
- La $\frac{1}{2}$ vie, paramètre essentiel de la cinétique
- La marge thérapeutique = concentration qui induit l'action avec le moins d'EI.
- Patchs et collyres aussi sujets aux IA

Voie orale

- Action systémique (absorption, distribution) ou locale recherchée
- Délai d'action
- L'absorption peut être influencée
- Nécessite capacité de déglutition

Temps de vidange gastrique

A jeun	30-45 min
Après un repas «léger»	2-3 heures
Après un repas «riche»	3-4 heures

Influence du moment de prise

- Connaissez-vous des médicaments avec un moment de prise particulier?
- Pourquoi adapter le moment de prise?

Influence du moment de prise



- Adapter aux rythmes biologiques
- Potentialiser l'effet (avant, après, pendant un repas p.ex)
- Confort / éviter des effets indésirables

Influence de l'horaire

Influence sur le rythme physiologique

- Cortisone / ISRS /stimulants / → le matin
- Somnifères / antihistaminiques → le soir

Influence sur l'efficacité

- Statines à courte $\frac{1}{2}$ vie (ex Pravastatine) → synthèse du cholestérol prédomine la nuit

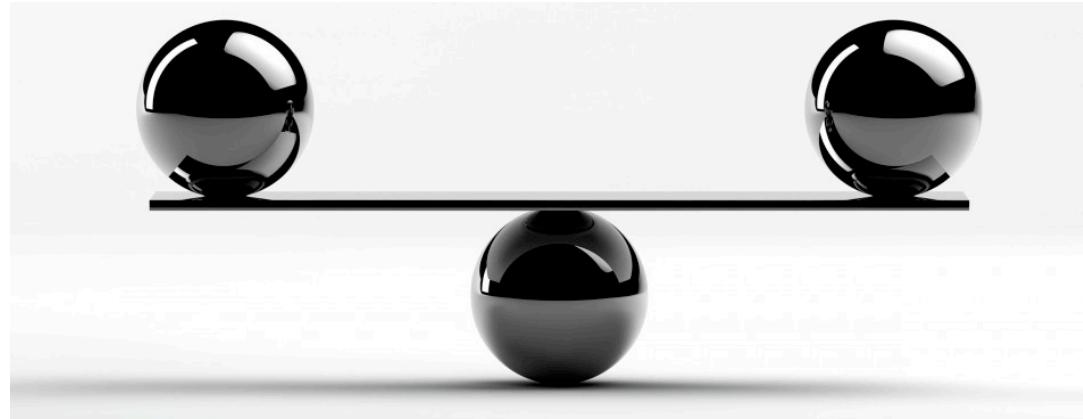
Influence sur les effets indésirables

- Tamsulosine → le matin (assis ou debout)

Mais...

J'ai toujours pris mes médicaments faux...

→ Ne pas bouleverser les habitudes si cible thérapeutique atteinte!



Influence de la nourriture

Influence sur l'efficacité

- **Augmentée** (liaison aux graisses): ex : XARELTO 15 et 20 mg...
NB Antirétroviraux : Eviplera, Intelence, Stribild, Prezista, Reyataz → **Indispensable pour la réussite du traitement!**
- **Réduite** (pH, complexes...) : hormones thyroïdiennes, alendronate, antibiotiques quinolones... → prise à jeun
NB prise à jeun : 1h avant ou 2h après repas (cycle digestion =2h)

Influence sur le confort (ne change rien à l'efficacité)

- Ibuprofène, Diclofénac, Aspirine
- Metformine
- Co-Amoxicilline...

Aliments	Médicaments concernés	Effet
	Quinolone, tétracycline, lévodopa, lévothyroxine, biphosphonates	Le calcium va former des complexes et le médicament ne sera pas absorbé
	Paracétamol Molécules agissant sur le SNC (somnifères, neuroleptiques, AD) Métronidazole (Flagyl)	Augmente toxicité si fréquent Augmente l'effet sédatif Effet «antabuse» du Flagyl
	Tizanidine (Sirdalud) Ciprofloxacine	Augmentation de l'effet de la caféine, agitation, insomnie
	Statines, colchicine, tacrolimus, amiodarone	Métabolisation bloquée, augmentation de la concentration des médicaments
	Sintrom, Marcoumar	Baisse de l'INR (baisse efficacité du Sintrom)

Antibiotiques influencés par la nourriture

Substances actives	Modalité de la prise	Mécanismes d'interaction
Ciprofloxacine (Ciproxine), Norfloxacine (Noroxine)	1 heure avant ou 2 heures après l'ingestion de produits laitiers ou autres produits riches en Ca, Mg, Al, Fe, Zn (par exemple: antacides)	Chélation de la substance avec le calcium
Erythromycine (Erythrocine)	1 heure avant ou 2 heures après les repas	Inactivation de la substance par l'acidité gastrique, biodisponibilité augmentée par inhibiteurs de la pompe à protons
Albendazole (Zentel)	En dehors des repas si traitement local (parasitose intestinale)	Absorption nettement augmentée en présence d'aliments gras (non souhaité dans cette indication)
Flucloxacilline (Floxapen)	p.o.: prendre ½ à 1 heure avant les repas	Diminution de l'absorption en contact avec les aliments
Céfuroxime (Zinat)	Doit être pris pendant le repas	Augmentation de la biodisponibilité par ralentissement de la vidange gastrique
Rifampicine (Rifampicine labatec)	1 heure avant ou 2 heures après les repas	Absorption diminuée par la présence d'aliments
Doxycycline (Vibramycine)	Espacer la prise de 2 à 3 heures	Doxycycline – fer: l'un diminue l'absorption de l'autre Antacides (contenant Al, Ca, Mg) diminuent l'absorption de la doxycycline
Pénicilline V (Ospen)	En dehors des repas	Les aliments diminuent l'absorption

Les IPP, un cas particulier

- Pompes à protons activées surtout au moment des repas
- IPP doit atteindre le sang pour inhiber les pompes à protons
- Prendre 30 min avant repas pour effet maximum
- Mais temps de digestion env. 2 heures donc prise au moment du repas ok.

Take Home Message

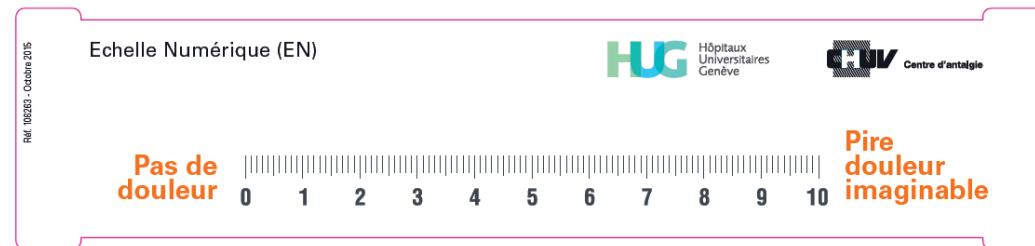
- L'horaire et la nourriture peuvent influencer l'absorption et donc l'efficacité des médicaments
- Influence pharmaco chimique
- Influence des rythmes circadiens
- Influence sur le confort

La douleur

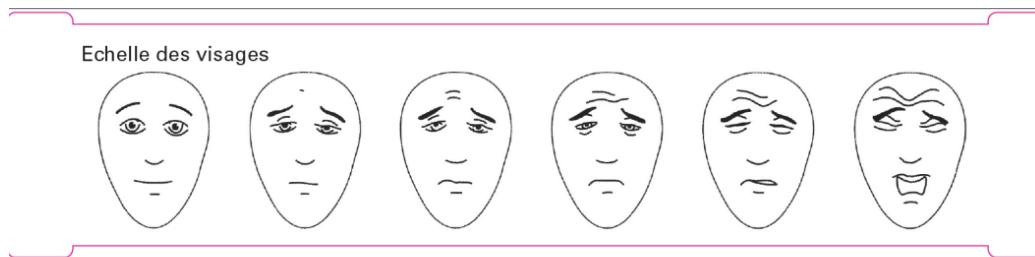
- Utilisez-vous un score pour la douleur?
- Plusieurs méthodes possibles.
- Expression des symptômes parfois très différents selon les groupes d'âge.

Mesure de la douleur

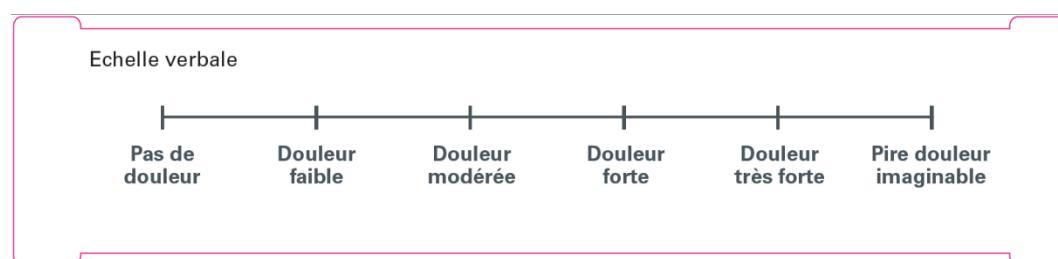
EN = échelle numérique



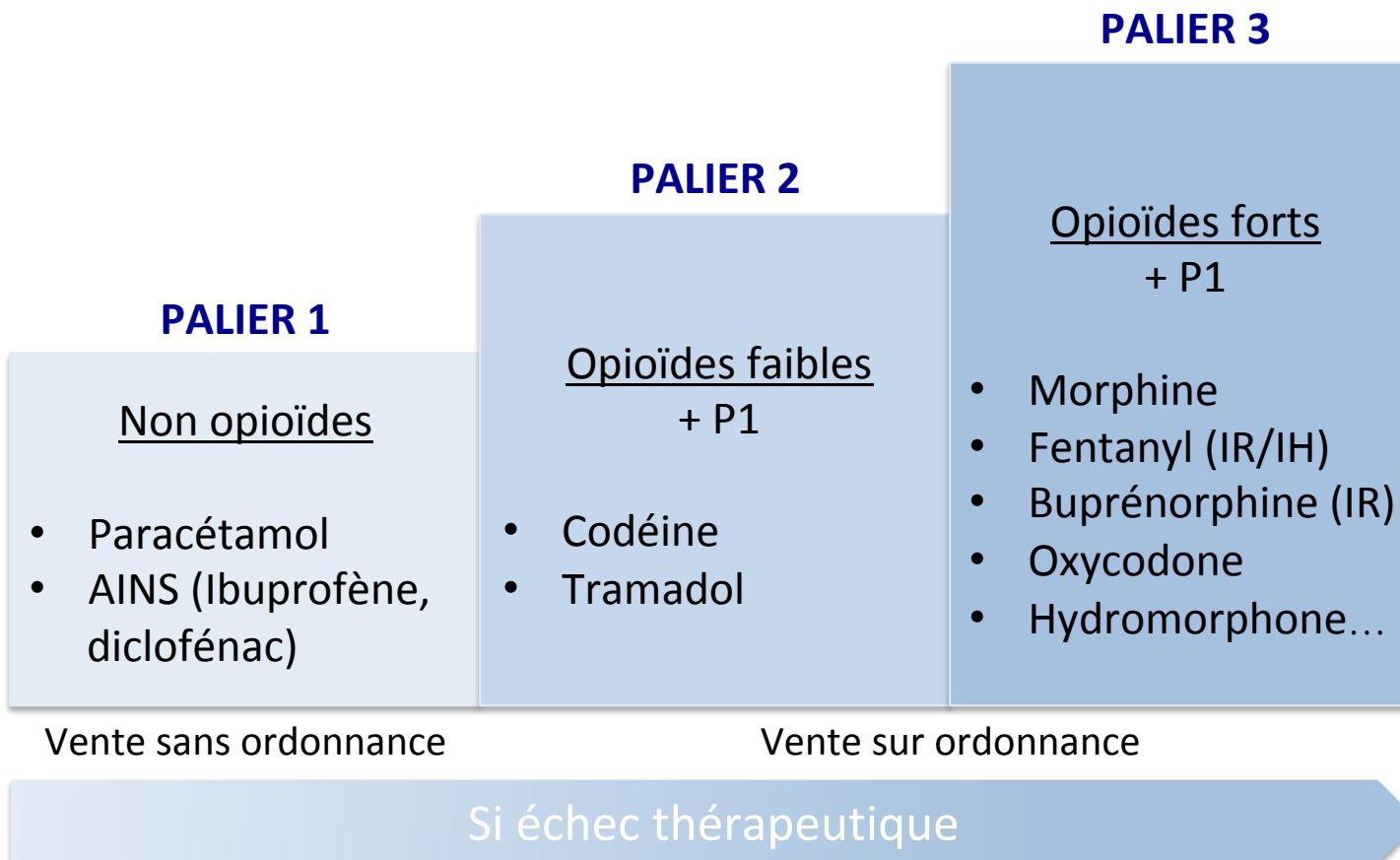
EVA = échelle visuelle analogique



Echelle verbale



Traitements de la douleur, 3 paliers



Paracétamol

Paracétamol → 1^{er} choix.

Action analgésique

→ Inhibition de la synt. des prostaglandines

Action antipyrrétique

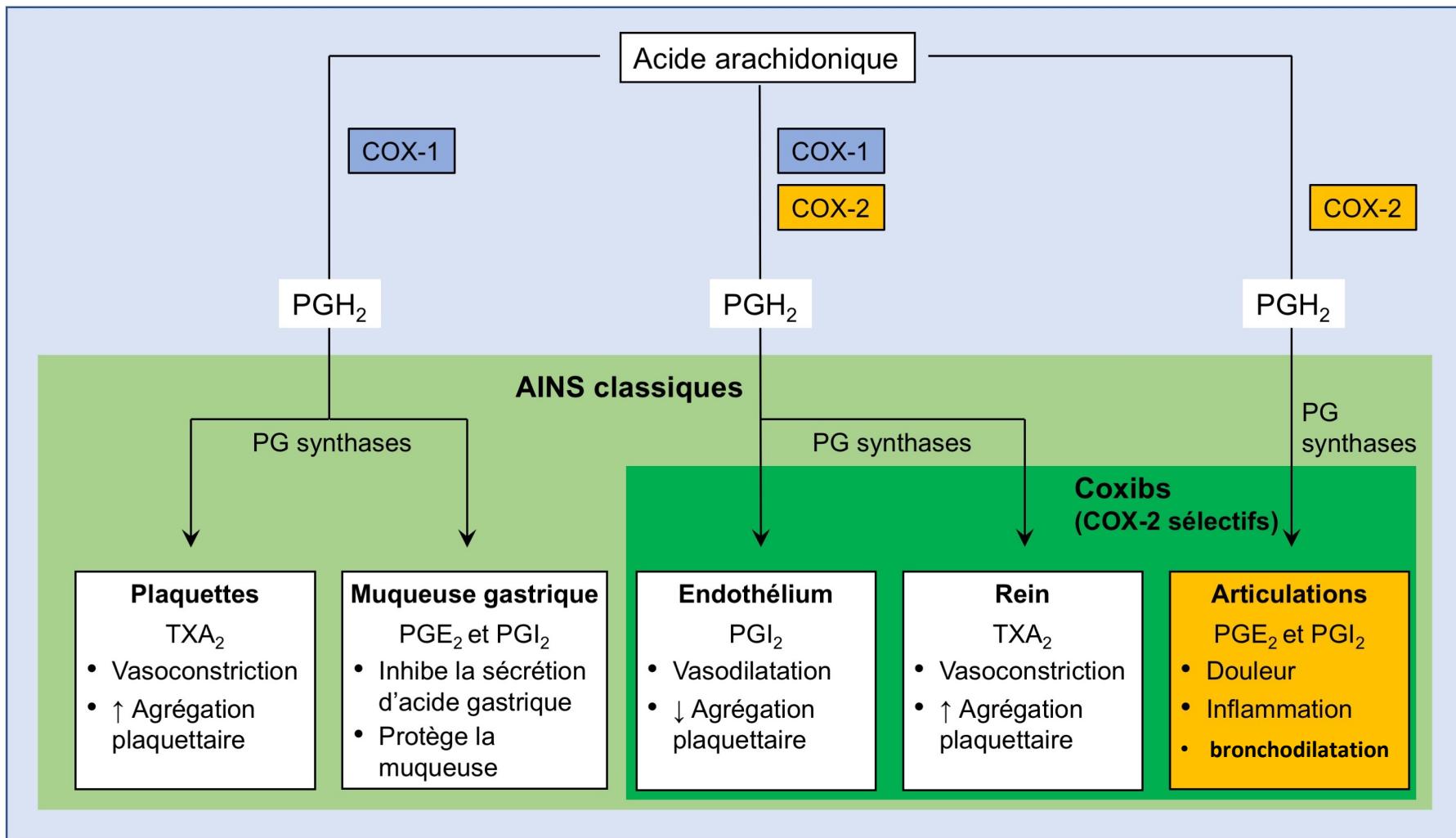
→ Inhibition de l'effet des pyrogènes sur
l'hypothalamus (centre thermorégulateur)

Paracétamol

- CI : troubles sévères de la FH. Maladie de Gilbert. Enfants de < 15 ans.
- Adulte (>12 ans, 40kg) : max 4g/j, aux 4-6 h
- Pers. Âgée (>60 ans) : max 2-3g /j, aux 4-6 h
- Grossesse/allaitements : ok
- IA : substances hépatotoxiques (rifampicine, alcool...), anticoagulants (si prolongé).
- Antidote : N-acétylcystéine (Fluimucil® inj.)

Les AINS

- Anti-inflammatoires, analgésiques, antipyrrétiques.
- Inhibition des COX 1 et 2 responsables de l'action souhaitée et des effets indésirables:
 - Baisse de la perfusion rénale
 - Baisse de la production de mucus gastrique
 - Augmentation de la fluidité du sang



Action va expliquer les EI et IA.

Choix de l'AINS

- Dépend du risque (comorbidités, interactions, grossesse...).
- Dépend de la tolérance
- Ibuprofène et Diclofénac sont considérés comme les mieux tolérés.
- Référer à la pharmacie (trage médicamenteux).

AINS - Ibuprofène

- 1^{er} choix
- Action analgésique et anti-inflammatoire
- Automédication : 400 mg aux 4-6h, max 1200 mg / jour. Max 3 jours sans ordonnance.

Ibuprofène - CI

- Troisième trimestre de la grossesse
- Ulcère gastrique / duodénal actif, saignement GI.
- Maladies intestinales inflammatoires (Crohn ou colite ulcéreuse).
- Troubles sévères de la FH
- IR sévère (clairance de la créatinine <30 ml/min).
- Insuffisance cardiaque sévère (NYHA III–IV).

Coxibs

Célécoxib (CELEBREX®), Etoricoxib (ARCOXIA®)

- Sélectifs de la COX-2 responsable de la cascade inflammatoire
- Pas d'action sur l'acidité gastrique
- Mais l'inhibition de la cox 2 entraîne une surproduction de TxA2 par la cox 1 avec agrégation augmentée et risque de thrombus cardiovasculaire.

Aspirine (Acide acétylsalicylique)

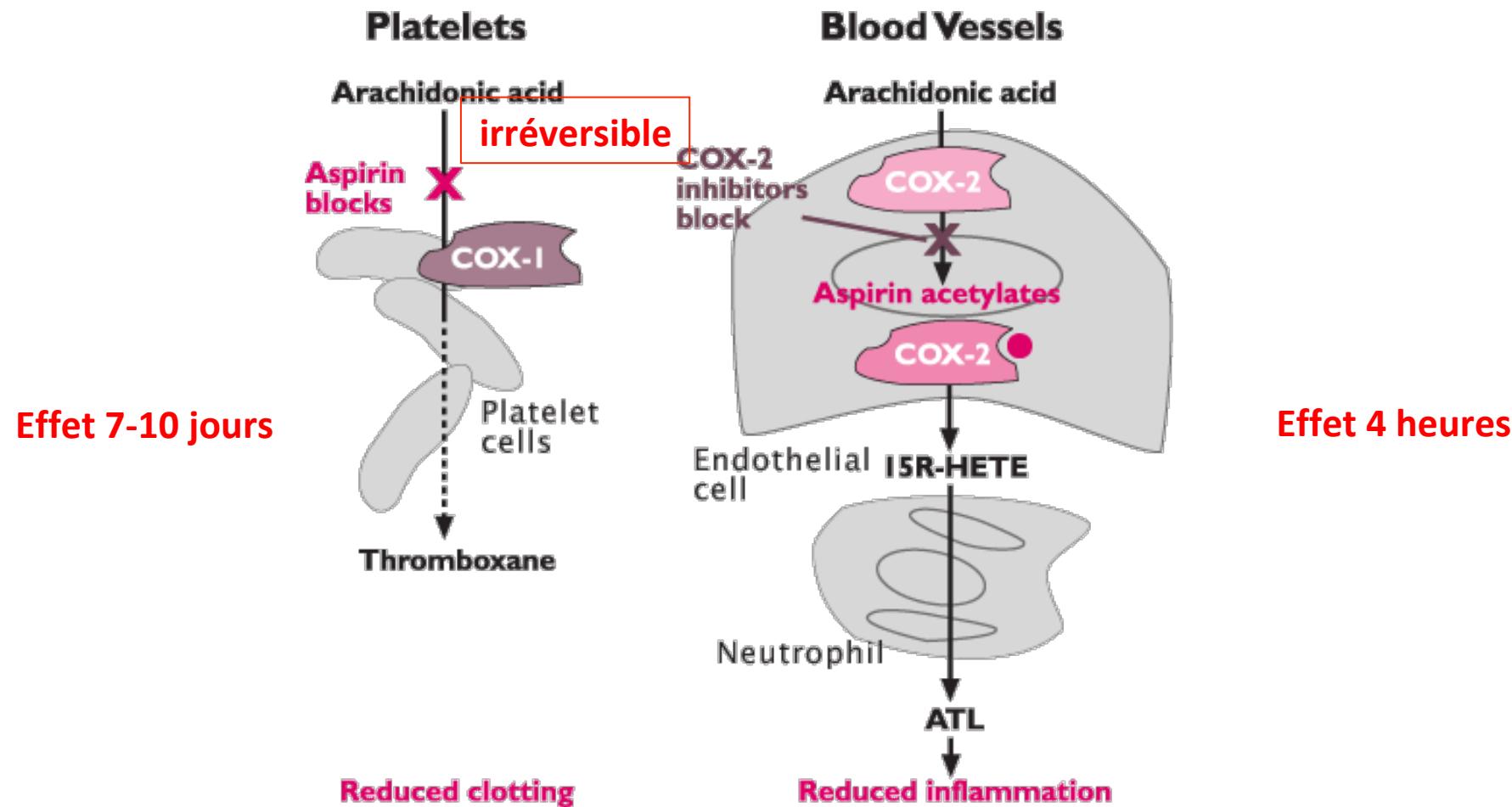
Syndrome coronarien aigu, prévention
thromboses, prévention pré-éclampsies... (100
ou 300 mg) → ordonnance

Anti-inflammatoire, analgésique, antipyrrétique
(100 - 500 mg)

→ vente libre

→ 500 mg max 6x/j toutes les 4h

Aspirine : mécanisme d'action



Vane, J. R; Botting, R. M (2003-06-15). "The mechanism of action of aspirin". Thrombosis Research. In Honour of Sir John Vane, F.R.S., Nobel laureate, the Discoverer of the Mechanism of Action of Aspirin, Krakow, 31 May-3 June 2003. 110 (5-6): 255-258.

Aspirine : mécanisme d'action

- Inhibition irréversible des COX-1 et COX-2
- Effet 4 h sur les COX des cell. Endothéliales (re-synthèse nucléique)
- Effet 7-10 jours sur les COX des plaquettes (pas de re-synthèse) → explique l'effet antiagrégant au long cours de l'aspirine 100 mg.

El des AINS

- Gastro-intestinaux : dyspepsie, ulcères, saignements (mieux tolérés avec un verre d'eau ou nourriture).
- Rénaux : péjoration ou dvpt (long terme) d'une insuffisance rénale, rétention hydrique avec oedèmes possibles (CI si Clr < 30ml/min ou IC sévère).
- Cardiovasculaires : élévation de la TA.
- Hématologiques : augmentation des saignements (IA avec antiagrégants et anticoag), baisse de l'effet protecteur de l'aspirine 100 mg.
- El pulmonaires : bronchospasmes (surtout chez patients AERD). NB patients asthmatiques.
- El infectieux : aggravation de varicelle (CI). NB enfants.

AINS – Interactions (IA)

Des IA PK et PD sont à considérer.

Augmentation des saignements

- Antiagrégants, anticoagulants

Atteintes rénales

- Phénytoïne, lithium, diurétiques

Antagonisme

- aspirine 100 mg.

AINS – Aspirine, gestion de l'IA

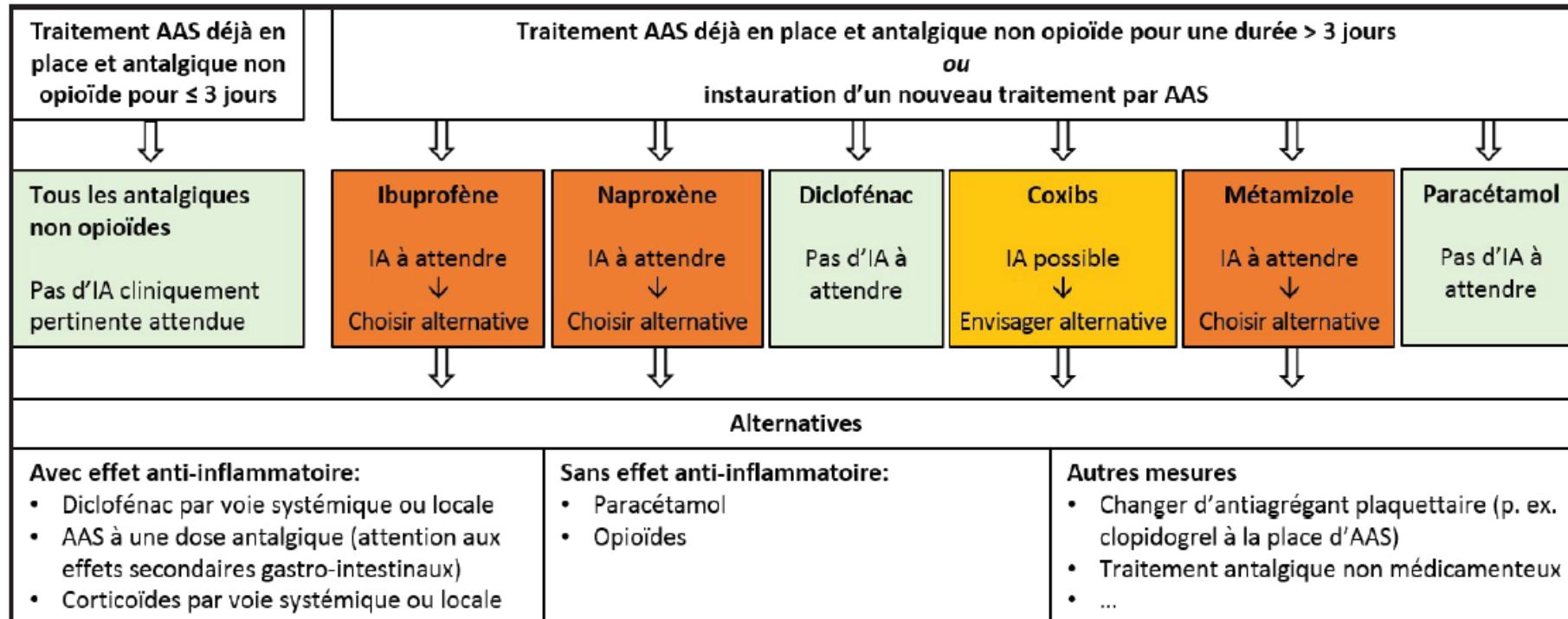


Figure 1: Recommandations visant à prévenir l'interaction médicamenteuse (IA) entre l'aspirine à faible dose (acide acétylsalicylique, AAS) et les antalgiques non opioïdes.

AINS et grossesse

- Tous les AINS sont CI au 3^{ème} trimestre
- 1^{er} et 2^{ème} trimestre : si nécessité absolue, dose efficace la plus faible possible, durée la plus courte possible.
- Allaitement : les AINS passent dans le lait maternel, utilisation uniquement si indispensable!

AINS et IPP

La présence d'au moins 2 facteurs de risque peut justifier une prescription d'IPP :

- Age >65 ans
- Traitement d'antiagrégant plaquettaire et/ou anticoagulant
- Traitement par corticostéroïdes
- Hautes doses d'AINS (plus que 2 fois la dose standard)
- Antécédents d'ulcère ou de complication gastroduodénale grave
- Dyspepsie ou RGO

Paliers 2 et 3: les opiacés

- Action centrale, agoniste sur les récepteurs μ aux opiacés présents dans le cerveau, la moelle épinière et le tractus digestif.

Fonctions principales :

- Analgésie, sédation
- Euphorie
- Myosis
- Dépression respiratoire

Puissance des opiacés

	Relative Potency to Oral Morphine	Equivalent Analgesic Dose
Buprenorphine SL	60	0.5 mg
Buprenorphine TD	100	0.3 mg
Codeine PO	0.1	300 mg
Dihydrocodeine PO	0.1	300 mg
Fentanyl SC	150	0.2 mg
Fentanyl TD	150	0.2 mg
Hydromorphone PO	7.5	4 mg
Hydromorphone SC	15	2 mg
Morphine PO	1	30 mg
Morphine SC	2	15 mg
Oxycodone PO	2	15 mg
Oxycodone SC	3	10 mg
Tramadol PO	0.1	300 mg

SL : sublingual
TD : transdermique
SC : sous-cutané
PO : per os

Effets communs des opiacés

Sédation / confusion /dépression du SNC

- Surtout au début de tt et lors d' \uparrow de la dose.
- \uparrow si démence, si addition d'autres sédatifs (BZD, NL, AD, anti-H1)

Nausées / vomissements

- Possible au début du tt, adaptation fréquente
- Dépend de la sensibilité
- Si persiste : rotation ou traitement

- Webster L, Peppin J, Harper J, Israel R. (480) Oral methylnaltrexone does not negatively impact analgesia in patients with opioid-induced constipation and chronic noncancer pain. *J Pain* 2016; 17:S94.
- Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Impact of morphine, fentanyl, oxycodone or codeine on patient consciousness, appetite and thirst when used to treat cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; :CD011056.

Tramadol

- Opioïde faible. Action comme les autres opioïdes + ↑ NA et 5HT dans le SNC.
- EI indésirables : idem autres opiacés
- CI:
 - Intoxications aiguës par OH, les hypnotiques, analgésiques, opioïdes ou les NL.
 - Pendant un ttt IMAO (flush de 14 jours nécessaire)
 - Épilepsie mal contrôlée.
- IA : ISRS, ISRN, IMAO, ADt, mirtazapine, anti-vitamine K, CYP2D6 et 3A4
- Avantages : formes galéniques multiples (gouttes, capsules, cpr retard, suppos, sol. Inj)

Morphine

- Opiacé fort de référence
- Large gamme galénique (sauf patchs)
- Pas de plafond (titration)
- Faible coût

Grossesse et allaitement

- Paracétamol : ok
- AINS : à éviter au 1^{er} et 2^{ème} trimestre, CI au 3^{ème} trimestre
- Opiacés : codéine ou morphine ok.

Douleurs neuropathiques

Les douleurs neuropathiques (centrales et périphériques) répondent mal aux analgésiques classiques.

Outil diagnostique DN4 :

A partir de 4 réponses positives. Sensibilité de 83% et spécificité de 90%.

Traitements

- Antidépresseurs
 - ATC : amitriptyline (SAROTEN), clomipramine (ANAFRANIL)
 - NA et 5HT : mirtazapine (REMERON), duloxétine (CYMBALTA)
- Antiépileptiques
- Topiques

Tableau 1. Types de questions proposées aux patients pour décrire leurs douleurs

Question 1. La douleur présente-t-elle une des caractéristiques suivantes ?	1. brûlure 2. sensation de froid douloureux 3. décharge électrique
Question 2. La douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?	4. fourmillements 5. picotements 6. engourdissements 7. démangeaisons
Question 3. La douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence un des signes suivants ?	8. hypoesthésie au tact 9. hypoesthésie à la piqûre
Question 4. La douleur est-elle provoquée ou augmentée par :	10. le frottement

Traitement des douleurs neuropathiques

- **Antidépresseurs (AD)** : actifs sur fond douloureux permanent.
 - ATC : amitriptyline (SAROTEN), clomipramine (ANAFRANIL)
 - NA et 5HT : mirtazapine (REMERON), duloxétine (CYMBALTA)
 - ISRS (2^{ème} choix si échec, off label). Surtout paroxétine (DEROXAT) et citalopram (SEROPRAM). Efficacité moins démontrée.
- **Antiépileptiques (AEP)**: actifs sur la douleur fulgurante.
 - Gabapentine : le + étudié.
 - Prégabaline.
 - Carbamazépine (bcp d'EI et d'IA. FS régulière car risque agranulocytose). Surtout efficace contre la névralgie du trijumeau.
- **Topiques**
 - Lidocaïne (patch gel). Surtout lors d'allodynie (déclenchée par stimulus normalement non douloureux)
 - Capsaïcine : effet modéré. Surtout lors de névralgies postherpétiques (NPH).

1^{er} choix. Mais EI souvent mal tolérés (sécheresse de bouche, somnolence, prise pondérale, etc.).

Tableau 1. Antalgiques pour la douleur neuropathique: quelques éléments pratiques

(Adapté des Recommandations du groupe de travail Special Interest Group (SIG) de la Société suisse pour l'étude de la douleur (SSED)).

NB

AD et AEP : titration progressive de la douleur, arrêt progressif.

	Dose initiale	Dose d'entretien	Remarques
Amitriptyline	10-25 mg/jour	25-125 mg/jour	<ul style="list-style-type: none"> • A administrer en une dose le soir en raison de la sédaton potentielle • Contre-Indiquée en cas de troubles du rythme, d'insuffisance cardiaque sévère, de glaucome, d'hypertrophie prostatique • Le Tryptizol n'a pas d'autorisation de mise sur le marché pour la douleur, le Saroten oui
Venlafaxine	37,5-75 mg/jour	75-225 mg/jour	Déconseillé chez les patients hypertendus
Duloxétine	30 mg/jour	60 mg/jour	
Gabapentine	100 mg/jour	1800 mg/jour	<ul style="list-style-type: none"> • S'administre en trois prises. Débuter par 100 mg le soir en raison de l'effet sédatif • Profil d'absorption non linéaire, effet moins prédictible qu'avec la prégabaline
Prégabaline	50-75 mg/jour	150-600 mg/jour	S'administre en deux prises. Débuter par une dose le soir en raison de l'effet sédatif
Tramadol	25-50 mg 3x/jour	Titration individuelle, max. 400 mg/jour	Le tramadol a également une activité monoaminergique; CAVE: risque de syndrome sérotoninergique en association avec d'autres sérotoninergiques
Morphine	Titration individuelle	Titration individuelle	Médicament de deuxième intention
Oxycodone	Titration individuelle	Titration individuelle	Médicament de deuxième intention
Lidocaïne 5%	Un patch, une application	Max. trois patches par jour	En cas d'allodynie
Capsaicine	0,025%-0,075%	3-4 applications/jour	Brûlures à l'initiation du traitement, préparation magistrale
	8%	Une application/3 mois	Brûlures à l'initiation du traitement, nécessité d'un traitement antalgique d'appoint pendant les 48 premières heures

Take Home Message

- 3 paliers pour la prise en charge de la douleur
- 1^{er} palier → vente libre
- Paracétamol est le 1^{er} choix
- Ibuprofène est l'AINS de 1^{er} choix
- Attention aux CI et aux IA
- Eviter les associations.
- La morphine est l'opiacé fort de référence
- Les douleurs neuropathiques répondent mal aux analgésiques classiques.

Méthylphénidate (Ritaline, Medikinet, Concerta)

- Stupéfiant (liste A+), stimulant du SNC
- US boxed Warning : médicament à haut risque de dépendance.
- Indications : trouble déficitaire de l'attention/ hyperactivité (TDA-H) persistant depuis l'enfance. Narcolepsie.
- Off-label : dépression en soins palliatifs. Fatigues liées au cancer.

Méthylphénidate (MPH) - CI

- crises d'angoisse, tension psychique, agitation prononcées, car le MPH peut renforcer ces symptômes;
- diagnostic ou antécédents de dépression grave, anorexie mentale, symptômes psychotiques, tendance suicidaire, manie, schizophrénie ou trouble de la personnalité borderline car le MPH peut aggraver ces états;
- abus d'alcool et de drogues;
- antécédents familiaux ou syndrome de Gilles de la Tourette;
- glaucome; lors d'une augmentation de volume de la prostate et impossibilité de complètement vider la vessie;
- phéochromocytome; hyperthyroïdie; troubles cardiovasculaires
- Traitement avec des IMAO (flush de 14 jours)

MPH - EI

> 10%

- Maux de tête, insomnie, irritabilité, nausée, baisse de l'appétit, sécheresse buccale (xérostomie).

1-10%

- Troubles du rythme cardiaque, irritabilité, tics, agitation.

Médicaments opiacés et dépendance

3-26% des patients avec traitement à long terme d'opioïdes pour le traitement de la douleur chronique remplissent les critères DSM-VI de «trouble d'utilisation des opioïdes».

https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-11/annexe_criteres_dsm-iv_abus_dependance_sevrage.pdf

Facteurs de risques

- Antécédents d'abus de substances
 - Doses élevées et long terme
 - Historique familial d'abus de substance
 - Troubles mentaux, y-c dépression
 - Jeune âge (<45 ans)
- Boscarino JA, Rukstalis M, Hoffman SN, et al. Risk factors for drug dependence among out-patients on opioid therapy in a large US health-care system. *Addiction* 2010; 105:1776.
- Vowles KE, McEntee ML, Julnes PS, et al. Rates of opioid misuse, abuse, and addiction in chronic pain: a systematic review and data synthesis. *Pain* 2015; 156:569.