




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



CLINIQUE

Prise en charge de la douleur en dermatologie : les opioïdes forts

Management of pain in dermatology: Opioid therapy

M.-L. Sigal^{a,*}, M. Rafea^a, J.-L. Caravias^b

^a Service de dermatologie et de pathologie vasculaire périphérique, centre hospitalier Victor-Dupouy, 69, rue du Lieutenant-Colonel-Prudhon, 95100 Argenteuil, France

^b Service de soins palliatifs et des douleurs chroniques, centre hospitalier Victor-Dupouy, 69, rue du Lieutenant-Colonel-Prudhon, 95100 Argenteuil, France

Reçu le 22 septembre 2010 ; accepté le 7 février 2011
Disponible sur Internet le 26 mars 2011

Préambule

Le dermatologue, comme tout autre praticien de santé, doit être à même de pouvoir prendre en charge la douleur de ses patients. En dermatologie, certaines maladies peuvent revêtir un caractère douloureux aigu ou chronique, voire chronique avec des accès paroxystiques douloureux ; il s'y rajoute parfois la douleur liée au soin dermatologique. Les maladies concernées sont plus particulièrement le zona, les néoplasies cutanées, les plaies chroniques, les maladies bulleuses (syndrome de nécrolyse épidermique, maladies bulleuses auto-immunes).

Il est prévu de réaliser différentes fiches thématiques déclinant les problématiques suivantes : aspects fondamentaux (physiopathologie, reconnaissance des différents types de douleurs, évaluation), douleur neuropathique et zona, douleur de l'enfant en dermatologie, douleur dans le syndrome de Stevens-Johnson/Lyell et les autres dermatoses bulleuses étendues, douleur des plaies chroniques.

Cette fiche thérapeutique vise uniquement à familiariser les dermatologues au maniement des opioïdes forts.

Introduction

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) classe les antalgiques selon trois paliers :

- niveau 1 : analgésiques non morphiniques (paracétamol, AINS, nefopam) ;
- niveau 2 : agonistes morphiniques faibles (codéine, tramadol) ;
- niveau 3 : morphiniques forts avec des agonistes purs (morphine, oxycodone, fentanyl, hydromorphone, pethidine).

Les morphiniques agonistes partiels (buprenorphine, nalbuphine) sont de niveau 2 selon l'OMS.

La naloxone est un morphinique à action antagoniste et n'est donc pas antalgique.

Les co-antalgiques sont des molécules adjuvantes pouvant favoriser l'action des antalgiques.

La prise en charge de la douleur est un objectif de santé publique.

Alors que la douleur aiguë est à juste titre considérée comme un symptôme d'alarme, la douleur chronique est actuellement considérée comme une maladie à part entière. La recherche sur la douleur chronique a fourni de nouvelles connaissances essentielles non seulement sur le traitement des douleurs tumorales, mais aussi et spécialement sur celui des douleurs non cancéreuses. Il en résulte des modifications cliniquement

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : michele.sigal@ch-argenteuil.fr (M.-L. Sigal).

importantes dans les recommandations sur l'utilisation des opioïdes. [1].

Épidémiologie

La prévalence des douleurs chroniques est de l'ordre 10 à 20% dans la population adulte selon de très nombreuses études épidémiologiques. La prévalence des douleurs cancéreuses est d'environ 20–70%. Une estimation de la prévalence des affections cancéreuses de 1–2% permettrait de déduire qu'environ 90% des douleurs chroniques ont une étiologie non néoplasique [1].

Mécanismes d'action et pharmacocinétique

La physiologie de la douleur faisant l'objet d'une autre publication, les voies de conduction de la douleur ne seront pas abordées ici. Schématiquement : les opioïdes agissent par saturation des récepteurs aux opiacés. Ces récepteurs modulent plusieurs fonctions dont la réponse à la douleur, au stress et le contrôle des émotions. Dans le système nerveux central, on distingue principalement trois classes de récepteurs : μ (mu), κ (kappa), δ (delta). La morphine est un agoniste quasi sélectif des récepteurs mu ; sa biodisponibilité par voie orale est relativement faible de 30 à 40% ; après métabolisme hépatique, on retrouve trois principaux métabolites qui peuvent s'accumuler en cas d'insuffisance hépatique ou rénale et être à l'origine des effets indésirables. L'hydromorphone est un agoniste spécifique des récepteurs μ avec une biodisponibilité de 60% par voie orale. L'oxycodone est un agoniste pur des récepteurs μ et κ avec une biodisponibilité par voie orale élevée de 70% (sa liaison aux récepteurs kappa pourrait expliquer son efficacité après échec de la morphine, lors d'une « rotation » des opioïdes).

L'action de la morphine sur les récepteurs opiacés dans le reste du corps est à l'origine des effets secondaires (constipation, dépression respiratoire, etc).

Les différents opioïdes

Les opioïdes forts à visée antalgique actuellement disponibles en France sont : la morphine, le fentanyl, l'hydromorphone, l'oxycodone et la péthidine (Tableau 1).

Sauf avis d'un médecin spécialisé dans le traitement des douleurs chroniques, l'hydromorphone et l'oxycodone sont réservés aux douleurs intenses d'origine cancéreuse.

La valeur de l'opiothérapie dans les douleurs chroniques résultant d'une affection maligne est incontestée [2]. Mais, les données sur l'utilisation des opioïdes dans les douleurs chroniques non cancéreuses sont moins évidentes. Quelques études randomisées ont jusqu'ici constaté un effet des opioïdes sur l'intensité des douleurs non cancéreuses, en traitement à long terme [3]. En pratique, les équipes confrontées à la douleur chronique recommandent un équilibre raisonnable entre l'*evidence-based medicine* et l'expérience « anecdotique », afin de privilégier le soin individualisé [4].

Les morphiniques sont des stupéfiants et soumis à une stricte réglementation de prescription. Les prescriptions d'opioïdes forts doivent être rédigées en toutes lettres sur des *ordonnances sécurisées*. Ces ordonnances sont commandées auprès d'imprimeurs agréés dont la liste actualisée peut se retirer auprès du Conseil de l'ordre des médecins. Toutes les formes de morphine peuvent être prescrites pour une période maximale de 28 jours. Pour les formes injectables, la durée de prescription est de sept jours.

Règles générales d'utilisation

L'OMS a depuis plusieurs années, édicté des règles pour le traitement analgésique médicamenteux des douleurs cancéreuses permettant d'obtenir un bon contrôle des douleurs dans 90% des cas [2].

Ces directives s'appliquent également aux douleurs non cancéreuses [1,3–5].

Ces principes sont surtout applicables à la douleur chronique, ils permettent de prévenir l'apparition de la douleur, la dépendance éventuelle et l'augmentation non motivée des posologies.

Les principes en sont les suivants : *administration orale* en priorité, *administration régulière* en fonction de la durée d'action de la molécule permettant de prévenir l'apparition de la douleur et de diminuer l'anticipation anxieuse et *pro-cession par étapes*.

Ce dernier point signifie le respect du « franchissement par étapes » des trois paliers de l'OMS :

- non-opioïdes, tels que paracétamol, AINS et néfopam ;
- « opioïdes faibles », tels que codéine et tramadol ;
- « opioïdes forts », dont le représentant est la morphine.

L'association des antalgiques de palier 1 et 3 est recommandée.

Il n'est pas recommandé d'associer des antalgiques de palier 2 et 3, il n'est pas recommandé d'utiliser des morphiniques agonistes partiels et agonistes purs (compétition sur les récepteurs).

Indications, principales contre-indications, mauvaises indications et précautions d'emploi

- Les opioïdes forts sont indiqués si la douleur est intense (EVA supérieure à six), non calmée par le traitement étiologique et/ou si les traitements antalgiques autres que les opioïdes forts sont inefficaces alors qu'ils ont été correctement prescrits.
- Les contre-indications de la morphine sont l'insuffisance respiratoire décompensée (en l'absence de ventilation artificielle), l'insuffisance hépatocellulaire grave (avec encéphalopathie), l'épilepsie non contrôlée, l'allaitement et la prise d'agonistes partiels ; en situation aiguë, le traumatisme crânien et l'hypertension intracrânienne en l'absence de ventilation assistée.
- Une douleur de type neurogène est une mauvaise indication des opioïdes : ceux-ci peuvent non seulement être inefficaces, mais laisser persister une « mémoire » de la

Tableau 1 Antalgiques de palier 3.					
PALIER 3	Spécialité	Présentation	Dose max	Intervalle entre les doses	Autres contre-indications
Morphines rapides	Actiskenan® Sevredol® Morphine injectable IV, SC	5, 10, 20, 30 mg : gel 10, 20 mg : cp 10, 20, 50, 100, 250, 500, 1000 mg : amp inj	En fonction de la douleur	4 à 6 h 4 à 6 h Perfusion continue ou toutes les 4 à 6 h	Enfant de moins de 6 ans Enfant de mois de 6 ans
Dérivés opiacés à action rapide					
Oxycodone	Oxynorm®	5, 10, 20 mg : cp orodispersible 10, 20, 50, 200 mg : amp inj	En fonction de la douleur	4 à 6 h	Enfant de moins de 18 ans
Morphines retard	Skenan® LP Moscontin® LP	10, 30, 60, 100, 200 mg : gel 10, 30, 60, 100, 200 mg : cp	En fonction de la douleur	12 h 12 h	Enfant de moins de 6 ans Enfant de moins de 6 ans
Dérivés opiacés à action retard					
Hydromorphone	Sophidone® LP	4, 8, 16, 24 mg : gel	En fonction de la douleur	12 h	Enfant de moins de 7 ans Douleur aiguë
Oxycodone	Oxycontin® LP	5, 10, 20, 40, 80, 120 mg : cp		12 h	Association aux IMAO Enfant de moins de 18 ans
Fentanyl patch	Durogésic®, Matrifen® transdermique	12, 25, 50, 75, 100 µg/h	En fonction de la douleur	72 h	Douleur aiguë ou postopératoire Enfant de moins de 2 ans Réservé à l'adulte
Fentanyl à action rapide	Actiq® cp avec applicateur buccal Effentora® cp gingiva Instanyl® instillations nasales Abstral® cp sublingual	200, 400, 600, 800, 1200, 1600 µg 100, 200, 400, 600 800 µg 50, 100, 200 µg 100, 200, 300, 400, 600, 800 µg		voir accès douloureux paroxystiques	
Péthidine	Pethidine IV, IM	50 mg/mL sol inj	600 mg		Intoxication alcoolique aiguë et delirium tremens ; nourrisson de moins 6 mois, convulsion, hypertension intra crânienne, association aux IMAO

cp : comprimé ; gel : gélule ; suppo : suppositoire ; fl : flacon ; sol : solution ; amp : ampoule ; gtte : goutte ; IM : intramusculaire ; IV : intraveineux ; SC : sous-cutané ; inj : injectable ; buv : buvable.

douleur transformant le symptôme en une maladie chronique douloureuse.

- Des précautions d'emploi sont nécessaires chez le sujet âgé [4] (clairance de la créatinine indispensable) et en cas de maladies associées (insuffisance rénale ou hépatique, insuffisance respiratoire).
- Lors d'une utilisation au long cours, il est recommandé de vérifier la survenue éventuelle d'un dérèglement endocrinien (hypogonadisme), d'une altération des réponses immunitaires.

Règles de bonnes pratiques [6]

Leur champ d'application est celui de la douleur chronique.

Le traitement ne sera instauré qu'à la suite d'une information donnée par le médecin et acceptée par le patient concernant les objectifs thérapeutiques, les conditions et modalités de prescription, les effets indésirables potentiels, les conditions de suivi et d'arrêt éventuel du traitement.

Une évaluation régulière (environ une fois par mois) comprendra, outre la recherche du bénéfice attendu et des effets indésirables, la recherche d'une dépendance psychique.

Une consommation abusive d'autres substances ou des troubles de la personnalité doivent conduire à une indication prudente des opiacés. En cas d'effets indésirables « non attendus » une modification des paramètres hépatiques et rénaux sera recherchée.

Modalités de prescription initiale

Choix de la forme galénique

Le choix de la forme galénique est déterminé par le type de la douleur (aiguë ou chronique), du rythme nyctéméral de la douleur et de ses éventuels facteurs déclenchants (soins) :

- une douleur quotidienne intense et permanente : choix d'une forme à libération prolongée (LP) ;
- des douleurs intenses mais intermittentes : recours à une forme à libération immédiate (LI) ;
- des accès douloureux paroxystiques : formes à action rapide.

Dans le cadre de douleurs chroniques non cancéreuses, l'administration en ambulatoire par les voies parentérales est à proscrire sauf si le recours à la voie orale s'avère impossible.

La mise en route du traitement

Douleur aiguë

En cas de douleur aiguë, la titration se fait avec surveillance en milieu hospitalier : dilution d'une ampoule de 10 mg dans une seringue de 10 mL de sérum physiologique pour une injection de 0,1 mg/kg (soit 6 mg pour une personne de 60 kg) puis toutes les 5 minutes, renouvellement d'une injection de 0,5 mg/kg jusqu'à obtenir un effet analgésique suffisant.

30 mg de morphine orale = 15 mg de morphine SC = 10 mg de morphine IV

Douleur chronique

En cas de douleur chronique, il est recommandé de commencer avec une posologie faible. Chez l'adulte, la dose recommandée est de l'ordre de 10 à 30 mg de morphine orale LP, une à deux fois par jour, en tenant compte des horaires diurnes ou nocturnes de la douleur. Chez le sujet âgé et si la fonction rénale est altérée, il est recommandé de débiter la titration par des formes LI. La recherche de la posologie avec le meilleur rapport bénéfice/effets indésirables s'effectue au cours de la titration par une augmentation progressive de la posologie antérieure représentant au maximum le tiers de la dose journalière précédente.

S'il s'ajoute une douleur aiguë intermittente spontanée ou induite par un soin, des inter doses de morphiniques LI peuvent être prescrites : ils représentent 1/6^e de la dose quotidienne totale. (Ex : dose totale LP = 60 mg → interdose LI = 10 mg).

Suivi au long cours d'un traitement opioïde

Les modifications des doses et la correction d'éventuels effets indésirables justifient au minimum un suivi hebdomadaire au cours du premier mois de traitement.

Au terme de cette période de titration, la décision de poursuivre ou d'interrompre le traitement est prise en fonction de l'évaluation du rapport bénéfice/effets indésirables.

L'augmentation de la posologie est réalisée selon la procédure utilisée lors de la titration.

Chez l'adulte, une réponse insuffisante pour des posologies journalières supérieures à 120 mg de morphine doit obligatoirement conduire à une réévaluation des mécanismes de la douleur et à une remise en cause de l'intérêt du traitement par un opioïde fort.

Chez le sujet très âgé, à la fin de la période de titration par la forme LI, la dose quotidienne peut être convertie en morphine LP.

Une accoutumance voire une résistance à la morphine peut être observée : elle peut conduire à une augmentation de la dose ou à une rotation d'opioïdes [7].

En cas de changement d'opioïde, calculer la dose équivalente puis commencer avec 50–70 % de la dose du nouvel opioïde et titrer une nouvelle fois.

30 mg de morphine orale = 15 mg d'oxycodone = 4 mg d'hydromorphone

Les accès douloureux paroxystiques [8]

Quatre-vingt pour cent des cancéreux aux stades avancés souffrent de douleur et deux tiers ont des accès douloureux

Tableau 2 Conduite à tenir en cas de dépression respiratoire lié aux morphiniques.

Arrêt du morphinique
Stimuler, oxygéner

Injecter la naloxone (opiacé antagoniste) en IV (1 ampoule de 1 mL = 0,4 mg dans 9 mL de sérum physiologique) : injecter 2 mL de la solution, puis 1 mL toutes les 2 minutes jusqu'à ce que la fréquence respiratoire soit supérieure à 12. La durée d'action de la naloxone est courte, il est parfois nécessaire d'administrer la naloxone au pousse-seringue pendant la durée d'élimination du morphinique

paroxystiques (ADP). L'ADP est caractérisé par sa survenue rapide (3 minutes) avec un pic douloureux intense dont la durée moyenne est de 30 minutes (90% de ces épisodes douloureux durent moins d'une heure).

Les ADP surviennent plusieurs fois dans la journée (quatre fois en moyenne) : ils ne peuvent être mis en évidence que pour des malades déjà stabilisés sous traitement de fond. Il y a peu d'intérêt des morphiniques à LI, de délai d'action et de durée d'action trop long. Ces ADP sont une excellente indication au fentanyl en spray intranasal ou biodispersible par voie buccale ou sublinguale : l'action antalgique se situe entre 5 et 10 mn. Ils représentent une bonne alternative à la pompe PCA de morphinique, d'utilisation lourde et coûteuse.

Effets indésirables et prévention

Ils sont quasiment constants et doivent être prévenus [9] : nausées et vomissements (un tiers des patients) et constipation (constante en cas de traitements au long cours, elle doit être prévenue systématiquement [10]).

En cas de rétention urinaire, un sondage évacuateur peut être nécessaire : elle survient notamment en cas d'adénome prostatique. Confusion, hallucinations, cauchemars, excitation surviennent plus volontiers chez les sujets âgés.

D'autres effets sont plus rarement observés : prurit, hypotension, bradycardie.

Les sportifs doivent être prévenus de la possibilité d'un contrôle positif aux substances dopantes.

Les effets sédatifs sont majorés par la consommation d'alcool.

On peut observer une baisse de la vigilance en cas de conduite automobile.

La somnolence est normale en début de traitement et s'atténue après quelques jours : trop importante, elle annonce un surdosage qui doit faire réduire les doses. Elle précède la dépression respiratoire.

La dépression respiratoire est rare, souvent due à une erreur d'administration ou à l'association à d'autres médicaments dépresseurs respiratoires. Les signes de gravité sont : fréquence respiratoire inférieure à dix, somnolence irrégulière, pauses, apnée. Leur apparition implique des mesures rapides de surveillance en milieu hospitalier (Tableau 2).

Les autres effets possibles sont l'accoutumance : ce peut être l'indication d'un changement d'opioïdes (rotation des opioïdes) ou la dépendance physique en cas d'arrêt brutal

des morphiniques : ce syndrome neurovégétatif peut être évité par une réduction progressive des doses, ou soulagé par la clonidine ou les neuroleptiques. La dépendance psychique est exceptionnelle dans le traitement de la douleur.

Arrêt du traitement

Le traitement doit être interrompu en cas de soulagement insatisfaisant après vérification du bon usage des opiacés, augmentation inefficace des doses et inefficacité malgré une « rotation » des opioïdes.

Le traitement peut être interrompu en cas de non respect de la prescription, de mésusage, d'abus répétés.

L'arrêt du traitement doit toujours être progressif pour éviter un syndrome de sevrage.

La diminution de la posologie peut être réalisée par une diminution maximale d'un tiers de la dose précédente chaque jour, au mieux chaque semaine en cas de traitement prolongé.

Tout arrêt de traitement, pour inefficacité, impose une nouvelle évaluation du syndrome douloureux chaque semaine pendant la durée de réduction de la posologie avec si possible l'avis et le soutien de praticiens expérimentés dans le domaine du traitement de la douleur chronique.

Les cas graves d'abus et de pharmacodépendance doivent être transmis aux CEIP (Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance). Les observations d'effets indésirables graves ou inattendus doivent être transmises aux Centres régionaux de pharmacovigilance.

Déclaration d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Aeschlimann A, Buettner UW, Desmeules JA, De Stoutz ND, Eychmüller S, Limacher F, et al. Recommandations pour l'usage des opioïdes lors de douleurs chroniques. 1^{re} partie. *Schweiz Med Forum* 2005;5:1203–9.
- [2] Zech DF, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehmann KA. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain* 1995;63:65–76.
- [3] Zorba Paster R. Chronic pain management issues in the primary care setting and the utility of long-acting opioids. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:1823–33.
- [4] Pergolizzi J, Böger RH, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G, et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract* 2008;8:287–313.
- [5] Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, Adler JA, Ballantyne JC, Davies P, et al. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *J Pain* 2009;10:113–30.
- [6] AFSSAPS. Mise au point sur le bon usage des opioïdes forts dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses 2004 (<http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Mises-au-point/Bon-usage-des-opioïdes-forts-dans->

- [le-traitement-des-douleurs-chroniques-non-cancereuses-Mise-au-point/\(language\)/fr-FR](#) [Date d'accès: 2010].
- [7] Pereira J, Lawlor P, Vigano A, Dorgan M, Bruera E. Equianalgesic dose ratios for opioids: a critical review and proposal for long-term dosing. *J Pain Symptom Manage* 2001;2:672–8.
- [8] Portenoy RK, Raffaelli W, Torres LM, Sitte T, Deka AC, et al. Long-term safety, tolerability, and consistency of effect of fentanyl pectin nasal spray for breakthrough cancer pain in opioid-tolerant patients. *J Opioid Manag* 2010;5:319–28.
- [9] McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk RA, Bennett K, Gialeli-Goudas M, Chew PW, et al. Management of opioid side effects in cancer-related and chronic non cancer pain: a systematic review. *J Pain* 2003;4:231–56.
- [10] Société française d'accompagnement et de soins palliatifs. Recommandations pour la prévention et le traitement de la constipation induite par les opioïdes chez le patient relevant de soins palliatifs. *Med Palliat* 2009;55–33.