

Pharmacologie des analgésiques pour la pratique – première partie: paracétamol, AINS et métamizole

Matthias E. Liechti

Abteilung für Klinische Pharmakologie & Toxikologie, Universitätsspital Basel

Quintessence

● Le **paracétamol** est un analgésique efficace et bien toléré contre des douleurs aiguës faibles à modérées. Son efficacité est plutôt **faible contre les douleurs chroniques**, alors que ses effets indésirables sont comparables à ceux des AINS, donc non négligeables. En raison de leur mécanisme d'action en partie semblable, **l'association du paracétamol aux AINS ne présente probablement aucun intérêt**. Le dose unitaire de paracétamol devrait être plutôt 500 que 1000 mg. La dose journalière **ne devrait pas dépasser 2–3 g**.

● Les **AINS** et coxibes ne doivent être utilisés que **le moins longtemps possible** et à **doses faibles**, en raison de leurs risques **gastro-intestinaux et cardiovasculaires**. Chez les patients âgés, d'autres analgésiques sont généralement indiqués, comme paracétamol, métamizole et opioïdes.

● Le **métamizole** est **au moins aussi efficace que les** AINS, mais son profil d'effets indésirables est différent. Il peut provoquer une agranulocytose. Sa morbidité et sa mortalité ne sont pas plus élevées que celles des AINS. Le métamizole est un important complément de la gamme analgésique.

des patients seulement répond à tel ou tel analgésique [10]. Il est donc important de pouvoir disposer de plusieurs médicaments et substances de ces classes [11].

Paracétamol

Efficacité

Le mécanisme d'action du paracétamol n'est pas encore clair à l'heure actuelle. Son effet analgésique peut en partie s'expliquer par une inhibition de la COX-2. Le paracétamol est l'analgésique de première intention contre les douleurs aiguës ou chroniques faibles à modérées. C'est surtout pour **les patients de plus de 75 ans** que le paracétamol est important, vu que **les AINS sont souvent contre-indiqués** [12]. Mais son efficacité en traitement chronique, par ex. douleurs arthrosiques, est très faible [13]. Le Number Needed to Treat (NNT) pour une atténuation de 50% d'une douleur aiguë est de **3,5** (intervalle de confiance 2,7–4,8) pour 500 mg et **3,7** (3,3–4,3) pour 1000 mg de paracétamol. A titre comparatif, le NNT pour **l'ibuprofène est de 2,7** (2,4–3,1) pour 200 mg et de **2,4** (2,3–2,6) pour **400 mg** [14]. Le paracétamol est donc un analgésique moins efficace que les AINS.

Association aux opioïdes:

La courbe dose-effet du paracétamol est plate, comme pour les AINS [14, 15]. Ce qui signifie qu'une augmentation de la dose de 500 à 1000 mg n'en améliore que **très peu l'efficacité analgésique aiguë** [14]. 9 patients de plus devraient être traités par la double dose pour qu'un seul obtienne une atténuation de sa douleur [14]. **La courbe dose-effet des opioïdes par contre est plus pentue**. Il ne faudrait doubler la dose de morphine que chez 3 patients (10 à 20 mg intramusculaire) pour obtenir une atténuation supplémentaire de leurs douleurs [16]. **L'association d'un opioïde au paracétamol augmente l'efficacité nettement plus que paracétamol ou opioïde seul** [17, 18]. A analgésie égale, le paracétamol diminue le besoin d'opioïdes [19]. **Il est souvent plus judicieux d'associer 500 mg de paracétamol à un opioïde que d'augmenter la dose de l'un ou de l'autre**.

Effets indésirables

A dose thérapeutique, le paracétamol est un analgésique n'ayant que peu d'effets indésirables.

Hépatotoxicité:

L'effet indésirable le plus important du paracétamol est sa toxicité hépatique après surdosage [20]. **Mais déjà à des doses dans leurs normes supérieures, soit 4 mg/**

Introduction

Cet article est un complément, focalisé sur la pharmacologie, aux différentes revues et recommandations publiées en Suisse concernant les analgésiques [1–9]. Il en présente les caractéristiques clinico-pharmacologiques les plus importantes pour la pratique, de même que l'efficacité, les effets indésirables, les interactions médicamenteuses et l'emploi chez les personnes âgées, avec polypharmacologie et insuffisance rénale. Ces informations pharmacologiques expliquent surtout les avantages et inconvénients de différentes classes de médicaments et substances, avec pour but un traitement des douleurs amélioré et individualisé.

La gamme des analgésiques comprend le paracétamol, les analgésiques non stéroïdiens (AINS et coxibes), le métamizole et les opioïdes (opiacés naturels et opioïdes synthétiques). Les opioïdes peuvent être associés aux non-opioïdes. A cela viennent s'ajouter des médicaments adjuvants ou «coanalgésiques» (en général antidépresseurs ou antiépileptiques), qui seront discutés ailleurs [5]. En Suisse, le paracétamol et les AINS sont les analgésiques les plus utilisés. Le métamizole et les opioïdes le sont moins souvent, mais leurs prescriptions ont fortement augmenté entre 2000 et 2010 [1]. **Une partie**



Matthias E. Liechti

Conflits d'intérêts: l'auteur déclare des soutiens financiers par les maisons suivantes, mais sans aucune relation avec cet article: Astra Zeneca, Grünenthal, Lundbeck, Mundipharma, Novartis, Nycomed, Pfizer, Robapharm, Roche, Sandoz, Sanofi Aventis.

jour, il se produit souvent une ascension des enzymes hépatiques [21]. Les patients à risque d'hépatopathie sont ceux souffrant de malnutrition [22] et les alcooliques avec ou sans cirrhose [23]. En cas de suspicion de surdosage de paracétamol, administrer immédiatement de la N-acétylcystéine [20].

Effets semblables à ceux des AINS:

Le paracétamol inhibe la cyclo-oxygénase (COX) de type 2, et la COX-1 également, mais à haute dose [24, 25]. Il a donc les mêmes effets indésirables que les AINS (inhibiteurs des COX-1 et -2) [26]. Des doses de paracétamol de plus de 2–3 g par jour, ou son association à un AINS, augmentent le risque de complications ulcéreuses gastro-intestinales [27–29]. Tout comme les AINS, le paracétamol peut faire monter la tension artérielle [30] et accroître ainsi le risque d'hypertension [31]. Il diminue de même légèrement l'effet d'un traitement antihypertenseur [32]. La consommation quotidienne de paracétamol augmente le risque d'infarctus du myocarde, comme pour les AINS [33]. Des doses journalières de plus de 2 g sont associées à un risque accru d'insuffisance cardiaque [34]. Ces données sur la toxicité clinique du paracétamol se basent il est vrai pour la plupart sur des études épidémiologiques, mais il semble indiqué de ne pas doser le paracétamol trop fort.

AINS et coxibes

Les AINS (inhibiteurs des COX-1 et -2) et coxibes (inhibiteurs sélectifs de la COX-2) déploient leur effet analgésique et anti-inflammatoire par inhibition de la COX-2. Ce sont des analgésiques de moyenne puissance et efficaces. Leur effet analgésique est plus marqué que celui du paracétamol [35, 36]. Mais en raison de leurs nombreux effets indésirables, ces médicaments ne doivent être utilisés qu'à faible dose et à court terme seulement. Les AINS et coxibes ne sont généralement pas recommandés chez les patients de plus de 75 ans souffrant de douleurs chroniques [12].

Effets indésirables

Toxicité gastro-intestinale:

30% env. des patients sous AINS souffrent de dyspepsie, et 10–20% ont des ulcères gastro-intestinaux [37]. Les graves complications ulcéreuses, telles qu'hémorragies ou perforations, se manifestent chez env. 1% des personnes traitées et par an. Avec les AINS (ibuprofène, naproxène), l'incidence annuelle de graves complications ulcéreuses est plus élevée de 0,6–1,5%, et de 0,2–0,4% pour les coxibes (célécoxibe, étoricoxibe) [38]. Les coxibes ont une meilleure tolérance gastro-intestinale que les AINS, non sélectifs [39, 40]. Mais un traitement parallèle par Aspirine Cardio® supprime cet avantage [39]. Les problèmes gastro-intestinaux des AINS peuvent être réduits de moitié par un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) et revenir au niveau des coxibes [41]. S'il y a 1–2 facteurs de risque de toxicité gastro-intestinale, les AINS doivent être associés à un IPP (tab. 1). Ces facteurs de risque sont une anamnèse d'ulcère positive, de graves maladies systémiques, âge de plus de 60 ans, haute dose d'AINS et comédication par stéroïdes, inhibiteurs de l'adhésivité plaquettaire ou anticoagulants oraux [37, 41–43]. Avec plus de 2 facteurs de risque, il est également possible d'envisager de donner un coxibe (célécoxibe ou étoricoxibe) en association à un IPP. L'association AINS et anticoagulation orale est déconseillée à cause des complications hémorragiques fortement accentuées [41, 44–47].

Toxicité cardiovasculaire:

Alors que les effets indésirables gastro-intestinaux des AINS sont bien connus, leur toxicité cardiovasculaire est encore trop peu étudiée. En principe, les AINS ont la même morbidité et mortalité cardiovasculaires que le rofécoxibe, retiré du marché en 2004 en raison de ses effets indésirables cardiovasculaires [48]. En 2004 en Suisse, les patients traités par rofécoxibe ou un autre coxibe ont passé pour la plupart à l'ibuprofène ou au diclofénac [1], ce qui n'a certainement pas abaissé les risques cardiovasculaires. Comme plusieurs grandes méta-analyses d'études contrôlées le montrent, les coxibes et tous les AINS, sauf le naproxène, ont augmenté l'incidence de l'infarctus du myocarde [38, 48, 49]. Les coxibes ou le diclofénac provoquent 3 accidents vasculaires de plus que le placebo pour 1000 patients par an, dont certains sont mortels [38]. Pour les patients à haut risque d'accidents cardiovasculaires (2% par an), ils provoquent 8 accidents et 2–3 décès de plus que le placebo [38]. Le naproxène n'augmente pas le risque cardiovasculaire [38, 48, 49], car il inhibe plus longtemps la COX-1 et a, tout comme l'Aspirine®, un effet antithrombotique [50]. Pour les patients à haut risque cardiaque, l'association naproxène plus Aspirine® plus IPP est recommandée [41, 51] (tab. 1). Avec ses problèmes cardiovasculaires moins nombreux, le naproxène devrait vraiment remplacer les autres AINS [52]. Ce qui n'est pas encore le cas en Suisse [1].

Interaction entre AINS et Aspirine Cardio®:

Certains AINS (naproxène, ibuprofène, célécoxibe, etc.) peuvent inhiber l'effet de l'Aspirine® sur les plaquettes

Tableau 1

Prescription d'AINS en fonction du risque gastro-intestinal (GI) et cardiovasculaire (CV).

	Risque GI faible (aucun facteur de risque ¹)	Risque GI modéré (1–2 facteurs de risque)	Risque GI élevé (>2 facteurs de risque)
Risque CV faible	AINS	Coxibe/AINS + IPP	Coxibe + IPP
Risque CV élevé	Naproxène ² + IPP + AAS	Naproxène + IPP + AAS	Pas d'AINS

AINS = anti-inflammatoire non stéroïdien; AAS = Aspirine Cardio; IPP = inhibiteur de la pompe à protons

¹ Facteurs de risque: anamnèse d'ulcères, âge >60 ans, haute dose d'AINS stéroïdes, anticoagulation, ISSR, infection à H. pylori, maladies systémiques (diabète, arthrite rhumatoïde).

² Prise de naproxène au moins 2 h après celle d'AAS.
Adapté d'après Vonkeman et al. 2008 et Chan 2005.

[53, 54], s'ils sont pris en même temps qu'elle. L'ibuprofène par ex, pris avant ou avec l'Aspirine®, occupe le site de liaison de la COX-1 et diminue de ce fait l'inhibition de l'adhésivité plaquettaire par l'Aspirine® [53, 55]. Il a ensuite été associé à un moins bon effet cardioprotecteur de l'Aspirine® [56]. Le naproxène et l'ibuprofène doivent donc être pris non pas avec, mais au moins 2 heures après l'Aspirine® [41]. Le diclofénac n'interagit pas avec l'Aspirine® [57], mais il a une toxicité cardiovasculaire plus élevée et ne doit donc pas être utilisé en même temps que l'Aspirine Cardio®.

Effet hypertenseur:

Les AINS et coxibes **font monter la tension artérielle** de 2–5 mm Hg et atténuent l'effet d'un traitement anti-hypertenseur [58, 59]. Il s'agit donc de contrôler la tension artérielle des patients hypertendus sous traitement par AINS [12].

Insuffisance rénale et cardiaque:

Chez les patients en insuffisance rénale, cardiaque ou en manque de volume, la fonction rénale est entretenue par les prostaglandines, produites sous l'effet des COX-1 et -2 [60]. Les AINS, mais aussi les coxibes, font ainsi diminuer la fonction rénale par inhibition de la COX-2 en augmentant la rétention de sel et d'eau [61–63]. Si la filtration glomérulaire calculée (GFR) est en dessous de 60 ml/min, les AINS doivent être oubliés. Des études épidémiologiques montrent en outre que le risque d'insuffisance cardiaque est augmenté chez les patients âgés sous AINS ou coxibes [34, 64–68]. Dans une méta-analyse d'études contrôlées contre placebo, les AINS ont doublé le risque d'hospitalisation en raison d'une insuffisance cardiaque [38]. Les AINS sont contre-indiqués chez les patients ayant une insuffisance cardiaque déjà connue, car ils peuvent provoquer une décompensation [67, 68] et augmenter drastiquement leur mortalité cardiaque [51]. D'autres importants effets indésirables des AINS sont graves réactions cutanées, hépatopathie et dyscrasies sanguines [69].

Métamizole

Le mode d'action du métamizole (novaminesulfone, dipyrone) n'est pas connu. C'est un analgésique puissant et un antipyrétique sans effet anti-inflammatoire. Il est **aussi efficace que les AINS** [70, 71] ou les opioïdes faibles [72] contre les douleurs aiguës. Le métamizole a aussi un effet spasmolytique sur la musculature lisse [73] et s'utilise donc **en cas de coliques** [72, 74].

Effets indésirables

Contrairement aux AINS, le métamizole **n'est pas associé à un risque significatif d'hémorragies intestinales** [75]. Mais des lésions de la muqueuse gastro-intestinale ont été démontrées à hautes doses [76], avec un risque d'hémorragies légèrement accru [77]. Il n'y a aucun argument en faveur de problèmes cardiovasculaires. Le métamizole n'a pratiquement **aucune influence sur la fonction rénale**, contrairement aux AINS. Mais comme

ces derniers, il peut rarement déclencher une néphrite interstitielle [78].

Agranulocytose:

La complication la plus importante et redoutée d'un traitement de métamizole est l'agranulocytose. Les patients doivent être informés d'arrêter ce médicament en cas de fièvre et d'inflammation, et de consulter un médecin. Le métamizole est l'un des médicaments déclenchant le plus fréquemment une agranulocytose [79, 80]. L'estimation de l'incidence de cette complication est déterminante pour l'utilisation à bon escient du métamizole en analgésie. Les positions critiques sont fréquentes en raison de données insuffisantes [1]. Le fait est qu'entre 2000 et 2010 en Suisse, les prescriptions de métamizole ont été multipliées par 8, soit nettement plus que tous les autres analgésiques [1]. Il semble donc y avoir un véritable besoin de cet analgésique. A cette même période, le rofécoxibe a été retiré du marché et les AINS ont été de plus en plus critiqués dans la littérature scientifique. Vu le manque d'alternatives, il est important de bien peser les effets indésirables du métamizole par rapport à n'importe quel autre analgésique. Les chiffres de l'incidence de l'agranulocytose sont extrêmement variables. **Il va de 1:1439 à moins de 1:1 million de traitements** [80–83]. Dans une étude suédoise, sa létalité a été très élevée entre 1966 et 1972, avec 29%, mais **plus aucun patient n'est décédé entre 1973 et 1999** [81]. Ce qui fut attribué à l'existence d'antibiotiques à large spectre et de facteurs stimulant les cellules sanguines, sans oublier la connaissance de cet effet indésirable [81]. **L'incidence estimée de l'agranulocytose a été plus faible avec une durée de traitement de moins de 12 jours (1:5230) qu'avec une durée de plus de 13 jours (1:810)** [81]. Une nouvelle étude montre cependant qu'env. 50% des agranulocytoses sont apparues dans la **semaine suivant la mise en route du traitement par métamizole** [84]. D'autre part, 92–98% des cas se sont **déclarés au cours des 2 premiers mois** [81, 84]. **Les patients traités pendant plusieurs mois courent probablement un moindre risque**, pour autant qu'ils n'aient pas eu de problèmes sanguins au début de leur traitement. **Ce qui fait que le métamizole pourrait être indiqué chez les patients âgés souffrant de violentes douleurs chroniques, vu que les AINS sont contre-indiqués et les opioïdes souvent mal tolérés.** Les autres analgésiques enfin, comme le **diclofénac** ou l'indométacine, peuvent déclencher une **agranulocytose** ou **une anémie aplastique** [79, 80]. La létalité de l'agranulocytose est actuellement estimée à 5–7% [79, 85]. Avec une incidence de l'agranulocytose estimée très élevée à 1:810 [81, 86], une mortalité de 7% donnerait env. 2 décès pour 1000 traitements de métamizole et par an. Avec une incidence estimée plus faible, soit 3,3 cas d'agranulocytose par million pour un traitement de métamizole de 14 jours [80], la mortalité annuelle serait d'env. 0,09:1000. En prenant de nouveaux chiffres d'incidence [82–84], la mortalité est également inférieure à 0,01:1000 traitements par an. Si le traitement dure plus de 14 jours, l'incidence diminue. Donc le risque de mourir d'une agranulocytose induite par le métamizole est plus faible que le risque de mort cardiovasculaire induite par un

AINS. Dans cette comparaison, la morbidité des accidents cardiaques non fatals et la toxicité gastro-intestinale des AINS n'ont pas été considérées. En Suisse, au cours des 21 dernières années (1991–2012), 7 décès ont été déclarés par agranulocytose en relation avec le métamizole, avec un peu plus de cas dans les dernières années [84]. A part les dyscrasies sanguines, l'administration parentérale de métamizole peut provoquer de graves réactions anaphylactiques/hypotensives [69]. De graves réactions cutanées sont d'autres effets indésirables du métamizole [69].

Remerciements

Je remercie le PD Dr Andreas Zeller, Institut für Hausarztmedizin Bâle, d'avoir bien voulu parcourir le manuscrit.

Correspondance:

Prof. Matthias E. Liechti
Abteilung für Klinische Pharmakologie & Toxikologie
Departement Innere Medizin
Universitätsspital Basel
CH-4031 Basel
[matthias.liechti\[at\]usb.ch](mailto:matthias.liechti[at]usb.ch)

Références

Vous trouverez la liste complète et numérotée des références sous www.medicalforum.ch.