

Gestion de l'antalgie dans le contexte de la pandémie COVID-19 : évaluation pharmacologique

A retenir :

- Malgré le contexte de pandémie à SARS-CoV-2 et les incertitudes entourant le risque d'aggravation de l'infection en cas de prise de certains traitements dont les AINS, il est important de maintenir une antalgie adéquate des douleurs modérées à sévères chez les patients souffrant de douleurs subaiguës à chroniques.
- Recommandations :
 - o AINS :
 - Chez les patients non-infectés par le SARS-CoV-2 traités au long cours par AINS pour des douleurs pour lesquelles ils constituent une indication de première intention, le traitement peut être poursuivi.
 - Chez les patients non-infectés par le SARS-CoV-2 présentant des douleurs aiguës pour lesquelles les AINS constituent un traitement de première intention, des AINS peuvent être introduits pour une prise en charge de courte durée en sélectionnant des AINS de courte demi-vie (par ex ibuprofène ou diclofénac)
 - En cas de maladie COVID-19 suspecte ou confirmée, il conviendra par principe de précaution, d'éviter la prise d'AINS durant la durée de l'infection ou stopper les AINS en cours dans la mesure du possible. Dans ces cas, les AINS prescrits pour des douleurs nociceptives faibles à modérées ou un état fébrile pourraient être remplacés par du paracétamol (maximum 4 gr/j) ou par un opioïde en cas de contrôle insuffisant des douleurs modérées à sévères sous paracétamol ou de douleurs sévères.
 - o Opioides :
 - En cas de prescription d'opioïdes, il est essentiel de définir un objectif thérapeutique réaliste avec le patient, de réévaluer de manière régulière le traitement et d'arrêter progressivement les opioïdes lorsque ils ne sont plus nécessaires ou en cas d'inefficacité. Si l'examen clinique n'est pas indispensable et si le confinement est recommandé afin de limiter une exposition potentielle au SARS-CoV-2, le suivi ambulatoire peut notamment se faire par télémedecine afin d'ajuster le traitement, éviter une prescription inutilement prolongée des opioïdes et limiter le risque de mésusage.
 - Chez les patients hospitalisés infectés par le SARS-CoV-2 (maladie COVID-19), la morphine, l'hydromorphone ou la buprénorphine devraient être privilégiées lorsqu'une analgésie par opioïde est nécessaire afin de limiter le risque d'interaction si les patients devaient être amenés à être traités par des antirétroviraux comme le lopinavir/ritonavir (Kaletra®) notamment.
 - o Paracétamol :
 - En cas de prescription de paracétamol, la dose journalière maximale doit être limitée à 4 grammes /jour, et en présence de facteurs de risque (malnutrition, jeûne prolongé, éthylisme chronique, prise d'inducteurs des cytochromes P450, hépatopathies aiguës ou chroniques), la dose recommandée ne devrait pas excéder 2 grammes/jour afin de réduire le risque d'hépatotoxicité. Il convient d'être particulièrement attentif aux traitements combinés contenant du paracétamol.

Contexte général

Dans la mesure où les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pourraient être associés à une aggravation des symptômes lors de virose ou d'infection bactérienne, et bien qu'aucun lien de causalité n'ait été formellement établi à ce jour, il est recommandé d'appliquer un principe de précautions concernant l'usage des AINS dans le contexte de la pandémie à SARS-CoV-2 (maladie COVID-19) (cf recommandations HUG « AINS et COVID-19 »).

Concrètement, il est recommandé d'éviter la prise d'AINS en automédication en présence de fièvre et d'un état grippal au profit d'un usage de paracétamol en cas de nécessité (fièvre mal tolérée) et de revoir au cas par cas la prescription d'AINS au long cours pour une maladie chronique. La question se pose ainsi de l'adaptation du traitement antalgique chez les patients souffrant de douleurs aiguës ou chroniques et pour lesquelles un traitement d'AINS serait indiqué en première intention, par exemple en cas de douleurs dans un contexte de maladie inflammatoire aigüe ou chronique (poussées d'arthrose, arthrites microcristallines, arthrites rhumatismales inflammatoires (rhumatoïdes, spondylarthrite), de formes rhumatismales extra-articulaires (myalgies, périarthrite, périarthropathie huméroscapulaire, bursites, tendinites, ténosynovites...), de douleurs liées à un trauma telles qu'entorses et claquages musculaires, certaines douleurs postopératoires (à l'exception après opération de pontage aorto-coronarien), des dysménorrhées, des odontalgies et douleurs après interventions dentaires, des migraines et comme adjuvant dans le traitement des infections à composante inflammatoire marquée ou accompagnées de fièvre (1).

Un groupe d'experts internationaux nord-américains et européens (3) souligne toutefois le risque d'une prise en charge insuffisante des patients souffrant de douleurs chroniques durant la pandémie de COVID-19 en raison de la réaffectation des ressources de santé et de la fermeture de nombreuses structures de consultations ambulatoires. Dans ce contexte, ces experts proposent en priorité d'assurer la continuité des soins et de la prescription des médicaments contre la douleur par exemple par le biais de la télémedecine, de maintenir l'approche de gestion biopsychosociale des douleurs et de modifier les thérapies en cours si nécessaire.

Usage des AINS :

Se référer aux recommandations HUG : « AINS et COVID-19 ».

Usage du paracétamol :

Le paracétamol peut être donné comme traitement de première intention contre les douleurs d'intensité faible à modérée (maux de tête, maux de dents, douleurs articulaires et ligamentaires, douleurs dorsales, douleurs pendant la menstruation, douleurs après blessures, douleurs lors de refroidissements). Il possède des propriétés antipyrétiques (1) et pourrait ainsi constituer une thérapie de remplacement des AINS chez les patients infectés par le SARS-CoV-2 en cas de douleurs faibles à modérées ou d'un état fébrile. Le principal risque de toxicité lié à la prise de paracétamol est hépatique et est dose-dépendant. Le paracétamol est la cause la plus fréquente d'insuffisance hépatocellulaire aiguë dans les pays développés et il convient de noter que près de la moitié des surdosages en paracétamol sont non intentionnels (4). Le potentiel d'hépatotoxicité du paracétamol varie d'un individu à l'autre, est liée à son métabolite toxique et dépend de la présence de facteurs de risque tels que malnutrition, jeûne prolongé (détoxification par glutathion dont les stocks s'épuisent après 48h de jeûne), éthylisme chronique, prise d'inducteurs des cytochromes P450 et présence d'hépatopathies aiguës ou chroniques. En effet, une hépatotoxicité sévère peut survenir dans ces cas même à dose thérapeutique (<4g/jour). Chez un patient avec facteurs risques, la dose journalière recommandée de 4 g/jour s'abaisse et ne devrait alors pas excéder 2 g/jour (5,6).

Usage des opioïdes :

En présence de comorbidités et d'un risque accru d'effets indésirables, la balance risque-bénéfice des antalgiques de pallier I peut se retrouver modifiée et leur indication restreinte. Ainsi, il arrive que les

opioïdes, dont l'usage est normalement réservé à des douleurs modérées à sévères aiguës ou après l'échec des autres traitements à disposition, deviennent parfois une des seules options thérapeutiques médicamenteuse antalgique.

Toutefois, l'usage de cette classe médicamenteuse n'est pas dépourvu de risque, en particulier parmi les populations vulnérables souffrant de douleurs chroniques, par exemple les personnes âgées, en raison des modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques liées à l'âge. Les effets indésirables les plus fréquents liés à l'usage des opioïdes sont : constipation, nausées, vomissements, somnolence, vertiges, dépression respiratoire, chutes, hallucinations, état confusionnel, rétention urinaire (7,8). Il existe par ailleurs un risque de dépendance et de mésusage qui devient un problème de santé publique aux USA et dans plusieurs pays d'Europe.

Afin de limiter l'apparition d'effets indésirables liés aux opioïdes, il convient de réserver leur utilisation aux cas où les douleurs sont nociceptives modérées à sévères et impactent de manière significative la qualité de vie et la mobilité des patients (7). Il convient d'éviter leur usage dans les douleurs lorsque la composante fonctionnelle prédomine ou en l'absence de substrat somatique bien documenté (fibromyalgie, troubles somatoformes, certains types de céphalées) où l'intensité des douleurs peut largement dépasser 5/10 sur une EVA mais où la balance risque/bénéfice est fréquemment en défaveur des opioïdes. Il en va de même des douleurs neuropathiques où les opioïdes ne se discutent qu'après échec des traitements de premières lignes que sont les antidépresseurs et les antiépileptiques

La forme per os doit toujours être privilégiée ainsi qu'une prescription de la dose minimale efficace. Il est par ailleurs essentiel de définir avec le patient un objectif thérapeutique réaliste à l'introduction du traitement, tel qu'une réduction de la douleur de 30 à 50% ou une amélioration de la qualité de vie et de l'état fonctionnel. En cas de non atteinte de ces objectifs après 4 semaines au plus, l'opioïde devra être arrêté de manière progressive (diminution de 25-50% par semaine jusqu'à l'arrêt). En cas de poursuite de la thérapie, une nouvelle évaluation du traitement est nécessaire au plus tard après 6 mois avec diminution de la dose ou arrêt du traitement à envisager (7,8).

Dans le contexte de l'infection à SARS-CoV-2, les patients infectés peuvent être amenés à recevoir un traitement antiviral par lopinavir/ritonavir (Kaletra®), qui est à risque de causer des interactions médicamenteuses notamment avec les antalgiques. En effet, le ritonavir peut avoir un impact imprévisible (baisse de l'efficacité ou augmentation de la toxicité) sur les effets des opioïdes (inhibition des CYP2D6 et 3A), notamment de la codéine, du tramadol et de l'oxycodone. Par ailleurs, la co-administration de lopinavir/ritonavir et de fentanyl requiert une prudence particulière (doublement de la demi-vie et de l'exposition). Il est ainsi recommandé de privilégier la morphine, l'hydromorphone ou la buprénorphine lorsqu'une analgésie par opioïde est nécessaire dans ces situations et de surveiller de manière rapprochée l'apparition d'effets indésirables du système nerveux central, le ritonavir pouvant aussi théoriquement renforcer les effets centraux de tous les opioïdes par inhibition de la P-glycoprotéine (cf. recommandations HUG : « Interactions Kaletra® : quel opioïde choisir ? »).

Références :

1. Information sur le médicament [Internet]. [cité 8 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.swissmedinfo.ch/>
2. Sytsma TT, Greenlund LK, Greenlund LS. Joint Corticosteroid Injection Associated With Increased Influenza Risk. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. juin 2018;2(2):194-8.
3. Shanthanna H, Strand NH, Provenzano DA, Lobo CA, Eldabe S, Bhatia A, et al. Caring for patients with pain during the COVID-19 pandemic: Consensus recommendations from an international expert panel. *Anaesthesia*. 7 avr 2020;

4. Leise MD, Poterucha JJ, Talwalkar JA. Drug-induced liver injury. *Mayo Clin Proc.* janv 2014;89(1):95-106.
5. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, Larrey D, Molokhia M, Takikawa H, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther.* juin 2011;89(6):806-15.
6. Netgen. Paracétamol : toxicité hépatique aux doses thérapeutiques et populations à risque [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cité 8 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2007/RMS-129/32629>
7. Schüning J, Maier C, Schwarzer A. [Pain treatment with opioids for non-cancer pain by the family physician]. *MMW Fortschr Med.* nov 2017;159(Suppl 3):52-61.
8. Schuler M, Griebinger N. [Opioids for noncancer pain in the elderly]. *Schmerz Berl Ger.* août 2015;29(4):380-401.