

# Traitement médicamenteux de la douleur en Suisse, ou quand l'émotion l'emporte sur la raison

Rev Med Suisse 2013; 9: 1846-53

**R. Theiler  
J. Dudler**

**Pr Robert Theiler**  
Clinique rhumatologique  
Hôpital Triemli  
Birmensdorferstrasse 497  
8063 Zurich  
robert.theiler@triemli.zuerich.ch

**Dr Jean Dudler**  
Clinique de rhumatologie et Service  
de médecine physique et rééducation  
HFR Fribourg – Hôpital cantonal  
1708 Fribourg  
jean.dudler@h-fr.ch

## Drug therapy of pain: reason overwhelmed by emotion?

Successful pain management represents a daily medical challenge for in- and outpatients. The analysis of Swiss drug unit sales data between year 2000 and 2010 of an array of selected analgesic drugs (non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), paracetamol, metamizole, and opioids) identified current trends. While the overall number of treatment-days with analgesics has markedly and steadily increased and opioid usage may be considered as consistent with recently widened indications to non-tumor pain, the use of NSAIDs (whether COX-2-selective or not) entered stagnation and usage of the least well documented substances (paracetamol and metamizole) has more than decupled. These observations are put into perspective with the findings of a brief literature review aimed at summarizing the latest research developments in the field of analgesic drug therapy.

La prise en charge de la douleur est un défi médical quotidien. L'analyse des ventes en Suisse, de 2000 à 2010, d'antalgiques fréquemment prescrits (AINS, paracétamol, métamizole et opioïdes) permet de caractériser les tendances actuelles. Si le nombre de journées de traitement par antalgiques est en forte augmentation et que l'emploi des opioïdes peut être considéré en rapport avec l'extension de leurs indications dans le traitement de la douleur, l'utilisation des anti-inflammatoires (COX-2 sélectifs ou non) stagne, alors que celle des substances les moins bien documentées (paracétamol et métamizole) a plus que décuplé. Ces observations sont mises en perspective avec une brève revue de la littérature qui fait le point sur les derniers développements en matière de recherche dans le domaine du traitement médicamenteux de la douleur.

## INTRODUCTION

Un contrôle de la douleur, avec pour objectif d'offrir au patient une vie sans douleur, reste l'un des grands défis de la médecine moderne. Une enquête téléphonique de grande envergure, conduite en 2003 auprès de plus de 40 000 personnes dans seize pays européens, dont la Suisse, a montré qu'un adulte sur cinq souffrait de douleurs chroniques ayant des répercussions considérables sur ses activités quotidiennes, sa capacité de travail et sa qualité de vie.<sup>1</sup> Dans cette étude, les caractéristiques cliniques des patients souffrant de douleurs chroniques en Suisse étaient largement comparables à celles des autres patients européens en ce qui concerne l'âge moyen (50 ans), le sexe (55% de femmes), les causes (traumatisme, arthrose), les journées de travail perdues (sept jours lors des six derniers mois) et le recours à un médecin spécialiste de la douleur (26%). Toutefois, la Suisse fait partie des pays où les patients sont les moins satisfaits en termes d'efficacité des traitements antalgiques prescrits et du niveau de contrôle de la douleur atteint grâce à ces traitements. En effet, 77% des patients suisses considéraient que le niveau de contrôle de la douleur obtenu avec les antalgiques prescrits n'était pas satisfaisant, contre 30% des patients en Suède par exemple.<sup>1</sup> Il est par conséquent légitime de se poser la question si le traitement de la douleur, tel que nous le pratiquons en Suisse, est approprié.

Le 30 septembre 2004, le rofécoxibe (Vioxx, Merck), un inhibiteur sélectif de la cyclo-oxygénase (COX)-2, indiqué pour le traitement des douleurs inflammatoires a été retiré du marché mondial, suivi de près par deux autres coxibes: le valdécoxibe et le parécoxibe. En l'espace de quelques semaines, une alternative thérapeutique antalgique a dû être trouvée pour un nombre considérable de patients en Suisse et de par le monde.

C'est dans ce contexte de contrôle peu satisfaisant de la douleur et de modifications du traitement antalgique, imposé par les circonstances, que nous avons souhaité documenter l'évolution des prescriptions des différents antalgiques disponibles en Suisse entre les années 2000 et 2010 et mettre ces résultats en perspective à l'aide des connaissances scientifiques actuelles.

## MÉTHODE

Le nombre d'emballages d'antalgiques vendus en Suisse chaque année entre 2000 et 2010 a été extrait de la banque de données des ventes de médicaments, gérée par la firme IHA-IMS Health sàrl (Hergiswil, Suisse). Seuls les antalgiques et anti-inflammatoires mentionnés dans le **tableau 1** ont été retenus pour cette recherche, notamment en raison de leur fréquence d'utilisation. L'ensemble des canaux de distribution (pharmacies, médecins dispensants, hôpitaux), ainsi que toutes les tailles d'emballage et tous les dosages disponibles pour ces substances (marques originales et, le cas échéant, génériques), et finalement toutes les formes disponibles avec (Rx) ou sans ordonnance (OTC) répertoriées dans les classes ATC N2A0 (antalgiques narcotiques), N2B1 (antalgiques non narcotiques, Rx), N2B2 (antalgiques non narcotiques, OTC), M1A1 (anti-inflammatoires non stéroïdiens – AINS) et M1A3 (coxibes), ont été pris en considération. La société IHA-IMS pratique annuellement des enquêtes auprès des médecins, destinées entre autres à connaître les doses moyennes prescrites par patient pour chacun des médicaments. Dès lors, en divisant le nombre d'unités vendues par la dose moyenne prescrite par patient, une estimation du nombre de journées de traitement prescrites en Suisse devient possible pour chaque substance. Cette méthode a le mérite de préserver la comparabilité entre les années et d'être indépendante du prix des médicaments qui a considérablement fluctué, notamment en raison de la mise sur le marché de nombreux génériques

au cours de la période d'observation. Cette méthode corrige également pour les différentes tailles d'emballage et les divers dosages qui peuvent exister pour une même substance. Même si elle ne prend pas en compte la durée du traitement et ne reflète donc qu'indirectement le nombre réel de patients sous traitement au cours d'une année, elle est aujourd'hui considérée comme la meilleure approximation de l'évolution temporelle du marché du médicament. C'est à ce titre qu'elle a été proposée comme une méthode de référence par l'agence allemande de contrôle des médicaments.<sup>2</sup>

## RÉSULTATS

Le nombre de journées de traitement pour les substances retenues est passé de 143 millions en l'an 2000 à 248 millions en l'an 2010, correspondant à une augmentation de 73% sur dix ans (**figure 1**). Cette forte croissance a bénéficié à l'ensemble des classes thérapeutiques, à l'exception des coxibes qui se sont effondrés (-72%) après le retrait du marché de leurs principaux représentants, la mise sur le marché de l'étoricoxibe en 2009 n'ayant eu que peu d'influence sur les chiffres analysés (**figure 2**). Alors que les AINS non spécifiques ont augmenté de 74% en dix ans, parallèlement à l'ensemble des substances retenues, préservant donc une part de marché stable, le nombre de journées de traitement a plus que doublé (+123%) pour le paracétamol, presque quadruplé (+285%) pour les opioïdes majeurs et a été multiplié par huit (+692%) pour le métamizole (**figures 2 et 3**). Ainsi, en 2010, les AINS non sélectifs, qui restent les substances les plus employées en termes de nombre de journées de traitement, ont été presque

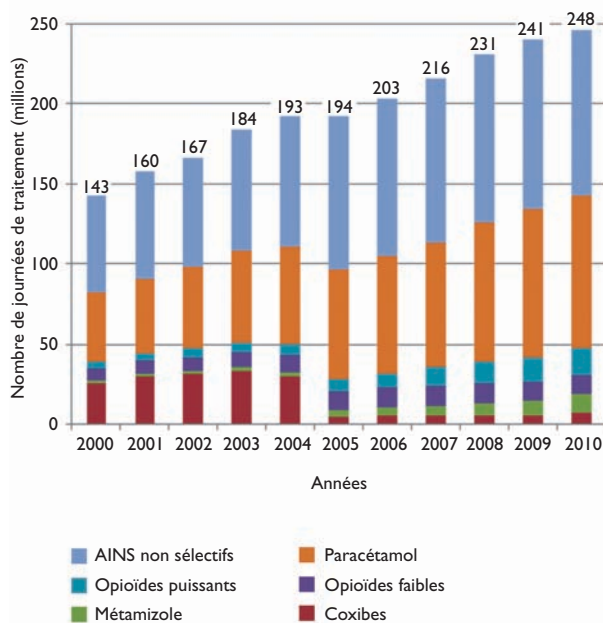
**Tableau 1. Antalgiques et anti-inflammatoires retenus pour l'analyse**

Classes thérapeutiques et substances	Marques (exemples)
<b>AINS non spécifiques (OTC et Rx)</b>	
• Diclofénac	• Voltaren
• Ibuprofène	• Brufen
• Naproxène	• Naproxen
• Acide méfénamique	• Ponstan
• Acémétacine	• Tilur
• Nimésulide	• Aulin
• Etodolac	• Lodine
<b>Coxibes (Rx)</b>	
• Célécoxibe	• Celebrex
• Rofécoxibe	• Vioxx
• Parécocixibe	• Bextra
• Valdécoxibe	• Bextra
• Etoricoxibe	• Arcoxia
<b>Métamizole (Rx)</b>	• Novalgine
<b>Paracétamol (Rx et OTC)</b>	• Dafalgan
<b>Opioïdes majeurs</b>	
• Fentanyl	• Durogesic
• Morphine	• MST continus
• Oxycodone	• Oxycontin/Targin
• Buprénorphine*	• Temgesic
• Tapentadol**	• Palexia
<b>Opioïdes mineurs</b>	
• Tramadol	• Tramal

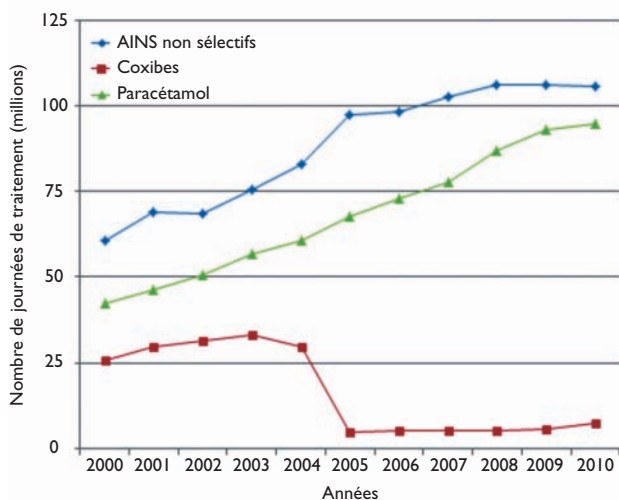
Rx: sur prescription; OTC: Over The Counter (vente libre, sans prescription).

\* Pas de données accessibles.

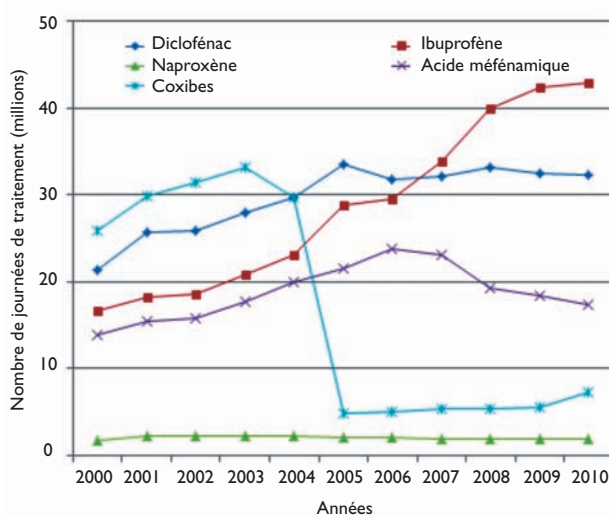
\*\* Non disponible en Suisse au moment de l'analyse.



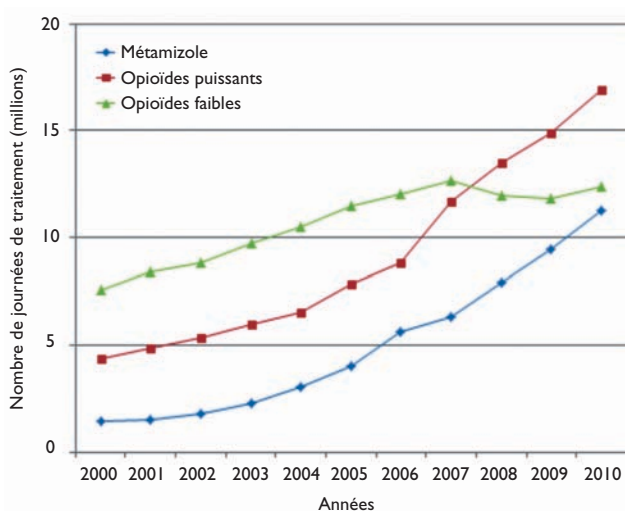
**Figure 1. Evolution des journées de traitement entre 2000 et 2010 avec les substances retenues pour l'analyse groupée par classes thérapeutiques (Voir tableau 1).**



**Figure 2.** Effets du retrait des coxibes fin 2004 sur les journées de traitement avec les AINS non sélectifs retenus pour l'analyse et le paracétamol



**Figure 4.** Evolution des journées de traitement entre 2000 et 2010 pour les AINS non sélectifs les plus prescrits (ibuprofène, diclofénac, acide méfénamique, y compris le naproxène) et les coxibes



**Figure 3.** Evolution des journées de traitement entre 2000 et 2010 pour les opioides puissants (oxycodone, morphine, fentanyl) et faibles (tramadol) retenus pour l'analyse comparés avec le métamizole

rejoins par le paracétamol, alors que les coxibes sont la classe thérapeutique la moins prescrite, loin derrière les opioides et le métamizole.

Parmi les AINS, il est intéressant de constater (figure 4) qu'alors que le nombre de journées de traitement avec le diclofénac et l'ibuprofène a fortement progressé entre 2000 et 2010 (de 21 à 32 millions et de 17 à 43 millions de journées, respectivement), celui-ci a peu changé en ce qui concerne le naproxène et l'acide méfénamique (de 1,7 à 1,9 et de 14 à 17 millions de journées de traitement, respectivement). En 2010, un an après sa mise sur le marché en Suisse, l'inhibiteur sélectif de la COX-2 étoricoxibe a été prescrit pour 1,9 million de journées de traitement, ce qui repré-

sente environ 6% de l'ensemble des journées annuelles de traitement avec un coxibe avant leur retrait du marché.

L'utilisation du paracétamol a quasiment doublé entre 2000 et 2010, passant de 43 à 95 millions de journées de traitement. Cette forte croissance repose essentiellement sur une multiplication par douze des prescriptions médicales de paracétamol, qui sont passées de 5 à 61 millions de journées de traitement, alors que les ventes OTC sans ordonnance n'ont pas progressé, passant de 37 à 34 millions de journées de traitement.

Durant la même période d'observation, les journées de traitement avec les opioides sont passées de 12 à 29 millions, dont 4 et 17 millions de journées pour les opioides majeurs, dont l'utilisation a par conséquent été multipliée par quatre.

En résumé, le retrait des coxibes (rofécoxibe, valdécoxibe et parécoxibe) en Suisse n'a eu aucun effet sur la forte progression des journées de traitement par antalgiques. Après un passage initial aux AINS traditionnels non sélectifs de la COX-2, l'ibuprofène et le diclofénac ayant été les substances de choix au détriment par exemple du naproxène, les journées de traitement avec un AINS se sont stabilisées au cours des trois dernières années. Par contre, les journées de traitement avec du paracétamol prescrit par un médecin ont littéralement explosé. De plus, la stagnation des AINS non sélectifs dans un marché antalgique en forte croissance s'est également accompagnée d'une augmentation importante des journées de traitement avec les opioides et le métamizole.

## DISCUSSION

Les tendances qu'indique cette étude peuvent être considérées comme robustes puisqu'elles reposent sur l'analyse d'une seule et même banque de données avec une méthodologie identique pour toutes les substances, de sorte



que la validité interne des comparaisons peut être considérée comme raisonnablement bonne. Par contre, cette analyse ne permet pas de tirer des conclusions fermes quant au nombre de patients traités étant donné que, par exemple, les coprescriptions entre les différentes substances n'ont pas pu être prises en compte. Quoi qu'il en soit, les résultats de cette analyse nous donnent l'occasion de nous remettre en mémoire les faits scientifiques et réflexions propres à chaque classe thérapeutique qui devraient être présents à l'esprit de chacun lors de toute prescription.

### AINS non sélectifs et coxibes

L'effet antalgique des AINS, qu'ils soient sélectifs ou non, repose sur leur effet anti-inflammatoire. Ce dernier dépend de l'inhibition de l'enzyme COX qui convertit l'acide arachidonique en prostaglandine H<sub>2</sub>, le précurseur de tous les prostanoïdes. L'isoenzyme COX-1 est exprimée de manière constitutive dans la plupart des tissus de l'organisme et joue un rôle important dans la protection des muqueuses, la fonction rénale et l'agrégation plaquettaire. La production de l'isoenzyme COX-2 est principalement induite dans les tissus inflammatoires, de sorte que c'est principalement le surplus de prostaglandines synthétisées en présence de COX-2 en situation inflammatoire qui est responsable de l'augmentation globale du taux de prostaglandines et de l'entretien de la réponse inflammatoire. Les coxibes sont des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 développés dans la perspective de bénéficier de l'effet anti-inflammatoire des AINS traditionnels, médié par la COX-2, sans exposer le patient à un risque de complications gastro-intestinales en rapport avec l'inhibition des effets muco-protecteurs de la COX-1. Les études cliniques randomisées, contrôlées ont montré que tel était effectivement le cas.<sup>3-6</sup> Toutefois, dans l'une de ces études menées avec le rofécoxibe chez des patients arthrosiques ou présentant une polyarthrite rhumatoïde, l'étude VIGOR, l'incidence des infarctus du myocarde était supérieure dans le groupe traité avec du rofécoxibe fortement dosé (50 mg/jour) que dans le groupe contrôle traité avec du naproxène (500 mg 2x/jour).<sup>3</sup> Étant donné que cette étude ne comportait pas de groupe placebo, deux hypothèses non mutuellement exclusives furent émises: effet cardio-protecteur du naproxène et/ou effet prothrombotique du rofécoxibe.<sup>7</sup> Encore à l'heure actuelle, on part du principe que le naproxène aurait des effets de type aspirine, de sorte que cette substance reste l'AINS recommandé dans les directives internationales chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires.<sup>8</sup> A noter toutefois que ces effets de type aspirine ne devraient pas nous faire oublier le potentiel d'interaction médicamenteuse du naproxène avec l'aspirine faiblement dosée (voir commentaire plus bas et [tableau 2](#)). Alors que le naproxène a des effets de type aspirine,<sup>9</sup> il inhibe l'effet antiagrégant plaquettaire de l'aspirine faiblement dosée si celle-ci est administrée conjointement avec cet AINS.<sup>10</sup>

Le programme MEDAL de développement clinique de l'étoricoxibe, l'inhibiteur de la COX-2 le plus récemment mis sur le marché en Suisse, avait pour objectif principal l'évaluation de l'incidence des événements cardiovasculaires d'origine thrombotique en comparaison avec l'AINS non sélectif, diclofénac, et l'étude MEDAL reste la seule étude

planifiée avec une puissance suffisante pour évaluer ce paramètre. Pour ce faire, 34 701 patients souffrant d'arthrose ou d'une polyarthrite rhumatoïde ont été recrutés et traités pendant dix-huit mois avec l'une ou l'autre substance, faisant du programme MEDAL la plus grande étude de phase III jamais réalisée.<sup>11</sup> Pour une efficacité clinique similaire sur la douleur et la fonction, l'incidence des événements cardiovasculaires était comparable dans les deux groupes, alors que la survenue de complications gastro-intestinales graves était significativement plus rare avec l'étoricoxibe qu'avec le diclofénac.<sup>12</sup> Par conséquent, les inhibiteurs de la COX-2 font exactement ce pourquoi ils ont été développés, c'est-à-dire qu'ils diminuent l'inflammation et la douleur sans péjorer la fonction de protection gastro-intestinale des prostaglandines, et ce sans risque cardiovasculaire accru par rapport à un AINS de référence. Cette observation a d'ailleurs été confirmée dans plusieurs méta-analyses, dont celle publiée en 2011 par l'équipe de P. Jüni et M. Egger, de Berne, qui a fait grand bruit.<sup>13</sup>

Si tous les coxibes et les AINS non sélectifs sont associés à un certain risque cardiovasculaire, ils peuvent aussi tous entraîner des effets secondaires rénaux, en particulier chez les patients dont la fonction rénale est diminuée. Cette insuffisance rénale peut être d'origine fonctionnelle (par exemple, en cas de déshydratation) ou organique (par exemple, dans le cadre d'une glomérulopathie). L'inhibition de la synthèse rénale des prostanoïdes par un AINS peut aussi entraîner une diminution du taux de filtration glomérulaire et conduire à une hyperkaliémie, une rétention hydrosodée avec œdèmes périphériques et/ou hypertension artérielle et même à une insuffisance rénale aiguë.<sup>14</sup> L'importance de cet effet reste d'ailleurs peut-être sous-estimée, une étude ayant démontré que le risque cardiovasculaire était aussi clairement associé à la présence d'une hypertension chez les utilisateurs d'AINS.<sup>15</sup>

Finalement, si les coxibes n'ont aucun effet sur l'agrégation plaquettaire (COX-1 dépendante) ou l'effet de l'aspirine,<sup>16,17</sup> les AINS traditionnels, ibuprofène et naproxène en particulier,<sup>10,16,18</sup> mais aussi l'antalgique métamizole<sup>19</sup> peuvent antagoniser l'effet antiagrégant plaquettaire de l'aspirine faiblement dosée ([tableau 2](#)). Par contre, le diclofénac,<sup>16,18</sup> comme les coxibes, ne présente pas ce problème.

**Tableau 2. Inhibition des effets antiagrégants plaquettaires de l'aspirine faiblement dosée (AAS) en cas de prise conjointe avec un AINS sélectif de la COX-2 ou non, le paracétamol et le métamizole**

	Inhibition/antagonisation des effets antiagrégants plaquettaires de l'aspirine	Références
Ibuprofène + AAS	Oui	16,18
Rofécoxibe + AAS	Non	16
Etoricoxibe + AAS	Non	17
Paracétamol + AAS	Non	16
Diclofénac + AAS	Non	16,18
Naproxène + AAS	Oui	10
Métamizole + AAS	Oui	19



Par conséquent, alors même que la prise régulière de naproxène à raison de 500 mg 2x/jour disposerait des effets antiagrégants plaquettaires de l'aspirine,<sup>9</sup> il y a lieu de prendre en compte qu'en cas de prescription conjointe de naproxène et d'aspirine faiblement dosée, les effets de cette dernière se retrouveront antagonisés.<sup>10</sup> Parmi les autres réflexions qui devraient guider le choix d'un AINS chez un patient donné, il y a lieu de se rappeler que bien que le diclofénac n'antagonise pas les effets antiagrégants de l'aspirine faiblement dosée,<sup>16,18</sup> il reste l'AINS qui pourrait être associé avec le risque le plus élevé de favoriser la survenue d'événements cardiovasculaires.<sup>20</sup> De surcroît, le profil de sécurité gastro-intestinale des divers AINS sélectifs ou non devrait être pris en compte en fonction du profil de risque individuel propre au patient de développer des complications gastro-intestinales,<sup>21</sup> en tenant compte finalement que si la coprescription d'aspirine avec un coxibe annule le bénéfice digestif de ce dernier, cette même coprescription augmente encore le risque digestif d'un AINS classique.

De manière générale, les évidences nous apprennent qu'en comparaison avec les AINS traditionnels, les coxibes diminuent le risque d'effets secondaires gastro-intestinaux graves sans exposer le patient à un risque supplémentaire d'incident cardiovasculaire thrombotique. Une exception pourrait être le naproxène qui pourrait avoir des effets de type aspirine et un risque cardiovasculaire inférieur, bénéfice facilement mitigé chez les patients à risque en raison de l'interaction avec l'aspirine à faible dose. Les autres problématiques, rénales et hépatiques, sont quant à elles valables aussi bien pour les AINS traditionnels que ceux sélectifs de la COX-2. Pourtant, notre analyse montre qu'après le retrait du rofécoxibe, ce sont l'ibuprofène et le diclofénac et non le naproxène qui ont été les substances de relais de premier choix. De même, la prescription de coxibes stagne malgré la qualité des données scientifiques disponibles pour l'étoricoxibe, qui établissent clairement son efficacité et un profil de sécurité cardiovasculaire et gastro-intestinal favorable.

## Paracétamol

Si les données montrent que l'utilisation des AINS stagne depuis quelques années, les autres classes thérapeutiques progressent malgré la publication de nouvelles preuves scientifiques qui devraient nous faire reconsidérer leur place. En 2010, le nombre de journées de traitement avec du paracétamol a progressé de telle sorte qu'il est comparable à celui des AINS qui ne restent que de peu les substances les plus prescrites. Le paracétamol est autorisé en Suisse pour le traitement des douleurs légères à modérées, le traitement symptomatique des états fébriles et le traitement symptomatique des douleurs arthrosiques, la dose maximale autorisée étant de 4 g/jour.<sup>22</sup> Dans toutes les directives se rapportant au traitement de la douleur, le paracétamol est généralement recommandé en tant que traitement de première ligne des douleurs aiguës et chroniques (échelon 1 de l'échelle de douleur de l'OMS) et en tant que traitement à associer pour augmenter l'effet antalgique.<sup>23</sup> Le paracétamol est généralement considéré comme un antalgique moyennement efficace, disposant d'un profil de

sécurité cardiovasculaire et gastro-intestinal supposé bon, de sorte qu'il peut être acheté librement, y compris sans ordonnance, dans toute pharmacie en Suisse.

Pourtant, les données et études scientifiques à disposition sur le paracétamol sont lacunaires et de plus en plus fréquemment controversées. Ainsi, en 2005, l'ensemble des connaissances scientifiques sur le profil de sécurité et d'efficacité du paracétamol chez les patients arthrosiques reposait en tout et pour tout sur quinze publications d'études randomisées, contrôlées, de qualité hautement variable et correspondant à une durée moyenne de suivi de seulement six semaines.<sup>24</sup> Diverses méta-analyses ont conclu à un effet antalgique mineur du paracétamol associé à une bonne tolérance, mais à court terme en cas de douleurs arthrosiques.<sup>24-26</sup> De nombreuses observations ont remis en cause l'innocuité supposée du paracétamol au cours des dernières années. C'est ainsi qu'en plus des effets centraux qui lui sont attestés, le paracétamol semble agir au moins en partie en inhibant la COX-2 périphérique<sup>27</sup> et une grande étude épidémiologique a démontré une augmentation du risque d'incident cardiovasculaire comparable chez les femmes qui prenaient plus de quinze comprimés de paracétamol ou d'un AINS par semaine.<sup>28</sup> De plus, il semblerait aussi que le paracétamol ait des effets négatifs sur la tension artérielle.<sup>29,30</sup> Alors que le risque d'insuffisance hépatique aiguë en cas de surdosage massif était connu depuis longtemps, une étude récente a montré des effets hépatotoxiques chez des sujets sains prenant 4 g/jour de paracétamol pendant seulement deux semaines.<sup>31</sup> Pour finir, l'association du paracétamol avec un AINS traditionnel, pourtant largement préconisée dans la plupart des directives sur le traitement de la douleur, a été récemment remise en cause par une étude clinique qui a démontré que cette association ne s'accompagnait d'aucun effet antalgique supplémentaire, mais au contraire d'une augmentation de la fréquence des effets secondaires.<sup>32</sup> Dans cette étude, des patients atteints de gonarthrose (n=892) ont été randomisés dans l'un des quatre groupes suivants pour un traitement de treize semaines: ibuprofène 400 mg 3x/jour, paracétamol 1000 mg 3x/jour, association fixe d'ibuprofène 200 mg/paracétamol 500 mg 3x/jour ou d'ibuprofène 400 mg/paracétamol 1000 mg 3x/jour. Concernant l'effet antalgique, les associations fixes étaient bien toutes les deux supérieures en termes d'efficacité au paracétamol seul, sans apporter de bénéfice supplémentaire par rapport à une monothérapie d'ibuprofène. De même, sur le plan de la sécurité digestive évaluée en utilisant la baisse du taux d'hémoglobine comme marqueur, plusieurs observations doivent remettre notre attitude en cause. En effet, la toxicité du paracétamol seul était similaire à celle des 1200 mg d'ibuprofène seul, alors que l'association fixe à forte dose augmentait très significativement le risque digestif. De plus, les traitements associés s'accompagnaient de troubles plus fréquents de la tolérance gastro-intestinale (diarrhées, dyspepsie) que les monothérapies.<sup>32-34</sup>

En conclusion, le paracétamol n'est clairement pas l'antalgique inoffensif que l'on a décrit. Aux doses recommandées de 3 à 4 g/jour, le risque est loin d'être négligeable, probablement assez similaire à celui des AINS, et ce pour un bénéfice bien moindre. De surcroît, les effets réels



d'une association de paracétamol et d'un AINS faiblement dosés font l'objet de nouvelles recherches dont les résultats pourraient bien définitivement remettre en cause le dogme actuel qui n'a jamais été formellement prouvé. Les directives actuelles de traitement de la douleur mériteraient donc d'être reconsidérées en prenant en compte ces découvertes récentes.

## Métamizole

Comme pour le paracétamol, l'utilisation de plus en plus généreuse du métamizole est largement basée sur une impression d'innocuité, qui est loin d'être confirmée en pratique. En Suisse, le métamizole est autorisé pour le traitement de «fortes douleurs et forte fièvre ne répondant pas aux autres mesures». <sup>22</sup> Ses effets spasmolytiques en font un antalgique non opioïde efficace en cas de colique biliaire ou néphrétique. Toutefois, son mécanisme d'action reste largement inconnu, reposant: 1) sur des effets centraux et périphériques (qui restent à caractériser) de ses métabolites sur la nociception, 2) sur un effet spasmolytique en rapport avec une diminution du seuil d'excitabilité de la musculature lisse et 3) sur un effet antipyrétique hypothalamique central. <sup>22</sup> Ces mécanismes pourraient par ailleurs bien passer en partie par l'inhibition des COX. <sup>35</sup>

Le métamizole est un antalgique largement utilisé. Il reste un antalgique de choix pour l'automédication aux Etats-Unis, en particulier dans la population hispanique qui s'en procure souvent sans ordonnance dans un pays d'Amérique latine. C'est ainsi que 28% des foyers hispaniques de Miami déclaraient avoir du métamizole à domicile. <sup>36</sup> Toutefois, le profil risques/bénéfices du métamizole a été jugé suffisamment défavorable au point que l'autorisation de mise sur le marché n'a soit pas été accordée (Etats-Unis, Royaume-Uni), soit a été retirée (Suède). <sup>37</sup> En effet, le métamizole peut entraîner très rarement des dyscrasies sanguines (agranulocytose, leucopénie, thrombocytopenie), et rarement conduire à des réactions anaphylactiques, une hypotension isolée ou des réactions cutanées graves pouvant aller jusqu'à un syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell. Une détérioration de la fonction rénale, chez des patients prédisposés ou suite à une néphrite interstitielle aiguë, a également été rarement décrite. <sup>22</sup> Ce sont essentiellement les cas d'agranulocytose qui font l'objet de discussions scientifiques résurgentes. L'incidence des cas d'agranulocytose varie largement selon les sources: de 1 : 1400 en Suède <sup>38</sup> à moins de 1 : 1 000 000, <sup>39</sup> en passant par 1 : 20 000 dans l'International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. <sup>40</sup> Quoi qu'il en soit, le métamizole fait sans aucun doute partie des médicaments les plus fréquemment impliqués dans le déclenchement d'une agranulocytose, <sup>39,41</sup> complication s'accompagnant d'un taux de mortalité pouvant atteindre 23%. <sup>37</sup> En Allemagne, l'utilisation du métamizole a été multipliée par onze entre 1990 et 2009, alors que le nombre de cas rapportés d'agranulocytose due au métamizole a été multiplié par trois durant cette période. <sup>42</sup> Y a-t-il également lieu de parler d'un «tango mortel» <sup>43</sup> en Suisse? Les autorités suisses de pharmacovigilance ont enregistré deux cas d'agranulocytose en rapport avec la prise de métamizole en 2007 et trois en 2009. <sup>44</sup>

Les bonnes expériences faites individuellement en pra-

tique avec l'effet antalgique du métamizole parlent en sa faveur. Par contre, un mécanisme d'action largement inconnu, des études cliniques lacunaires, un risque d'effets secondaires graves et l'existence d'alternatives thérapeutiques mieux documentées imposent une grande prudence. Dans ces conditions, le métamizole devrait être considéré au mieux comme un traitement de réserve et il ne devrait s'agir en aucun cas d'un traitement antalgique de première ligne, analyse qui n'est pas compatible avec la multiplication par huit du nombre de journées de traitement observées entre 2000 et 2010 en Suisse ou le fait que, dans un hôpital cantonal de taille moyenne, un patient sur trois recevait du métamizole. <sup>44</sup>

## Opioides

Le nombre de journées de traitement avec l'un des agonistes des récepteurs aux opioïdes avec des données disponibles au moment de notre analyse (morphine, fentanyl, oxycodone) a été multiplié par quatre entre les années 2000 et 2010, alors que durant ce même laps de temps, l'utilisation de l'opioïde faible tramadol n'a que doublé. C'est notamment dans le cadre de la discussion sur le rapport risques/bénéfices des AINS que les opioïdes se sont établis comme le traitement standard de la douleur, par exemple chez les patientes âgées de 70 ans et plus qui présentent une fracture vertébrale ostéoporotique. <sup>45</sup>

Les opioïdes, faibles ou majeurs, sont des antalgiques purs puisqu'ils ne stimulent qu'exclusivement les récepteurs centraux et périphériques aux opioïdes. Ils n'ont, par conséquent, aucun effet sur d'autres formes de la douleur chronique qui ne seraient pas médiées par les nocicepteurs, comme par exemple sur les composantes psychiques et socio-économiques des douleurs somatoformes, <sup>46</sup> ou dans la fibromyalgie. <sup>47</sup> L'intérêt des opioïdes faibles et majeurs (correspondant respectivement aux échelons 2 et 3 de l'échelle de la douleur de l'OMS) a été clairement établi pour le traitement des douleurs cancéreuses <sup>23</sup> et a été étendu au cours des dix dernières années au traitement des douleurs chroniques non tumorales. <sup>48,49</sup> C'est ainsi que diverses études récentes ont montré une certaine efficacité des opioïdes dans diverses situations cliniques de douleurs chroniques, <sup>50</sup> entre autres contre les douleurs arthrosiques. <sup>51-54</sup> Toutefois, les données soutenant leur utilisation à long terme dans les douleurs chroniques non cancéreuses restent limitées. <sup>55</sup>

De plus, les opioïdes ne sont pas dépourvus d'effets indésirables, même si le profil de ces derniers est assez différent des autres antalgiques. Chaque prescription d'opioïdes suppose que le potentiel d'interactions médicamenteuses et d'effets secondaires soit évalué de novo. C'est ainsi qu'une accumulation du métabolite actif 6-glucuronidé de la morphine et de l'oxycodone peut conduire à des effets secondaires en cas d'insuffisance rénale, alors que ce phénomène n'existe pas avec l'hydromorphone ou le fentanyl. Puisqu'aucun phénomène de tolérance n'apparaît en ce qui concerne la constipation induite par les opioïdes, cette dernière peut entraîner une baisse de qualité de vie telle que certains patients préfèrent vivre avec leurs douleurs. A cet égard, l'association fixe d'oxycodone et de l'antagoniste périphérique des opioïdes, la naloxone, représente un progrès inté-



ressant en pratique quotidienne et sur le plan de l'efficacité des coûts.<sup>56-58</sup> Finalement, le but principal du traitement antalgique avec un opioïde reste l'amélioration de la qualité de vie et de la capacité fonctionnelle du patient. Etant donné les grandes différences observées dans la réponse au traitement, la dose individuelle de la substance qui convient le mieux à un patient donné doit être déterminée avec soin, ce qui suppose que le médecin soit bien formé (plan individuel de contrôle de la douleur) et informé (effets, interactions, métabolisme, effets indésirables).

La Suisse fait partie des pays au monde avec la plus faible utilisation d'opioïdes et de ceux où les patients se déclarent les moins satisfaits de leur traitement antalgique, sans qu'un lien de causalité ne puisse être établi.<sup>1</sup> Notre analyse ne permet pas de conclure si l'augmentation de l'utilisation des opioïdes doit être considérée comme adéquate ou non.

## CONCLUSION

La prise en charge de la douleur reste un défi du quotidien de chaque médecin. Néanmoins, alors que de nombreuses directives nationales et internationales ont été publiées et que de nouvelles données scientifiques remettent en cause d'anciens dogmes, notre analyse suggère qu'il est temps de réévaluer certaines de nos pratiques, davantage basées sur des croyances ou une expérience personnelle trompeuse que sur des évidences.

En attendant peut-être de nouvelles directives et recommandations de sociétés savantes ou de nos autorités sanitaires, chaque prescripteur devrait réévaluer ses habitudes

thérapeutiques à la lumière des évidences disponibles. A une époque où l'on parle de médecine basée sur les preuves (*Evidence-based medicine*) et d'économicité, quelles doivent être les places respectives des substances les moins bien documentées (métamizole, paracétamol) par rapport à un étoricoxibe ou du naproxène, dont les profils d'efficacité et de sécurité sont maintenant bien établis? Le métamizole est-il vraiment à utiliser dès le premier échelon? Peut-on vraiment simplement transposer l'échelle de douleur de l'OMS pour la prise en charge et le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses?

La douleur est une problématique centrale et courante de la médecine et nous devons absolument apprendre à lui appliquer les mêmes standards scientifiques d'évaluation de nos pratiques que pour n'importe quelle autre problématique médicale. ■

## Conflits d'intérêt

Ses sponsors n'ont eu aucune influence sur le contenu, les conclusions ou le choix des références citées dans cette revue qui reflète l'opinion de ses auteurs. Les données de vente unitaires ont été mises à disposition gratuitement par la société Merck Sharp & Dohme avec l'autorisation de IHA-IMS Health sàrl Hergiswil. Cette revue de la littérature a été soutenue par une contribution financière de Mundipharma Medical Company SA, Bâle, à la fondation Qualitouch-HC, une fondation d'intérêt public qui soutient et accompagne des projets de management et d'assurance de la qualité dans le domaine de la santé.

## Remerciements

Nous remercions le Dr P. Kress, Kressmed, Glattbrugg, pour ses commentaires concernant l'interprétation des statistiques de marché.

## Bibliographie

- 1 Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006;10:287-333.
- 2 \* Schussel K, Schulz M. Prescribing of COX-2 inhibitors in Germany after safety warnings and market withdrawals. *Die Pharmazie* 2006;61:878-86.
- 3 Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1520-8, 2 p following 8.
- 4 Chan FK, Hung LC, Suen BY, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002;347:2104-10.
- 5 Emery P, Zeidler H, Kvien TK, et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: Randomised double-blind comparison. *Lancet* 1999;354:2104-11.
- 6 Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: The CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib long-term arthritis safety study. *JAMA* 2000;284:1247-55.
- 7 Baigent C, Patrono C. Selective cyclooxygenase 2 inhibitors, aspirin, and cardiovascular disease: A reappraisal. *Arthritis Rheum* 2003;48:12-20.
- 8 Burmester G, Lanus A, Biasucci L, et al. The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: Opinions of a multidisciplinary European expert panel. *Ann Rheum Dis* 2011;70:818-22.
- 9 Capone ML, Tacconelli S, Sciulli MG, et al. Clinical pharmacology of platelet, monocyte, and vascular cyclooxygenase inhibition by naproxen and low-dose aspirin in healthy subjects. *Circulation* 2004;109:1468-71.
- 10 \* Capone ML, Sciulli MG, Tacconelli S, et al. Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1295-301.
- 11 Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: A randomised comparison. *Lancet* 2006;368:1771-81.
- 12 Laine L, Curtis SP, Cryer B, Kaur A, Cannon CP. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: A randomised comparison. *Lancet* 2007;369:465-73.
- 13 Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Network meta-analysis. *BMJ* 2011;342:c7086.
- 14 Stichtenoth DO, Frolich JC. COX-2 and the kidneys. *Curr Pharm Des* 2000;6:1737-53.
- 15 Bavry AA, Khaliq A, Gong Y, et al. Harmful effects of NSAIDs among patients with hypertension and coronary artery disease. *Am J Med* 2011;124:614-20.
- 16 Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001;345:1809-17.
- 17 Dallob A, Hawkey CJ, Greenberg H, et al. Characterization of etoricoxib, a novel, selective COX-2 inhibitor. *J Clin Pharmacol* 2003;43:573-85.
- 18 Schuijt MP, Huntjens-Fleuren HW, de Metz M, Vollaard EJ. The interaction of ibuprofen and diclofenac with aspirin in healthy volunteers. *Br J Pharmacol* 2009;157:931-4.
- 19 Hohlfeld T, Zimmermann N, Weber AA, et al. P-razolinone analgesics prevent the antiplatelet effect of aspirin and preserve human platelet thromboxane synthesis. *J Thromb Haemost* 2008;8:166-73.
- 20 \* McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: A systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA* 2006;296:1633-44.
- 21 Combe B, Swergold G, McLay J, et al. Cardiovascular safety and gastrointestinal tolerability of etoricoxib vs diclofenac in a randomized controlled clinical trial (The MEDAL study). *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:425-32.
- 22 Schweizerisches Kompendium der Medikamente. Available under [www.kompendium.ch](http://www.kompendium.ch). 2012.
- 23 WHO's three-step pain «ladder» for cancer pain relief in palliative care. [www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/](http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/). Last accessed February 17, 2012.
- 24 Towheed TE, Maxwell L, Judd MG, et al. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD004257.
- 25 Chou R, McDonagh MS, Nakamoto E, Griffin J. In: Analgesics for osteoarthritis: An update of the 2006 comparative effectiveness review. Rockville (MD), 2011.



- 26 Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, et al. OARS recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: Part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage* 2010; 18:476-99.
- 27 Hinz B, Cheremina O, Brune K. Acetaminophen (paracetamol) is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in man. *FASEB J* 2008;22:383-90.
- 28 Chan AT, Manson JE, Albert CM, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen, and the risk of cardiovascular events. *Circulation* 2006;113:1578-87.
- 29 Sudano I, Flammer AJ, Periat D, et al. Acetaminophen increases blood pressure in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2010;122:1789-96.
- 30 White WB, Campbell P. Blood pressure destabilization on nonsteroidal antiinflammatory agents: Acetaminophen exposed? *Circulation* 2010;122:1779-81.
- 31 Watkins PB, Kaplowitz N, Slattery JT, et al. Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily: A randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:87-93.
- 32 Doherty M, Hawkey C, Goulder M, et al. A randomized controlled trial of ibuprofen, paracetamol or a combination tablet of ibuprofen/paracetamol in community-derived people with knee pain. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1534-41.
- 33 Brune K, Hinz B. Paracetamol, ibuprofen, or a combination of both drugs against knee pain: An excellent new randomised clinical trial answers old questions and suggests new therapeutic recommendations. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1521-2.
- 34 Hinz B, Brune K. Paracetamol and cyclooxygenase inhibition: Is there a cause for concern? *Ann Rheum Dis* 2012;71:20-5.
- 35 Pierre SC, Schmidt R, Brenneis C, et al. Inhibition of cyclooxygenases by dipyron. *Br J Pharmacol* 2007; 151:494-503.
- 36 Garcia S, Canoniero M, Lopes G, Soriano AO. Metamizole use among Hispanics in Miami: Report of a survey conducted in a primary care setting. *South Med J* 2006;99:924-6.
- 37 \* Neumann J. Advise against metamizole. *Deutsches Arzteblatt international* 2009;106:55-6; author reply 6.
- 38 Hedenmalm K, Spigset O. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyron (metamizole). *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:265-74.
- 39 Ibanez L, Vidal X, Ballarin E, Laporte JR. Population-based drug-induced agranulocytosis. *Arch Intern Med* 2005;165:869-74.
- 40 Risks of agranulocytosis and aplastic anemia. A first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. *The International agranulocytosis and aplastic anemia study. JAMA* 1986;256:1749-57.
- 41 Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: Agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med* 2007;146:657-65.
- 42 Metamizol: Weiter Berichte über Agranulozytosen. [www.aerzteblatt.de/studieren/nachrichten/47058/Metamizol\\_Weiter\\_Berichte\\_ueber\\_Agranulozytosen.htm](http://www.aerzteblatt.de/studieren/nachrichten/47058/Metamizol_Weiter_Berichte_ueber_Agranulozytosen.htm). *Aerzteblatt* 2011.
- 43 Moorman J. Dipyron (metamizole) use in the United States: A lethal tango? *South Med J* 2006;99:916.
- 44 Baumgartner N, Luttrell M. Metamizol: Gefahr erkannt – Gefahr gebannt? *Pharmajournal* 2011;06:5-7.
- 45 \* Theiler R. Strategies of early rehabilitation in acute care of patients with vertebral fractures. *Ther Umsch* 2012;69:197-205.
- 46 Kissel W, Jeger J. Somatoforme Schmerzen – Cave opioide! *Swiss Medical Forum* 2012;12:149-52.
- 47 Ngian GS, Guymer EK, Littlejohn GO. The use of opioids in fibromyalgia. *Int J Rheum Dis* 2011;14:6-11.
- 48 Aeschlimann A, Buettner UW, Desmeules JA, et al. Empfehlungen zur Opioidtherapie chronischer Schmerzen. Teil 1. *Swiss Medical Forum* 2005;5:1076-82.
- 49 Aeschlimann A, Buettner UW, Desmeules JA, et al. Empfehlungen zur Opioidtherapie chronischer Schmerzen. Teil 2. *Swiss Medical Forum* 2005;5:1107-13.
- 50 Allan L, Hays H, Jensen NH, et al. Randomised crossover trial of transdermal fentanyl and sustained release oral morphine for treating chronic non-cancer pain. *BMJ* 2001;322:1154-8.
- 51 Langford R, McKenna F, Ratcliffe S, Vojtassak J, Richarz U. Transdermal fentanyl for improvement of pain and functioning in osteoarthritis: A randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1829-37.
- 52 Roth SH, Fleischmann RM, Burch FX, et al. Around-the-clock, controlled-release oxycodone therapy for osteoarthritis-related pain: Placebo-controlled trial and long-term evaluation. *Arch Intern Med* 2000;160:853-60.
- 53 Hale ME, Fleischmann R, Salzman R, et al. Efficacy and safety of controlled-release versus immediate-release oxycodone: Randomized, double-blind evaluation in patients with chronic back pain. *Clin J Pain* 1999;15: 179-83.
- 54 Caldwell JR, Hale ME, Boyd RE, et al. Treatment of osteoarthritis pain with controlled release oxycodone or fixed combination oxycodone plus acetaminophen added to nonsteroidal antiinflammatory drugs: A double blind, randomized, multicenter, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 1999;26:862-9.
- 55 Warner EA. Opioids for the treatment of chronic noncancer pain. *Am J Med* 2012;125:1155-61.
- 56 Dunlop W, Uhl R, Khan I, Taylor A, Barton G. Quality of life benefits and cost impact of prolonged release oxycodone/naloxone versus prolonged release oxycodone in patients with moderate to severe non-malignant pain and opioid-induced constipation: A UK cost-utility analysis. *J Med Econ* 2012;15:564-75.
- 57 Schutter U, Grunert S, Meyer C, Schmidt T, Nolte T. Innovative pain therapy with a fixed combination of prolonged-release oxycodone/naloxone: A large observational study under conditions of daily practice. *Curr Med Res Opin* 2010;26:1377-87.
- 58 Meissner W, Leyendecker P, Mueller-Lissner S, et al. A randomised controlled trial with prolonged-release oral oxycodone and naloxone to prevent and reverse opioid-induced constipation. *Eur J Pain* 2009;13:56-64.

\* à lire

\*\* à lire absolument