

Les traitements de la douleur
EC n°4 - Douleur et inflammation

<i>Semaine</i> : n°2 (du 15/01/17 au 19/01/17) <i>Date</i> : 16/01/2017	<i>Heure</i> : de 14h00 à 16h00	<i>Professeur</i> : Pr. Luyckx
<i>Binôme</i> : n°57		<i>Correcteur</i> : n°48
<i>Remarques du professeur</i> (Diapos disponibles, Exercices sur le campus, Conseils, parties importantes à retenir, etc.)		

PLAN DU COURS

I. Les douleurs par excès de nociception

A. *Utilisation des antalgiques dans les douleurs de faible ou moyenne intensité par excès de nociception*

1. *Antalgiques non opioïdes du niveau 1 de l'OMS*

NON OPIOÏDES PURS

NON OPIOÏDES, ANTIPYRETIQUES, NON INFLAMMATOIRES

NON OPIOÏDES, ANTIPYRETIQUES, AINS ET ANTI-AGREGANTS PLAQUETTAIRES

CHOIX DE L'ANTALGIQUE NON OPIOÏDE EN FONCTION DU TERRAIN

B. *Utilisation des antalgiques dans les douleurs chroniques de moyenne intensité (excès de nociception) : niveau 2 de l'OMS*

C. *Traitements des douleurs sévères par l'excès de nociception : niveau 3 de l'OMS*

1. *Antalgiques opioïdes forts*

AGONISTES OPIOÏDES PURS

AGONISTES PARTIELS

1. *Méthodologie d'utilisation des opioïdes forts dans le traitement de fond des douleurs sévères par excès de nociception*

2. *Utilisation de la morphine dans les douleurs post-opératoires*

3. *Gestion des EI des opioïdes*

4. *Faut-il craindre l'utilisation de la morphine chez le patient qui souffre ?*

5. *Choix de l'opioïde en fonction du terrain*

II. Conclusion

CHOIX DE L'ANTALGIQUE NON OPIOÏDE EN FONCTION DU TERRAIN

Le traitement de référence c'est le paracétamol. Au niveau des posologies, on est prudent chez les patients qui risquent de mal éliminer le paracétamol et qui risquent d'avoir une fonction hépatique un peu déficiente :

- On diminue la dose par 2 chez les insuffisants hépatiques et chez le sujet âgé (chez qui on pourra faire évoluer la dose en fonction de la réponse)
- comme il y a une part d'élimination par voie rénale on démarre par une dose divisée par 2.

Attention également, ce sont des produits qui peuvent entraîner des **réactions allergiques** :

- Souvent des manifestations cutanées (urticaire).
- Chez les **asthmatiques**, on évite d'utiliser l'aspirine et les AINS car on peut avoir éventuellement une réaction allergique importante avec une **broncho-constriction**.

Explication : on peut avoir une réaction allergique classique avec IgE et avec réaction de broncho-constriction voire une réaction cutanée. Et puis il y a un 2e mécanisme : l'aspirine inhibe très fortement les COX avec une action faible sur les lipo-oxygénases donc l'acide arachidonique est dirigé vers les leucotriènes qui s'accumulent et qui ont une **action inflammatoire très importante au niveau bronchique** et une action broncho-constrictrice donc les 2 effets produits par les leucotriènes favorisent les crises d'asthmes.

En général un produit comme le MONTELUKAST servira à bloquer les leucotriènes et donc la réaction provoquée.

- Réaction allergique très grave : risque d'**agranulocytose** avec diminution très importante des PNN (taux <0,5 G/L) lié à l'utilisation de la noramidopyrine (NOLOTIL). Ce produit ne peut être utilisé qu'à l'hôpital pour des douleurs sévères qui ne répondent pas aux autres produits avec obligation de surveiller très régulièrement la NFS.

Attention lors de l'utilisation de ces produits en cas d'**infection virale de l'enfant** : varicelle, rougeole, oreillon, rubéole, grippe... On est tenté d'utiliser ce type de produits mais il faut se méfier des antalgiques de niveau 1 en particulier de l'aspirine et l'ibuprofène : il y a un risque rare de syndrome de REYE qui provoque une insuffisance hépato-cellulaire très sévère avec production d'ammoniaque (ions ammonium qui ne sont plus éliminés), accumulation d'ions ammoniacs qui peuvent entraîner une toxicité au niveau cérébral avec apparition d'une encéphalopathie.

Donc il vaut mieux donner du paracétamol et la baisse de la fièvre sera à considérer au-delà de 39,5°C chez l'enfant.

2e problème : avec la varicelle on majore aussi le risque de surinfection cutanée car l'enfant va venir gratter les boutons et donc créer des lésions sensibles au staphylocoques qui seront encore aggravés si le patient est sous ibuprofène ou aspirine.

Contre indications :

- **Insuffisance hépato-cellulaire (cirrhose, dénutris, âgés)**

Attention aux posologies de paracétamol. Chez ces patients, on a un risque de cytolyse plus important en raison de la difficulté d'élimination d'un métabolite toxique au niveau hépatique = le NAPQI (N-acétyl-para-benzoquinone-imine) qui se forme normalement surtout quand on a un surdosage en paracétamol. Il peut se former facilement chez les insuffisants hépatiques et est difficile à éliminer donc il entraîne une toxicité hépatique beaucoup plus rapide chez ces patients. Cela est lié à la déficience en glutathion.

- **Hypovolémie, Insuffisance Cardiaque**

Attention à tous ces médicaments en raison de la diminution de prostacycline (PGI2 vasodilatrice) au

niveau rénal. On risque rapidement l'insuffisance rénale fonctionnelle. Chez ces patients ces produits ne doivent pas être utilisés plus de 15j.

- **Ulcère gastroduodéal évolutif**

On sait qu'avec ces produits on diminue la production de prostaglandines cytoprotectrices (PGE2) donc on a un risque de formation d'ulcère important et en plus ce sont des ulcères qui saignent (car diminution de TXA2) donc CI de ces produits (aspirine, AINS) chez ces patients qui ont un ulcère.

Chez les patients qui n'ont pas d'ulcère mais qui ont un risque ulcérogène important (sujet âgé ou antécédent d'ulcère) ça n'est pas contre indiqué mais on prévient la formation de ces ulcères en associant un anti-ulcéreux : produit anti-sécrétoire le plus souvent un inhibiteur de la pompe à proton (Oméprazole, Mopral...).

- **Traitement anticoagulant oral**

Dépend du produit et de la dose.

Si on a une dose à visée antalgique, anti-inflammatoire c'est à dire > 500 mg/j d'aspirine c'est une CI absolue car on favorise les hémorragies très graves.

Même chose avec les nouveaux anticoagulants oraux directs (AOD) qui ont une action anticoagulante très puissante et ne doivent pas être utilisés avec l'aspirine à dose antalgique ou anti-inflammatoire.

Si on a une dose d'aspirine à visée anti-agrégante plaquettaire < 300 mg/j c'est un patient qui a un risque thrombotique important et quelques fois quand ce risque est très important on peut associer un AVK ou un AOD. On majore le risque hémorragique, ça peut se faire mais on surveille avec beaucoup d'attention le risque hémorragique : dès qu'il y a des petits saignements (épistaxis par exemple) on va revoir le dosage des anticoagulants. On surveille les paramètres de coagulation :

–INR pour les AVK

–AOD pour l'instant on n'a pas de moyen de surveillance à part le dosage

–temps de saignement pour les anti-agrégants.

Si on a des produits anti-inflammatoires non stéroïdiens classiques là on peut les associer avec les AVK ou les AOD mais elle est fortement déconseillée. Le risque hémorragique est important et donc la solution est d'associer le paracétamol à la place.

- **Traitement méthotrexate**

Même à dose faible, il est inhibiteur de la dihydrofolate réductase. C'est un produit utilisé comme immunosuppresseur pour diminuer l'activation des lymphocytes ce qui permet une action dans les MAI (polyarthrite rhumatoïde notamment). Ce méthotrexate, à cause de son action lymphopénisante, a une action sur les autres cellules du sang notamment au niveau de la moelle hématopoïétique. Le risque c'est de provoquer une thrombopénie, une agranulocytose voire une anémie donc il faut faire une surveillance de la NFS. Malheureusement il y a une interaction entre le méthotrexate et l'aspirine : c'est une CI absolue quelque soit la posologie du méthotrexate et de l'aspirine. L'aspirine augmente les concentrations de méthotrexate dans l'organisme pour plusieurs raisons :

- Compétition vis à vis de la fixation sur l'albumine : augmentation de la forme libre toxique du métabolite toxique du méthotrexate par déplacement.

- L'aspirine est un dérivé qui abaisse le pH urinaire et donc le méthotrexate, acide aussi, en milieu acide sera plus lipophile et va être plus facilement réabsorbée au niveau du néphron donc risque de toxicité plus importante.

- Le méthotrexate s'élimine par sécrétion tubulaire active pour passer dans les urines grâce à des transporteurs et il y a compétition pour ces transporteurs entre le méthotrexate et l'aspirine (donc moins de méthotrexate éliminé par le tubule).

- **Femme enceinte ou allaitante :**

On préfère le paracétamol à dose modérée. On évite l'aspirine car on risque de favoriser des hémorragies notamment pendant l'accouchement. L'effet anti-prostaglandine entraîne une diminution des contractions utérines donc on peut avoir un retard d'accouchement.

Les AINS sont des produits qui passent au niveau fœtal et dans le lait et peuvent entraîner une toxicité cardiaque et rénale chez le nouveau-né.

B. Utilisation des antalgiques dans les douleurs chroniques de moyenne intensité (excès de nociception) : niveau 2 de l'OMS

Ces produits ne sont pas forcément toujours efficaces à 100%, chez certains patients c'est insuffisant malgré une posologie maximale donc on va associer ce produit à un antalgique opioïde faible qui agit de façon différente : agit sur les récepteurs impliqués dans la douleur c'est à dire sur les récepteurs morphiniques (= récepteurs μ) . On essaye de bloquer le message douloureux excitateur engendré par le glutamate.

C'est le niveau 2 de l'antalgie

On a différentes possibilités d'associations et produits :

- **Codéine (20-30 mg) + paracétamol (300-500 mg)**

Le produit le plus utilisé car c'est avec ce produit qu'on a la meilleure synergie d'action, une demie vie à peu près identique donc dans une même forme galénique on peut associer les deux types de produits avec le même nombre de prises.

EI : les mêmes que la morphine tel que la constipation mais ça sera en général le produit le mieux toléré dans cette catégorie.

Posologie en codéine : 20 à 30 mg/prise et 4 à 6 prise par jour.

Au niveau du paracétamol on peut avoir des doses qui vont de 300 à 500 mg/prise.

On aura différentes associations. En général la posologie se base sur la posologie maximale du paracétamol. Très bonne association, synergie d'action antalgique.

La codéine se transforme en morphine grâce au CYP 2D6 donc on estime que 60 mg de codéine équivaut à l'efficacité de 10 mg de morphine.

On a un risque selon la variation phénotypique des patients du CYP2D6 entre métaboliseur lent et métaboliseur rapide. Et on aura des variations de rapports 60mg = 1mg de morphine chez les lents, 60mg = 20mg chez les rapides, et chez eux ce qu'on craint le plus c'est l'effet dépressif respiratoire, en particulier chez l'asthmatique on ne prendra pas de codéine, il faut respecter la toux qui permet de dégager les bronches.

- **Dihydrocodéine**

Dérivé de la codéine. On l'utilise séparément du paracétamol sous forme LP avec une durée d'action de 12h donc 2x/j matin et soir avec l'équivalence : 60 mg équivaut à 20 mg de morphine.

- **Tramadol**

Il peut être utilisé séparément ou en association. C'est un antalgique assez puissant (niveau IIb).

Posologie : 400 mg/j à ne pas dépasser.

L'intérêt par rapport à la codéine c'est qu'elle a deux actions antalgiques : agoniste μ + une action inhibitrice de la recapture de la sérotonine donc on a un effet sérotoninergique qui peut être utile au niveau des voies inhibitrices descendantes de la douleur en particulier ça peut compléter l'action

antalgique nociceptive avec une action sur les douleurs de désafférentation.

Malheureusement c'est une molécule qui est beaucoup moins bien tolérée par les patients, on a beaucoup plus d'EI :

- vertige
- nausée, vomissements
- Constipation
- Céphalée

Risques de :

- Hypoglycémie
- Syndrome sérotoninergique qui peut être très dérangent et grave si associé à d'autres médicaments type Inhibiteur de la recapture de la sérotonine
- Dépendance : dès que la douleur disparaît il faut sevrer le patient

En termes d'équivalence : 50 mg de Tramadol équivaut à 10 mg de morphine orale.

Il y a différentes formes galéniques :

- Forme libération immédiate : durée d'action de 6h
- Forme LP, on en a plusieurs avec durée d'action de 12h ou de 24h.

Association possible Tramadol + paracétamol. Ça n'est pas une très bonne association, la synergie n'est pas toujours observée et moins bien que paracétamol + codéine. De plus, les cinétiques sont un peu différentes : paracétamol plutôt 4h et Tramadol 6h.

Il existait d'autres produits qui ont tous été retirés en raison de leur toxicité.

Quand cette douleur devient plus sévère, on a association paracétamol + codéine. Mais si malheureusement on a atteint la posologie maximale on va passer aux opioïdes forts : morphine ou dérivés de la morphine en première intention.

C. Traitements des douleurs sévères par l'excès de nociception : niveau 3 de l'OMS

1. Antalgiques opioïdes forts

On peut quand même garder le traitement paracétamol car il peut apporter un complément d'efficacité.

2 grandes catégories :

AGONISTES OPIOÏDES PURS

Morphine orale (privilegiée par le patient) avec différentes formes galéniques : on peut avoir des solutions de morphine buvable qui peuvent être intéressantes chez les jeunes enfants ou chez les personnes âgées. Ça permet d'ajuster la dose de morphine au mg près.

On peut aussi préparer une solution de morphine dans un sirop aromatisé mais c'est de moins en moins demandé. On a une action immédiate, elle passe très vite, résorbée très rapidement. On a une action courte = 4h donc on doit renouveler la prise.

On a aussi des comprimés (sulfate de morphine) à action immédiate donc forme qui se libère très vite et soulage très rapidement la douleur après la prise (généralement action maximale 30min après la prise).

On a la forme à LP : gélules avec des granules (on peut ouvrir la gélule), comprimés non sécables.

La durée d'action de ces formes LP est de 12h : c'est pour le traitement de fond où on peut associer un complément de morphine à libération immédiate de type Actiskenan* ou avec une solution buvable.

Quand la voie orale n'est plus possible (le patient ne peut plus avaler) on passe à :

Morphine injectable : IV (3 fois plus puissante que la voie orale) ce n'est pas la voie la plus utilisée, on privilégie la voie sous-cutanée (2 fois plus puissante que la voie orale) avec une durée d'action de 4h donc on doit répéter très souvent les injections. Pour éviter cette répétition, on fait une perfusion en continue (en IV ou SC) et on règle la pompe à perfusion sur une durée de 24h.

Le Fentanyl : Tous les patients ne répondent pas à la morphine, certains ont beaucoup d'EI donc on va passer au **Fentanyl** qui agit exactement de la même façon que la morphine (action sur les récepteurs μ) mais on peut avoir des réponses antalgiques différentes et des EI plus ou moins importants selon le type de molécules.

Donc il faut voir quelle est la molécule qui provoque le meilleur effet antalgique chez le patient avec le moins d'EI ; on fait la « rotation des morphiniques » on essaye de trouver la meilleure molécule.

On peut l'administrer sous forme de **patch trans-dermique** avec des quantités libérées très faibles (12 à 100mg/h en fonction du degré d'antalgique que l'on souhaite). Ici on a une libération très très prolongée qui permet un effet antalgique qui va durer 3 jours.

Les quantités sont très faibles car c'est une molécule très puissante (100 à 150 fois plus puissante que la morphine).

Il faudra en tenir compte quand on passera de la morphine à cette molécule.

On a un effet très variable en fonction de l'endroit où on colle le patch, de l'épaisseur de la peau, de la température de la peau, de la présence ou non de sueur, de l'aspect de la peau. Donc on peut avoir entre 2 patches, des effets qui peuvent être très différents chez la même personne.

Il reste encore beaucoup de Fentanyl dans le patch au bout de 3 jours et il y a souvent des accidents avec les enfants qui récupèrent le patch et qui se le collent sur la peau et ça a provoqué des décès par dépression respiratoire car ce sont des doses très importantes chez les enfants. Il faut bien jeter ces patches en les ramenant à la pharmacie.

Le Fentanyl peut se **résorber au niveau de la cavité buccale** avec différentes possibilités donc ça permet d'avoir une action très rapide (le patient est soulagé presque immédiatement) : ces formes on les utilise pour les pics douloureux ou en prévention d'un soin qui sera douloureux.

On a des dispositifs trans-muqueux (200 à 1600 mcg/4h) qu'on va mettre au niveau de la muqueuse buccale, des comprimés qu'on laisse fondre sous la langue (100 à 800 mcg/4h), on peut avoir des comprimés gingivaux (1cp/4h) et on peut aussi avoir sous forme de film oro-dispersible qu'on met au niveau de la joue.

Dans tous ces cas (en particulier sous forme de comprimés), il faut bien dire aux patients de ne pas l'avaler ! Car le produit va arriver très rapidement au niveau digestif et va subir un premier passage hépatique de 100 % ce qui fait que par voie orale, il n'aura aucune activité.

Pour soulager encore plus rapidement ces douleurs, on peut utiliser des solutions nasales qui vont permettre d'envoyer directement le produit au niveau nasal (1pulvérisation/4-6h). Ici on a une résorption immédiate du produit et une activité qui va arriver quelques secondes après l'utilisation. Mais on a un risque d'accoutumance et de dépendance même chez le patient qui souffre car on va provoquer un flash de type morphinique avec éventuellement des effets psychodysléptiques qui pourraient entraîner plus facilement un problème de dépendance chez ces patients.

La voie injectable du Fentanyl n'est pas possible en ville car on a un risque encore plus important de dépression respiratoire. C'est utilisé à l'hôpital par les anesthésistes comme traitement antalgique.

Hydromorphine : forme LP pour traitement de fond, 1fois/12h (7,5 fois plus puissant que morphine) mais elle n'est pas disponible sous forme injectable et on n'a pas la possibilité de l'utiliser en inter-doses.

Oxycodone ++ : c'est un dérivé morphinique qui existe sous toutes les formes galéniques donc on peut faire un traitement de fond, des inter-doses, et on peut avoir une forme injectable. Ça existe en comprimés en libération immédiate (1fois/jour) avec une durée d'action 4-6h.

On a les formes LP (pour traitement de fond) avec une durée d'action de 12h.

On a l'injectable mais il faut faire attention car c'est 2 fois plus puissant que la voie orale.

Péthidine injectable mais pratiquement plus utilisé

AGONISTES PARTIELS

Ils exercent un effet agoniste μ au niveau des récepteurs morphiniques. Mais en se fixant sur ces récepteurs, ils vont s'opposer à l'action des enképhalines naturelles donc ça va entraîner un effet antalgique qui est moindre avec apparition d'un effet plafond : quand on augmente les doses, on risque de ne plus augmenter l'effet antalgique. Alors qu'avec la morphine ou autre dérivé, on peut toujours espérer, en augmentant les posologies petit à petit, avoir un effet antalgique supplémentaire.

Cet effet plafond arrive très rapidement.

2^e problème : on ne peut pas associer ces produits avec la morphine ou ses dérivés car ils vont s'opposer à leur action.

Ils sont beaucoup moins intéressants mais on a 2 molécules :

Buprénorphine en comprimé ou injectable (SUBUTEX) surtout utilisé pour le sevrage morphinique chez les toxicomanes au même titre que la méthadone.

Nalbuphine injectable peu utilisé

2. Méthodologie d'utilisation des opioïdes forts dans le traitement de fond des douleurs sévères par excès de nociception

On va commencer en général par la voie orale. Et on va commencer par des morphines orales à libération immédiate. On va donner toutes les 4h par exemple : forme orale ou buvable en fonction du patient.

On fait un titrage. On mesure quelle est la réponse à des doses différentes de morphine à libération immédiate toutes les 4h. Et on va voir si ça réduit la douleur ou s'il faut augmenter les posologies.

Si le patient est bien stabilisé par 6 prises de 10mg/jour d'Actiskenan*, pour faciliter le traitement on va remplacer ces 60mg en morphine sous forme LP (30mg le matin et 30mg le soir).

On va donner aussi en complément, de la morphine en inter-doses de 5mg, en cas de pics douleurs. Avec un maximum qui sera en général inférieur à la dose totale de ce qui est donné, exemple : si on donne 60mg par jour, on donne en complément 5mg une fois toutes les 4h (ce qui fait 30mg en plus au maximum par jour).

On va revoir tous les jours le patient pour réévaluer la douleur. Si le patient répond toujours à cette posologie, on ne change pas.

Malheureusement si la douleur a évolué, les 30mg le matin et 30mg le soir avec les inter-doses ne sont pas suffisants et on s'aperçoit qu'il prend 60mg de LP + 30mg en inter-doses et malgré ça il souffre encore. On va donc augmenter la dose de fond, on va peut-être passer à 40 voir 50mg LP matin et soir en donnant des inter-doses.

Si malheureusement à un moment donné le patient ne peut plus avaler, il va falloir passer à la morphine injectable. On calcule la dose de morphine orale et on va tenir compte de l'administration pour la réduction de dose et on va passer à l'injectable ; soit une injection toutes les 4h mais difficile pour le patient ou on installe une pompe à perfusion avec la dose de morphine en traitement de fond nécessaire

pour 24h. Et on réévalue 24h après l'efficacité de ce traitement. On peut aussi ajouter des inter-doses si besoin.

On peut utiliser des diffuseurs passifs qui sont des récipients en latex remplis avec la dose nécessaire pour 24h.

Ces diffuseurs sont prévus pour libérer et diffuser leur produit sur une durée programmée.

On peut avoir des cassettes qu'on va remplir avec la dose de morphine qu'on doit utiliser et ces cassettes on les met dans un appareil qui va perfuser la morphine pendant la durée souhaitée avec le rythme souhaité.

Si la morphine n'est plus efficace, ou mal tolérée, on va changer de dérivés morphiniques (Fentanyl, Oxycodone) pour récupérer un effet antalgique et limiter les EI.

Les adaptations posologiques se font par rapport à la mesure de l'intensité de la douleur. Le plus souvent si le patient est capable de comprendre et d'interpréter l'échelle visuelle analogique, on fait avec ça.

On peut aussi exprimer la douleur avec l'échelle verbale simple.

Chez les patients qui n'arrivent pas à interpréter ces 2 échelles (sujets jeunes, sujets âgés...), on va devoir interpréter la douleur en observant le comportement du patient : faciès, sa façon de se tenir, à son activité physique. On aura un système de cotation (évalué par les soignants) pour juger l'intensité de la réponse des antalgiques.

Pour les douleurs continues qu'on observe chez des patients au domicile, on peut avoir une cotation de la douleur qui est plus précise mais qui nécessite beaucoup de temps : on essaye de calculer la douleur par des adjectifs qui vont permettre de savoir à quel type de douleur on a, en fonction des symptômes. On va demander aux patients de décrire leur douleur. En fonction des résultats, les soignants vont pouvoir se diriger vers telle ou telle molécule (total sur 5 points, si score supérieur ou égal à 2 : douleur à traiter).

Si on a besoin de modifier la posologie, on va augmenter les posologies et en général cette augmentation sur 24h est au maximum de 50 % (exemple : patient qui était soulagé par 60mg de morphine, on va au max le passer le lendemain à 90mg de morphine). On ne va pas plus pour éviter l'apparition des EI.

Ça peut se faire plus rapidement mais il faut surveiller le patient.

La posologie maximale de morphine : il n'y en a pas ! On peut avoir un patient qui arrive à l'officine avec une dose de morphine qui peut être de 5 Skenan* 200 le matin et 5 le soir, ce qui fait 1g de morphine.

Chez un patient qui n'a jamais reçu de morphine, ça peut le tuer. Mais chez un patient où on a augmenté progressivement les doses de morphine (qui a une douleur importante), on peut très bien arriver à ces posologies au bout de quelques semaines/mois.

Il y a quand même une précaution à prendre : il faut s'assurer que ça soit la bonne posologie, qu'il n'y a pas eu une erreur d'écriture → on téléphone au service hospitalier.

Au niveau des inter-doses, il ne faut pas qu'elles dépassent le traitement de fond. Si elles dépassent, ce n'est pas bon, il faut augmenter le traitement de fond et diminuer les inter-doses.

3. Utilisation de la morphine dans les douleurs post-opératoires

Parfois les patients sont inquiets par rapport à ça car ils pensent que c'est quelque chose de très grave. Donc il faut les rassurer

En post-opératoire, il faut soigner la douleur efficacement. Ça permet au patient de mieux supporter les suites opératoires, éventuellement de se lever beaucoup plus vite, de récupérer plus vite et avoir une rééducation plus rapidement car il souffre beaucoup moins.

La morphine sera arrêtée très rapidement (généralement au bout de 48h).

On utilise la morphine en post-opératoire car c'est très efficace.

L'anesthésiste va récupérer son patient après l'intervention et va essayer de savoir la dose de morphine que nécessite son patient. Il va injecter une petite dose (= dose de charge de 0,15mg/kg généralement).

Il va ensuite tester le patient pour savoir son niveau de douleur grâce aux échelles.

Si la cotation est satisfaisante (proche de 0), on a 2 possibilités :

- **SAP** : seringue auto-pulsée qui va délivrer de façon continue la dose de morphine avec une posologie de 50 % de la dose de charge toutes les demi-vies. Mais problème: est ce que cette dose est bonne pour le patient pendant 24h ? Car la douleur peut évoluer : elle peut disparaître très vite donc ce n'est pas la peine de continuer une perfusion de morphine. En plus le risque est de provoquer des EI de type nausées, vomissements.
 - Ou la première dose de morphine n'est peut être plus suffisante car la douleur augmente donc on fait :
- **PCA** : analgésie contrôlée par le patient, c'est le patient lui même qui va gérer sa dose de morphine et qui va éventuellement s'auto-injecter des petits bolus de morphine. Au niveau de cette PCA, il va avoir une dose continue de morphine en traitement de fond mais qui sera plus faible que celle utilisée en SAP. Ça suffira peut être, si ça ne suffit pas le patient peut s'injecter des petits bolus de morphine de 1mg avec une sécurité (pas plus de 1mg toutes les 10min) avec un débit total qui ne doit pas dépasser 10mg toutes les 4h.

Bilan : le patient se dit mieux soulagé avec la PCA et il a consommé beaucoup moins de morphine avec la PCA (30 % inférieur qu'avec une SAP automatique).

4. Gestion des EI des opioïdes

Les EI de la morphine sont liés à leur action sur les différents types de récepteurs morphiniques.

L'action sur les récepteurs μ est l'action antalgique mais il existe d'autres types de récepteurs morphiniques.

On va avoir très souvent des problèmes de **constipation** (85 % des patients). C'est un effet surtout lié à l'action agoniste μ .

Plusieurs effets observés : contractions intestinales diminuées, sécrétions intestinales diminuées et déshydratation des selles (car réabsorption d'eau par l'intestin augmentée).

C'est bien connu donc on peut prévenir cet effet en prenant des mesures hygiéno-diététiques : boire suffisamment. On peut également associer des fibres à ce régime (alimentation plus riche en fruits et légumes). On ajoute très souvent des laxatifs osmotiques de préférence, qui vont créer une bonne hydratation des selles. On peut utiliser des sucres non résorbables comme le Lactulose qui vont permettre une bonne hydratation des selles et une augmentation de leur volume. Ils sont utilisés en prévention.

En cas de constipation, ces produits ne suffiront pas donc on utilise des laxatifs stimulants qui vont entraîner par stimulation des contractions intestinales (anthracéniques, bisacodyl) que l'on peut

associer au Sorbitol en 1ère intention. On va utiliser aussi des laxatifs par voie rectale.

Dernière possibilité : Méthylaltréxone par voie injectable ou sous-cutanée qui est un antagoniste sélectif périphérique des récepteurs morphiniques. C'est un produit qui va agir en bloquant les récepteurs morphiniques mais uniquement au niveau intestinal. Ils vont empêcher la fixation de la morphine ou de ses dérivés au niveau de l'intestin et va empêcher les effets néfastes. C'est un produit qui n'a que cet effet là, il ne passe pas la BHE, donc ça peut être utilisé dans les constipations « rebelles » aux morphiniques en particulier en soins palliatifs.

Autre problème : le patient ne supporte pas ce produit au niveau digestif. Ça peut aller jusqu'aux vomissements. C'est un problème souvent présent au début du traitement (dans 20% des cas, à doses fortes, surtout avec de la codéine) c'est pour ça qu'on commence avec une dose faible et on augmente progressivement la dose mais ce n'est pas toujours faisable.

Pour ces patients, on peut utiliser des antagonistes dopaminergiques (antagonistes D2) : Dompéridone (mais avec le risque de provoquer des torsades de pointe), Métopropramide.

C'est un produit également très sédatif donc entraîne des problèmes confusionnels mentaux. C'est également lié à une dose trop forte donc comme pour les nausées/vomissements, si on veut éviter l'effet sédatif il faut y aller progressivement.

Ça peut entraîner aussi des problèmes de rétention urinaire et il faut se méfier avec les patients qui ont des problèmes de prostate et surtout HBP.

Des effets cardiovasculaires peuvent se produire aussi surtout hypotension et bradycardie.

Également des effets au niveau de la pupille (=myosis, surtout pour une dose forte) et puis surtout les problèmes de dépression respiratoire. Ce n'est pas une CI chez les patients asthmatiques mais il faut savoir que plus on augmente les posologies, plus on aura un effet dépressur respiratoire.

5. *Faut-il craindre l'utilisation de la morphine chez le patient qui souffre ?*

Chez le sujet qui souffre, c'est un effet qu'il ne faut pas craindre. On peut toujours continuer d'augmenter les posologies en espérant gagner en effet antalgique. Ce n'est pas un obstacle, il faut y aller progressivement, il faut surveiller les EI.

On peut avoir des risques de dépendance physique si on arrête la morphine : chez un sujet qui a utilisé des fortes doses de morphine pour des douleurs intenses, si ces douleurs diminuent, on ne va pas arrêter brutalement l'utilisation de la morphine. Si on arrête du jour au lendemain, on aura un syndrome de manque avec des signes physiques qui vont apparaître. On va diminuer progressivement sur quelques semaines la posologie. Ça peut se faire en 3-4 semaines.

Chez un toxicomane, la dépendance physique va arriver très vite s'il n'a pas sa dose de morphine.

On peut avoir la dépendance psychologique, ça existe chez les toxicomanes. Également chez le sujet qui souffre mais c'est très rare (1 patient/2500).

6. Choix de l'opioïde en fonction du terrain

Asthme, BPCO : pas de CI, il faudra juste s'intéresser à la fonction respiratoire du patient. On évite la codéine comme antitussif car elle n'a aucun intérêt chez ces patients. Insuffisance hépatique sévère : CI de la buprénorphine car elle va s'accumuler.

Grossesse, allaitement : on évite d'utiliser ce type de produits car on peut avoir de la dépendance physique et psychique chez le nouveau-né.

Traitement par le Tramadol : beaucoup d'interactions → surtout avec la carbamazépine donc ça va diminuer l'efficacité du Tramadol.

Le Tramadol est un opioïde faible, mais il est également un inhibiteur de la recapture de la sérotonine donc il faut faire attention avec l'utilisation des produits qui ont une action sérotoninergique (tramadol ou pethidine + IMAO) car on risque de provoquer un syndrome sérotoninergique qui peut entraîner des effets très graves (agitation, tremblements, augmentation importante de la tension artérielle).

Traitement par agoniste partiel (buprénorphine, nalbuphine): on ne peut pas les associer avec la morphine ou ses dérivés (diminution des effets des opioïdes). Il y aura un effet plafond

II. Conclusion

En fonction du type de douleur, on ne va pas utiliser les mêmes produits. On va essayer d'adapter individuellement la posologie de ces différents produits en fonction de la sévérité de la douleur. On va essayer également de faire tourner ces produits en fonction de l'efficacité, en fonction des EI.

Maintenant, on n'hésite plus à utiliser des antalgiques puissants si on pense que la douleur est très importante car on pourra toujours revenir à 0 (sevrer le patient) si on a bien maîtrisé les posologies.