

Quoi de neuf sur l'analgésie dans nos pratiques quotidiennes Les autres antalgiques injectables

**Céline LUNION - Nicolas GICQUEL - Thierry LABAILLE
Hôpital Antoine BECLERE –
Département d'Anesthésie –Réanimation
157, rue de la porte de Trivaux – 92140 CLAMART**

INTRODUCTION

L'absence de douleur faisant partie des critères de sortie de la salle de réveil, l'anticipation du traitement de la douleur aiguë post-opératoire reste une priorité et améliore par voie de conséquence la prise en charge en SSPI. Pour cela, il faut bien entendu s'adapter aux propriétés pharmacocinétiques des agents utilisés et tenir compte des précautions d'emplois ainsi que des contre indications.

Les antalgiques possédant tous des effets indésirables, un des intérêts de l'analgésie multimodale est de réduire l'incidence de leurs effets secondaires [1]. Bien entendu, l'objectif premier de l'association de plusieurs agents analgésiques étant l'obtention d'une analgésie optimale via une action synergique d'une bi voire tri thérapie analgésique produisant ainsi un effet d'épargne d'un agent sur la consommation d'un autre.

Le support de différentes méthodes d'évaluation dans la douleur aiguë post-opératoire améliore dans la majorité des cas, l'efficacité du soignant dans la gestion de la douleur en SSPI.

La mise en place de protocoles de soins « d'analgésie péri-opératoire » permettent de sécuriser cette prise en charge et dans certains cas d'être optimale en terme de coût et d'économie de santé.

Nous développerons ci-dessous différentes molécules injectables utilisées dans la prise en charge des patients en SSPI [2,3].

MORPHINE

C'est la pierre angulaire de l'analgésie précoce post-opératoire.

PHARMACOCINETIQUE

Le délai d'action après administration intraveineuse en bolus est de l'ordre de 3 à 6 mn. correspondant au pic de concentration cérébrale d'où la nécessité d'espacer les titration d'au moins de 5 à 10 mn. Sa durée d'action est de l'ordre de 4h.

La morphine liée aux protéines plasmatiques dans la proportion de 30%, traverse la barrière hématoencéphalique d'où ses effets centraux ainsi que le placenta. La morphine est métabolisée essentiellement par le foie en dérivés glycuconjugués. La demi-vie plasmatique est d'environ 2 à 4h, l'élimination se faisant essentiellement par voie urinaire.

PHARMACODYNAMIE

Action centrale mais aussi périphérique, elle a une action analgésique doses dépendantes. Elle peut agir sur le comportement psychomoteur et peu provoquer selon les doses et le terrain sédation ou excitation.

Ses principaux effets secondaires en SSPI sont la sédation, les nausées et vomissements, le prurit, la rétention urinaire, la dépression respiratoire.

UTILISATION EN SSPI

Du fait de la grande variabilité tant pharmacocinétique que pharmacodynamique de la morphine l'optimisation d'un traitement morphinique passe par un processus nécessaire de titration permettant d'assurer au mieux et au plus vite l'analgésie postopératoire.

Dans notre service la titration morphinique repose autant sur l'injection de bolus répétés de morphine, que le dépistage de ses effets secondaires.

L'injection de morphine est administrés en fonction de :

- D'une évaluation de la douleur par une ENS de 0 à 10, l'administration de bolus est initiée pour un chiffre \geq à 3.
- La dose de morphine (3 à 5 mg) est prédéterminée tenant compte de l'âge et du poids du patient.
- Au bout de 5 min. une nouvelle réévaluation par ENS est effectuée avec nouvelle réinjection si nécessaire.

Le dépistage des effets secondaires repose sur :

- Evaluation de la sédation par une échelle numérique de 0 à 3.
- Mesure de la fréquence respiratoire en dehors de toutes stimulations.
- Evaluation de la saturation artérielle en oxygène.
- Dépistage de troubles digestifs (nausées voire vomissements).

Y-A-T'IL UNE DOSE LIMITE A LA TITRATION ?

Le concept même de dose limite est une erreur puisqu'il sous entend l'arrêt de l'administration de morphine avant le soulagement de la douleur et avant même l'éventuelle apparition de signes de surdosage précédemment évoqués (bradypnée et sédation). Le risque donc de cette valeur limite est d'aboutir à une mauvaise prise en charge de la douleur post-opératoire. Il faut plutôt parler de notion de dose d'alerte. Celle-ci étant atteinte le médecin anesthésiste réévaluera le traitement, en introduisant d'autres antalgiques non morphiniques. Cependant il ne faut pas omettre qu'une analgésie insuffisante malgré une titration importante peut-être l'expression d'une complication chirurgicale précoce voire plus simplement d'un globe vésical

La titration morphinique légitime en SSPI est cependant une charge de travail pour le personnel infirmier au minimum 2 à 3 min. pour chaque patient. Elle prolonge par ailleurs la durée de séjour en SSPI. L'analgésie postopératoire doit donc impérativement être débutée avant l'arrivée du patient en SSPI en tenant compte de la pharmacocinétique des antalgiques employés, diminuant ainsi les effets secondaires propres à la titration [4].

LES AINS

Les AINS ont un effet prouvé en postopératoire seuls ou associés, ils font parti de l'arsenal thérapeutique de l'analgésie multimodale.

PHARMACOCINETIQUE

Administrés par voie parentérale les AINS ont une action de 4 à 6h. La demi-vie plasmatique est d'environ 2 heures, avec une forte liaison aux protéines plasmatiques (99%), traversent la barrière hémato encéphalique et la barrière placentaire. Métabolisés principalement par le foie et éliminés par voie urinaire, sa demi-vie d'élimination est augmentée chez la personne âgée. La posologie recommandée maximale est de 300mg par jour concernant le kétoprofène en règle générale 50mg/6heures.

PHARMACODYNAMIE

Leurs effets analgésiques reposent sur l'inhibition de la production de prostaglandines qui jouent un rôle dans la sensibilisation des voies de la douleur. Ils empêchent la transformation de l'acide arachidonique en prostaglandine par l'inhibition des enzymes cyclooxygénases 1 et 2. Les antiCOX-1 actuellement les seuls disponibles par voie parentérale ont des effets connus : sur l'aggrégation plaquettaire, la filtration glomérulaire, la muqueuse gastrique, la musculature bronchique. Pour certains ils sont contrindiqués dans le cadre de chirurgie à risque hémorragique ou infectieux. Une durée d'utilisation inférieure à 3 jours limite le risque

de complications gastriques. Utilisés seuls, l'effet d'épargne morphinique est de l'ordre de 45% [5,6].

NEFOPAM

Cet antalgique non morphinique présente un regain d'intérêt ces dernières années dans le cadre de l'analgésie « balancée » et cela pour plusieurs raisons : outre l'épargne morphinique significative qu'il procure dans le cadre de l'analgésie multimodale, cet agent n'induit pas de dépression respiratoire, n'a aucun effet sur l'hémostase, diminue le frisson post-opératoire et permettrait de prévenir le phénomène de l'hyperalgésie générée par la morphine (effet anti NMDA).

PHARMACOCINETIQUE

La posologie habituelle en per opératoire comme en post opératoire est de 20 mg IV (ou IM) 4 à 6 fois par 24 h. (dose maxi 120 mg). Il n'y a pas d'AMM chez le sujet de moins de 15 ans.

Les concentrations sériques maximales sont d'environ 70 mg/ml⁻¹.

Par voie IV, le pic plasmatique s'établit en 15 à 20 min après une perfusion lente de 30 mn.

La demi-vie plasmatique est de 3 à 5 heures.

La liaison aux protéines plasmatiques est de 75%

Le nefopam est métabolisé par le foie et l'élimination des métabolites est principalement urinaire.

Administré par voie orale sous sa forme injectable (hors AMM) le nefopam a une faible bio-disponibilité d'environ 36% du fait du first pass hépatique.

PHARMACODYNAMIE

Le nefopam est un analgésique central non morphinique agissant au niveau supra spinal et spinal. Il inhibe la recapture de différents neuromédiateurs (mono-amines) telles que la dopamine, la noradrénaline, la sérotonine et exerce ainsi un effet antinociceptif par l'activation des voies sérotoninergiques descendantes inhibitrices de la douleur.

Le nefopam respecte la fonction respiratoire, la muqueuse digestive et le transit. Il n'a pas d'action antipyrétique et n'a aucun effet sur l'hémostase. Il ne provoque pas d'accoutumance, de dépendance ou de phénomène de sevrage. Le nefopam présente un intérêt non négligeable dans la prévention du frisson post opératoire qui peut être délétère chez certains patients. Il est aussi efficace que la clonidine ou le tramadol dans ce domaine.

Cependant, le nefopam présente l'inconvénient de provoquer assez souvent des nausées, sueurs, tachycardie et d'autres réactions de type atropinique.

L'initialisation du nefopam en perfusion IVL sur 60 min de la phase per opératoire et le relais par une perfusion continue sur 24 heures favoriseraient une meilleure tolérance clinique du produit.

Le nefopam est contre indiqué en cas de grossesse ou d'allaitement, d'antécédents d'épilepsie, de glaucome à angle fermé, d'adénome prostatique, d'hypertension intra crânienne.

Des précautions et adaptations des doses sont nécessaires en cas d'insuffisance rénale ou hépatique ou d'insuffisance coronarienne.

CARACTERISTIQUES CLINIQUES

NEFOPAM SEUL

Le nefopam appartient à la classe des analgésiques non morphiniques de palier I. Dotés d'un court délai d'action, les effets indésirables demeurent le facteur limitant du nefopam même s'il a prouvé son efficacité dans le cadre de douleurs faibles à modérées (chirurgies mineures).

NEFOPAM et MORPHINE

Les études réalisées à ce jour ont montré que :

20 mg de nefopam ont une activité analgésique équivalente à celle de 6 à 12 mg de morphine.

L'association nefopam-morphine permet l'obtention d'une épargne morphinique de 30 à 50% dans la période post opératoire avec une amélioration concomitante de la qualité de l'analgésie.

L'administration précoce de nefopam dès la phase per opératoire permet d'obtenir un effet analgésique significatif en post opératoire immédiat et limite la survenue de ses effets indésirables.

L'association nefopam et de morphine en post opératoire permettrait de réduire les doses de nefopam comme de morphine, témoignant ainsi d'une infra additivité de ces deux agents.

Le nefopam aurait un probable effet anti-hyperalgésique du même mode que la kétamine en bloquant les récepteurs NMDA, d'où l'intérêt d'initier l'injection de nefopam le plus tôt en per opératoire afin de prévenir la sensibilisation à la douleur induite par les opiacés [7].

NEFOPAM et ANTALGIQUES NON MORPHINIQUES

Même si d'autres études sont attendues dans ce domaine, la bi voire tri thérapie analgésique dans la période péri-opératoire fait partie de nos pratiques quotidiennes. En effet, le principe d'associer des analgésiques de mécanismes d'action différents, améliore largement la qualité de l'analgésie par un effet synergique (nefopam-AINS) ou du moins additif (nefopam-paracétamol). Cette méthode permet de réaliser une épargne morphinique encore plus importante, et réalise en SSPI des scores

d'évaluation de la douleur encore plus bas dans le cadre de chirurgies modérées voire majeures [8].

PARACETAMOL

Prescrit seul ou dans le cadre d'une analgésie multimodale, le paracétamol est à ce jour l'agent analgésique non opioïde le plus utilisé pendant la période péri-opératoire.. Comme les salicylés, le paracétamol dispose d'une activité antipyrétique, mais l'absence d'activité anti-inflammatoire ou anti-agrégant, ainsi que l'absence de toxicité sur la muqueuse gastroduodénale le rend plus malléable que les AINS. De plus, utilisé en association avec la morphine, le paracétamol pourrait s'avérer utile pour limiter la survenue de l'hyperalgésie induite par les morphiniques [9].

PHARMACOCINETIQUE

La posologie habituelle chez l'adulte est de 15 mg/kg sans dépasser 1 g de paracétamol par administration en respectant un intervalle d'au moins 4 heures entre deux perfusions.

La dose maximale journalière ne doit pas excéder 60 mg/kg.

La solution de paracétamol doit être administrée en perfusion IV de 15 min pour l'obtention du pic de l'effet analgésique au bout de 60 min. Passé ce délai de perfusion, l'effet analgésique recherché est altéré voire diminué.

La demi-vie plasmatique est comprise entre 90 min et 3 heures.

L'action analgésique disparaît en 6 heures environ .

La liaison aux protéines plasmatiques est faible (< 20%).

Le paracétamol est métabolisé par le foie et l'élimination des métabolites est essentiellement urinaire à 90%.

Administré par voie orale, il existe un effet de premier passage hépatique peu marqué puisque sa bio disponibilité avoisine le taux de 80%. Par contre un retard de vidange gastrique peu retarder sa résorption.

PHARMACODYNAMIE

Le mécanisme d'action précis du paracétamol reste encore à démontrer. Ce qui est avancé à ce jour est que :

Le paracétamol traverse la barrière hémato encéphalique et y exerce une action centrale. C'est la concentration du paracétamol dans le LCR qui serait lié à l'action analgésique du produit. Une administration par bolus discontinu sur 15 min permet l'obtention de concentrations plasmatiques au pic autorisant ainsi plus de passage dans le LCR et procurant de ce fait une meilleure efficacité analgésique. Son administration doit tenir compte de son pic d'efficacité analgésique qui se situerait aux alentours de 60 min ; l'injection précoce est le gage d'efficacité.

Le paracétamol aurait une probable action indirecte sur les récepteurs sérotoninergiques situés au niveau spinal et supra-spinal (tronc cérébral). L'utilisation

concomitante d'antisétoninergiques type setron (ex : zophren®) pourrait diminuer ou antagoniser l'effet analgésique du paracétamol [10]. Actuellement, on avance l'idée d'un probable effet plateau de l'action analgésique du paracétamol, notamment lorsqu'il est administré par voie orale et utilisé seul par voie IV dans le cadre de douleurs intenses.

Aux doses thérapeutiques, le paracétamol est en général bien toléré sauf en cas d'hypersensibilité et d'insuffisance hépato-cellulaire sévère. La nouvelle présentation du paracétamol (qui remplace le propacetamol) s'est accompagnée d'une meilleure tolérance locale à l'injection et règle le problème de l'hypersensibilité cutanée chez le personnel soignant.

CARACTERISTIQUES CLINIQUES

PARACETAMOL SEUL

Cet antalgique non opioïde de niveau I trouve sa place en mono thérapie pour des chirurgies mineures

C'est le médicament le plus prescrit en anesthésie ambulatoire du fait de sa faible toxicité.

Une puissance analgésique faible sans oublier un probable effet plateau limite l'utilisation unique de cet agent analgésique dans le cadre de douleurs post opératoires modérées à intenses.

Cependant, le paracétamol reste l'agent central de la bi-thérapie (paracétamol /AINS) voire tri-thérapie (paracétamol / acupan / AINS) analgésique.

PARACETAMOL et MORPHINE

L'association paracétamol-morphine permet de réaliser une épargne morphinique d'environ 30% dans le cadre de douleurs modérées, mais cela sans pour autant diminuer les effets indésirables inhérents aux opiacés.

L'efficacité analgésique du paracétamol en post opératoire demeure inférieure aux AINS, mais sa faible toxicité le rend plus malléable que les AINS.

Le paracétamol semblerait avoir un effet protecteur contre la survenue de l'hyperalgésie induite par les opiacés. Il ne s'agit là encore que de théorie mais il est probable que le paracétamol réduise l'action facilitatrice de la nociception induite par les récepteurs NMDA.

PARACETAMOL et AINS

Globalement, les AINS ont une puissance analgésique supérieure au paracétamol. L'association de ces deux agents en complément de la morphine, leur permet de trouver leur place dans le cadre de l'analgésie post opératoire de chirurgie modérée voire majeure [7].

AUTRES MOLECULES

Plus anecdotique, d'autres produits injectables essentiellement administrés en peropératoire pourraient permettre de diminuer les besoins morphiniques en SSPI.

CLONIDINE

L'administration par voie systémique de la clonidine (alpha-2 agoniste) a été moins étudiée que par voie péridurale ou intrathécale. Sa puissance analgésique va en décroissant pour les voies intrathécale, péridurale et systémique. Administrée en prémédication elle permet de réduire de 40% la consommation de sufentanil en chirurgie vasculaire. Certains travaux suggèreraient que la clonidine limiterait les phénomènes de désensibilisation et d'hyperalgésie aiguë induits par le rémifentanil. Cependant elle reste peu utilisée en pratique courante du fait de ses effets secondaires : sédation et répercussions hémodynamiques par baisse de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque [11,12].

MAGNESIUM

C'est le deuxième cation intracellulaire après le potassium. Impliqué dans plus de 300 réactions enzymatiques il diminue entre autre l'excitabilité de certains neurones entre autres par le blocage des récepteurs NMDA. Administré dès l'induction de l'anesthésie (bolus de 50mg/kg suivi par une perfusion de 500mg/h) il diminue dans certaines études les besoins morphiniques per et postopératoires. Il potentialise les curares non dépolarisants et prévient les frissons postopératoires. Il ne peut être actuellement considéré que comme une thérapeutique adjuvante et nécessite de plus amples investigations car la littérature reste contradictoire [13].

LIDOCAINE

Les anesthésiques locaux ont une action anti-inflammatoire qui se manifeste surtout par une réduction de l'activation des polynucléaires macrophages et par une réduction de la production de radicaux libres. La lidocaine semble être le plus puissant des anesthésiques locaux quant à son pouvoir anti-inflammatoire. Administrée préventivement (1,5mg/kg en bolus, 30 mn avant l'incision puis perfusion de 1,5 mg/kg/h) la lidocaine permettrait lors de chirurgies abdominales lourdes de diminuer la consommation de morphine en post-opératoire en modulant l'induction de l'hyperalgésie centrale [14,15].

CONCLUSION

L'anticipation en peropératoire d'une analgésie multimodale tenant compte de la pharmacocinétique de différentes molécules injectables doit permettre, en réduisant le délai d'obtention d'une analgésie efficace, une diminution des temps de séjour en SSPI.

La mise en place de protocoles écrits de l'analgésie postopératoire et son évaluation par un programme d'assurance-qualité ne peuvent être qu'encouragés.

BIBLIOGRAPHIE

1. Quels sont les bénéfices réels de l'analgésie multimodale ? F. Aubrun, JEPU 2004 : 385-394 .
2. Approche pharmacoéconomique : rapport coût/bénéfice des antalgiques non morphiniques. M. Beaussier, JEPU 2004 : 415-422.
3. Coût de l'analgésie postopératoire. C. Jayr, JEPU 2000 : 131-138.
4. Titration morphinique. P.J. Zetlaoui, Conférence d'actualisation SFAR 1999 : 365-379.
5. Pharmacologie des anti-inflammatoires non stéroïdiens et indications pour l'analgésie postopératoire. E. Viel et al, Conférence d'actualisation SFAR 2000: 323-334.
6. AINS non spécifiques : impact clinique des effets secondaires. O. Kurdi et al, JEPU 2004 : 299-316.
7. Effet du néfopam sur la surconsommation de morphine induite par de fortes doses de rémifentanil au cours d'anesthésies au propofol pour chirurgie abdominale lourde. M. Tirault et al, Anesth Analg 2006 ;102 : 110-117.
8. Quelles sont les véritables indications du paracétamol et du néfopam ? C. Rémy, JEPU 2004 : 349-355.
9. Le paracétamol en médecine périopératoire chez l'adulte. D. Benhamou, Conférence d'actualisation SFAR 2004 : 723-730.
10. Analgesic effect of acetaminophen in humans : first evidence of a central serotonergic mechanism. G. Pickering et al, Clin Pharmacol Ther 2006;79:371-378.
11. Faut-il encore utiliser la clonidine par voie systémique ? X. Paqueron et al, JEPU 2004 : 357-365.
12. Existe-t-il une place pour la clonidine par voie systémique pour la prise en charge de la douleur postopératoire ? M. De Kock, JEPU 2003 : 451-457.
13. Place du magnésium dans la prise en charge périopératoire des douleurs postopératoires. L. Roediger et al, JEPU 2003: 459-468.
14. Les anesthésiques locaux sont-ils des anti-inflammatoires? J.P. Estebe, Evaluation et traitement de la douleur SFAR 2002 :119-126.
15. Perioperative intravenous lidocaine has preventive effects on postoperative pain and morphine consumption after major abdominal surgery. W. Koppert et al, Anesth Analg 2004;98:1050-1055.