



Pièges à éviter dans le traitement de la douleur

Comme pour tout traitement médicamenteux, il existe dans le traitement des patients douloureux toute une série de pièges à éviter qui non seulement peuvent empêcher un soulagement efficace de la douleur, mais développent également dans certains cas des effets risquant de mettre en danger la vie du malade. Quatre pièges classiques spécifiques du traitement de la douleur sont présentés dans ce numéro : la pseudo-diarrhée, le risque de toxicité du prétendument inoffensif paracétamol, le syndrome sérotoninergique et le paradoxe de l'hyperalgésie induite par des opioïdes

Pseudo-diarrhée

Noémi de Stoutz

Description de cas

Un patient de 80 ans souffrant d'arthrose sévère reçoit depuis plus d'un an, outre des AINS, une dose d'opioïde stable qui lui permet d'accomplir sans entrave les activités de la vie quotidienne. Il reçoit également du picosulfate de sodium et du séné comme laxatifs, la dose étant ajustée en permanence

en fonction des besoins. Après qu'il est resté deux jours sans aller à la selle et que la dose de laxatifs a été prudemment augmentée, il émet des selles liquides. La dose de laxatifs est réduite. Au cours des jours suivants, ses selles continuent à être liquides ; puis surviennent une incontinence et des douleurs

périnéales croissantes en position assise. Le toucher rectal met en évidence de grandes quantités de selles dures, et une radiographie de l'abdomen sans préparation montre la présence de matières fécales dans tout le côlon. Le problème est réglé par évacuation manuelle, lavement avec irrigateur et augmentation à court terme de la dose de laxatifs. Les proches du patient apprennent à identifier ce type d'épisode et lui administrent en outre chaque fois de l'huile de paraffine dès que se manifeste l'incontinence.

Suite à la page 2

Sommaire

Pseudo-diarrhée; Noémi de Stoutz	1
Le prétendument inoffensif paracétamol; Noémi de Stoutz	2
Le syndrome sérotoninergique; Ulrich W. Buettner	3
L'hyperalgésie induite par des opioïdes; Alain Borgeat	4
Impressum	2

Ont contribué à ce numéro:
Dr méd. Noémi de Stoutz, Forch
Professeur Alain Borgeat, Hôpital universitaire Balgrist, Zurich
Professeur Ulrich W. Buettner, Clinique neurologique, Hôpital cantonal d'Aarau

Suite de la page 1:
Pseudo-diarrhée

Le prétendument inoffensif paracétamol

Noémi de Stoutz

Physiopathologie

Lorsque des scybales irritent la muqueuse rectale, celle-ci sécrète de l'eau et du mucus. Ce liquide est évacué et interprété comme de la diarrhée ; la réduction de la dose de laxatifs aggrave le problème. Dans les cas extrêmes, cela peut donner lieu à des ulcères rectaux et à des saignements. En plus de l'examen clinique, une simple radiographie antéro-postérieure de l'abdomen sans préparation est particulièrement riche en informations, car elle renseigne sur le contenu fécal de la totalité du côlon.

Diagnostic différentiel

La pseudo-diarrhée est un symptôme concomitant classique d'une forte constipation. Elle est fréquente dans le traitement chronique par les opioïdes. Autres causes possibles de diarrhée apparente (sans augmentation de la quantité des selles) :

- les hémorroïdes
- les fissures anales
- les fistules vésico-rectales (par exemple en cas de destruction d'une tumeur)
- le stress
- le côlon irritable

Remarques

La diarrhée est définie comme une augmentation de la quantité et de la fréquence des selles. Il est généralement très difficile d'apprécier de façon exacte la quantité des selles. Il est fréquent que des selles liquides soient considérées comme de la diarrhée à partir du moment où l'on est obligé de se nettoyer plus que d'habitude.

Description de cas n° 1

Une patiente de 56 ans ne présente plus de troubles depuis un an après résection d'une tumeur au cerveau, à l'exception d'une difficulté à trouver les mots. Recevant des doses stables de phénobarbital et de corticoïdes, elle est également bien équilibrée sur le plan du traitement antiépileptique. Or voici que surviennent à nouveau des céphalées, lesquelles répondent bien à 4 x 500 mg de paracétamol. On suppose que celles-ci sont dues à une récurrence de la tumeur. Dans le cadre des examens effectués pour en trouver l'origine, on constate une forte élévation des enzymes hépatiques qui reste inexpliquée.

Description de cas n° 2

Un patient de 68 ans atteint d'un cancer du côlon et présentant des métastases hépatiques étendues, stabilisées depuis des mois, se plaint de douleurs épigastriques légères. A raison de 4 x 500 mg de paracétamol, on parvient à un bon contrôle de la douleur. En l'espace d'une semaine, le patient sombre dans la confusion, puis le coma et finit par mourir. A l'autopsie, on constate qu'il n'y a pas de parenchyme hépatique.

Les deux patients avaient reçu une dose en principe inoffensive de paracétamol. Cela a entraîné chez l'un comme chez l'autre une nécrose des hépatocytes bien qu'aucun des deux n'ait été alcoolique.

Métabolisme et toxicité

Le paracétamol présente un métabolisme hépatique complexe. Il est pour environ 98 % métabolisé sous forme conjuguée alors que, normalement, seule une faible proportion est hydroxylée en N-acétyl-p-benzochinonimine hautement réactive sous l'effet des enzymes du cytochrome P450. Il faut surtout savoir que ce métabolite réagit avec le glutathion, perdant ainsi sa toxicité. Il y a nécrose des cellules hépatiques lorsque ce métabolite est formé en quantité supérieure à ce qui peut être capté par le glutathion présent.

C'est en premier lieu ce qui se produit lorsque le parenchyme hépatique est lésé (par exemple en cas de cirrhose du foie) ou qu'il est réduit (par exemple en raison de métastases hépatiques étendues) et qu'il y a moins de glutathion à disposition. Et c'est en second lieu ce qui se passe lorsqu'une induction enzymatique (par exemple sous l'effet de certains antiépileptiques) augmente la proportion du paracétamol hydroxylé.

Conclusion

Le paracétamol est un antalgique efficace et relativement inoffensif, mais les situations dans lesquelles le risque de toxicité est accru sont sensiblement plus nombreuses qu'on ne le pense.

Impressum

Comité de rédaction: Pr A. Borgeat, Zurich; Pr U.W. Buettner, Aarau; Dr M. Felder, PD, Zurich; Pr P. Keel, Bâle; Pr S. Palla, médecine dentaire, Zurich; rédactrice responsable: Dr Renate Bonifer, IMK Institut pour la médecine et la communication SA, Bâle
Les noms de marque peuvent être protégés par le droit de marques, même si l'indication correspondante devait faire défaut. Aucune garantie n'est donnée en ce qui concerne les indications relatives à la posologie et à l'administration de médicaments.
Publication en collaboration avec la Société suisse pour l'étude de la douleur. Editeur: Christian Jäggi, IMK, Bâle; Edition: IMK Institut pour la médecine et la communication SA, Münsterberg 1, 4001 Bâle, tél. 061/271 35 51; fax 061/271 33 38; e-mail: dolor@imk.ch; http://www.dolor.ch; Parution: trimestrielle

Avec l'aimable soutien de



© IMK

31 décembre 2005, ISSN 1422-0601

Le syndrome sérotoninergique

Ulrich W. Buettner

Le syndrome dit sérotoninergique constitue un syndrome probablement fréquent, mais vraisemblablement sous-diagnostiqué en raison du manque de connaissances de la plupart des médecins à ce sujet. C'est un tableau clinique pouvant mettre en danger la vie du patient et qui, dans sa forme légère, passe régulièrement inaperçu ou bien encore qui fait l'objet d'un diagnostic erroné.

Ce syndrome a pour origine la stimulation excessive de différents récepteurs postsynaptiques de la sérotonine.

Ce syndrome est déclenché par l'usage de certains médicaments ; il est dû soit à une action pharmacologique directe [1], soit à l'effet d'une interaction entre différents médicaments sérotoninergiques qui, souvent, ont la propriété d'inhiber le cytochrome P450, et en particulier les isoenzymes CYP2D6 et CYP3A4 [2].

Description de cas

Une anamnèse caractéristique se présente de la façon suivante :

Une patiente de 55 ans est hospitalisée au service des urgences pour les symptômes suivants : fièvre à 38.5°C, agitation, tremblement et obnubilation. Il s'ensuit un large éventail de diagnostics différentiels dont il ne peut être question ici en détail. Les examens ultérieurs et les données anamnestiques aboutissent au diagnostic de syndrome sérotoninergique. La patiente prend depuis quelque temps un ISRS en raison de troubles somatoformes douloureux et a reçu de surcroît un opioïde la veille de son admission aux urgences

en raison d'un contrôle insuffisant de la douleur.

Pharmacologie

L'association d'un ISRS et d'un opioïde a entraîné une stimulation accrue des récepteurs de la sérotonine et a déclenché la cascade du syndrome sérotoninergique.

L'arrêt immédiat du traitement provoque l'interruption de la cascade et aboutit à une régression rapide des manifestations pathologiques en l'espace de 24 heures. Dans le cas présent, une poursuite de la stimulation des récepteurs de la sérotonine aurait pu conduire au tableau clinique complet, comportant des symptômes potentiellement mortels qui nécessitent un traitement de médecine intensive.

La seule prise d'un médicament sérotoninergique, l'association

de médicaments de ce type ou l'augmentation de la dose de ces médicaments peuvent déclencher ce syndrome qui est rarement pris en compte (voir Tableau). En règle générale, on observe les symptômes suivants dans une association variable, étant entendu qu'une augmentation massive du tonus musculaire peut venir se rajouter et masquer les symptômes :

- agitation
- sudation
- tremblement
- clonus
- troubles de la conscience
- augmentation du tonus
- hyperthermie

Bibliographie

1. Bertoli R, Tosi M, Vanini G, Caduff P, und Cerny A: Serotonin-Syndrom bei Mirtazapin-Monotherapie. Schweiz Med Forum (5):859-861, 2005
2. Boyer EW, and Shannon M: The serotonin syndrome. N Engl J Med;352:1112-1120, 2005

Substances et interactions pouvant être associées à un syndrome sérotoninergique

ISRS : sertraline, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, citalopram

Antidépresseurs : trazodone, buspirone, clomipramine, venlafaxine

Inhibiteurs de la MAO : moclobémide

Anticonvulsivants : valproate

Analgésiques : fentanyl, tramadol

Antiémétiques : ondansétron, granisétron, métoclopramide

Antimigraineux : triptans

Anorexigènes : sibutramine

Antibiotiques, virostatiques : linézolide, ritonavir

Autres médicaments : lithium

Usage de drogues : ecstasy (MDMA), LSD

Interactions avec risque de syndrome sérotoninergique sévère

Paroxétine et buspirone

Linézolide et citalopram

Moclobémide et ISRS

Tramadol, venlafaxine et mirtazapine

Source : d'après Boyer et Shannon[2] ; le tableau ne prétend pas à l'exhaustivité.

Hyperalgésie induite par les opioïdes

Alain Borgeat

Cas clinique

Patiente de 58 ans souffrant de douleurs lombaires chroniques depuis 15 ans, sous opioïde depuis 5 ans (MST 300 mg/24 h).

Depuis 6 mois aggravation progressive des symptômes douloureux nécessitant l'introduction d'un patch de fentanyl à 25 µg.h⁻¹.

Efficace pendant quelques jours, le dosage de fentanyl transdermal a du être rapidement augmenté à 100 µg.h⁻¹.

Le développement d'une hyperalgésie induite par les opioïdes a été suspectée. La patiente a été hospitalisée et a reçu une perfusion continue de kétamine à 0.5 mg.kg⁻¹.h⁻¹ avec sevrage progressive de MST et du fentanyl transdermal.

Après 10 jours bon contrôle des douleurs avec kétamine PO 2 x 20 mg et MST 150 mg/24 h. Le patch de fentanyl a pu être stoppé au 6^{ème} jour de traitement.

Aspects pharmacologiques

Les opioïdes produisent leurs effets analgésiques en modulant la transmission nociceptive. A côté des effets secondaires traditionnels associés au traitement avec cette classe de médicaments, le développement de la tolérance et de la dépendance aux opioïdes a suscité récemment l'intérêt des cliniciens «chercheurs».

L'expérience montre que l'exposition prolongée aux opioïdes résulte en un besoin accru pour maintenir un effet analgésique comparable. Traditionnellement ce phénomène a été mis sur le compte de la seule tolérance. Cependant des études récentes, animales et humaines, ont montré que l'arrêt brutal d'un traitement aux opioïdes pouvait entraîner des réponses hyperalgésiques.

Bien que paradoxal l'évidence expérimentale et clinique indique que l'administration d'opioïdes peut induire une augmentation de la sensibilité à la douleur (hyperalgésie); pharmacologiquement l'hyperalgésie induite par les opioïdes se traduit par un aplatissement vers la droite de la courbe dose-réponse.

Ce phénomène doit être reconnu car les implications cliniques directes sont importantes, il s'agira non pas d'augmenter les doses d'opioïdes mais au contraire de les diminuer. Les points essentiels de la connaissance de l'hyperalgésie induite par les opioïdes sont:

Activation des systèmes pronociceptifs

Les opioïdes activent simultanément, dès la première administration, non seulement des systèmes inhibiteurs de la nociception mais également des systèmes facilitateurs de la nociception (systèmes pronociceptifs).

L'activation des systèmes pronociceptifs peut être prévenue par des antagonistes des récepteurs NMDA comme la kétamine.

L'activation des systèmes pronociceptifs NMDA-dépendants dure plus longtemps que celle des systèmes antinociceptifs et se traduit par une hyperalgésie qui peut durer plusieurs jours, de manière dose-dépendante en fonction de la dose d'analgésique opioïde utilisée. Elle sera d'autant plus marquée que la demi-vie de l'opioïde est courte.

Conséquences pour la pratique

La sensibilisation à la douleur, via les systèmes pronociceptifs, pourrait jouer un rôle certain dans les processus de chronicisation de la douleur.

L'hypersensibilité de longue durée induite par les opioïdes est responsable de la tolérance aux effets analgésiques des substances opiacées.

Le traitement de l'hyperalgésie induite par les opioïdes nécessite la diminution de la dose d'opioïde et l'introduction d'un agent analgésique d'une autre classe.