

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR POSTOPÉRAIRE

Hélène Beloeil

Service d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital de Bicêtre, 78 rue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin Bicêtre cedex. E-mail : helene.beloeil@bct.aphp.fr

INTRODUCTION

Le principe d'analgésie balancée décrit par Kehlet en 1990 [1] prévaut actuellement en matière d'analgésie postopératoire. Les prescriptions d'associations d'analgésiques de classes différentes sont la règle, aujourd'hui, afin d'optimiser l'analgésie tout en limitant les effets indésirables attribuables aux différents agents antalgiques. Les recommandations formalisées d'expert (RFE) publiées par la Sfar en 2008 [2] précisent ainsi qu'il est recommandé d'associer au moins un analgésique non morphinique lorsque de la morphine est utilisée en postopératoire par voie systémique. Ces associations d'antalgiques doivent être justifiées sur le plan physiopathologique. Les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques secondaires à ces associations d'antalgiques peuvent être favorables ou défavorables. Elles devraient ainsi toutes faire l'objet d'une évaluation pharmacologique et clinique rigoureuse faisant la preuve de leur intérêt. Ceci, y compris pour des associations couramment utilisées, n'est pas toujours le cas. Après avoir rappelé un certain nombre de concepts pharmacologiques utiles (synergie, additivité, antagonisme), cet exposé détaille les différentes associations ayant montré un intérêt en pratique clinique ainsi que les associations à éviter.

1. BASES RATIONNELLES DE L'ASSOCIATION D'ANTALGIQUES

L'utilisation simultanée de plusieurs analgésiques vise essentiellement à améliorer les effets recherchés ou à obtenir un meilleur rapport entre les effets analgésiques et les effets indésirables potentiels. Pour être rationnelle une association d'antalgiques doit comporter des molécules agissant en règle générale sur des cibles différentes impliquées dans des mécanismes physiopathologiques identifiés. Un exemple classique est l'association d'un anti-inflammatoire

non-stéroïdien (AINS) (réduction de la production de prostaglandines principalement en périphérie) à un opiacé (agissant sur des récepteurs centraux). On peut également citer, l'association d'un opiacé et d'un dérivé monoamine qui agissent tous les deux au niveau central mais par un mode d'action différent. La Figure 1 et le Tableau I rappellent les différents sites et mécanismes d'action des principaux antalgiques.

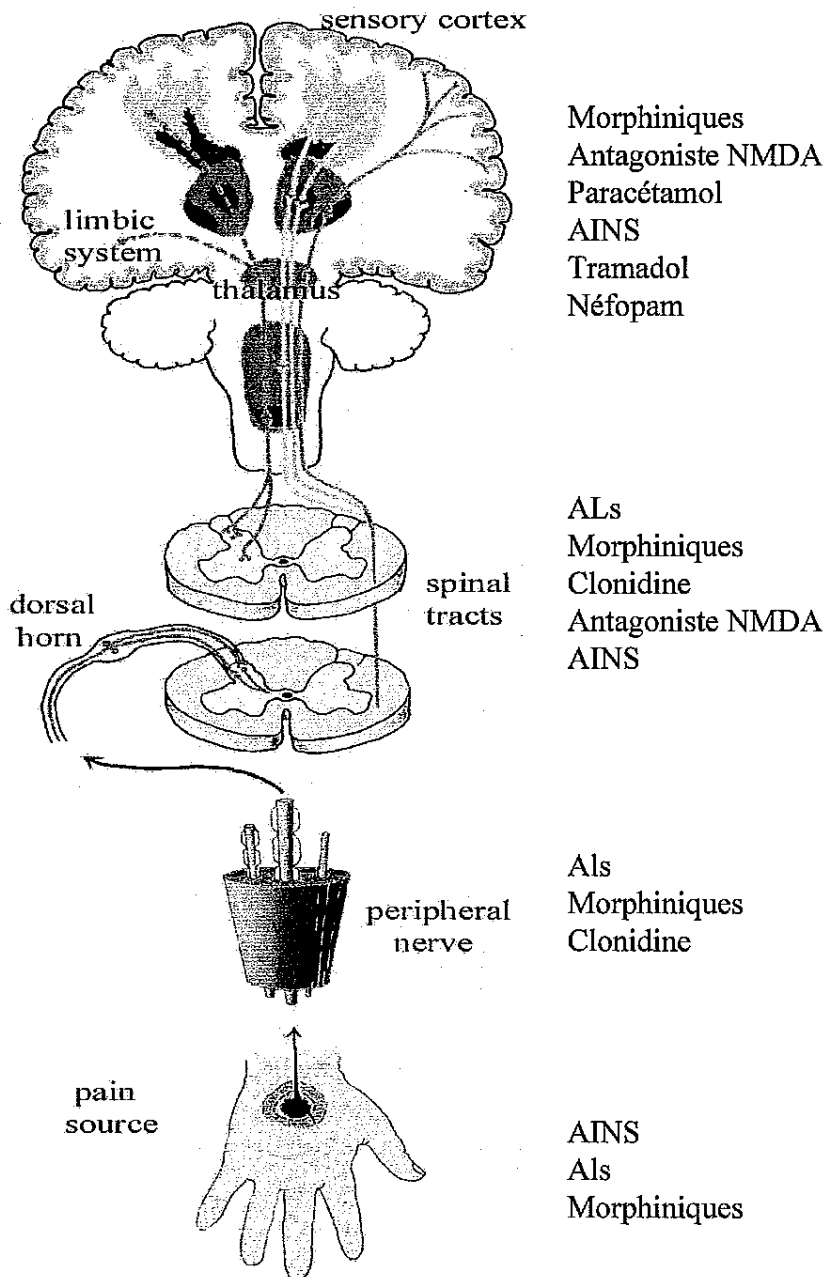


Figure 1 : Site d'action des principaux antalgiques utilisés en pratique courante. AINS : anti-inflammatoires non-stéroïdiens, ALs : anesthésiques locaux. COX : cyclooxygénase.

Tableau I

Mécanisme d'action des principaux antalgiques utilisés en pratique courante.

AINS : anti-inflammatoires non-stéroïdiens,

ALs : anesthésiques locaux. COX : cyclooxygénase.

Médicaments	Mécanismes d'action
Morphiniques	Récepteurs spécifiques cérébraux, médullaires et périphériques (lors de processus d'inflammation, de récepteurs qui n'existent pas à l'état basal vont apparaître).
AINS	Inhibition de COX-1 et/ou COX-2 en périphérie. Action centrale suggérée.
ALs	Blocage de la conduction nerveuse par inhibition des canaux sodiques. Action anti-inflammatoire et anti-NMDA.
Paracétamol	Mal connu. Action centrale (inhibition sérotoninergique ? inhibition de COX-3 ?)
Néfopam	Action centrale : inhibition de la recapture de la sérotonine, noradrénaline et dopamine.
Tramadol	Action centrale : agoniste mu et augmente le tonus inhibiteur des voies descendantes sérotoninergiques et noradrénergiques au niveau supra-spinal et spinal.
Kétamine	Antagoniste des récepteurs NMDA.
Clonidine	Agoniste des récepteurs alpha 2 centraux.
Gabapentine	Inhibition des canaux calciques voltage-dépendants

Sur le plan pharmacologique, une association d'antalgiques implique des interactions pharmacocinétiques (au niveau de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'élimination des médicaments associés) et pharmacodynamiques. Il est nécessaire d'exclure les interactions indésirables voire nuisibles notamment sur les effets secondaires.

2. CONCEPTS PHARMACOLOGIQUES

Les interactions pharmacologiques entre deux médicaments (et plus) peuvent être regroupées en trois catégories :

- L'absence d'interaction, c'est-à-dire une analgésie égale à l'addition des effets des deux molécules prises individuellement (additivité)
- L'interaction positive, c'est-à-dire une analgésie supérieure à l'addition des effets des deux molécules prises individuellement (synergie)
- L'interaction négative, c'est-à-dire une analgésie inférieure à celle de l'addition de l'effet des deux molécules prises individuellement (infra-additivité ou antagoniste)

D'un point de vue pharmacodynamique, l'effet de l'interaction entre deux analgésiques peut être précisé soit par une étude dose-réponse classique soit à l'aide d'une étude isoblographique [3]. Dans un premier temps, la dose permettant d'obtenir un effet déterminé pour chaque molécule est calculée par allocation séquentielle encore appelée méthode « up and down » [4]. En pratique, il s'agit le plus souvent de la médiane de la dose efficace (l'efficacité étant par exemple : score de douleur EVA < 30 mm) chez 50 % des patients, encore appelée ED50. L'allocation séquentielle consiste en l'administration de posologies initiales prédéfinies pour le premier patient de chaque groupe, puis en l'administration, pour les patients suivants, de posologies dépendantes de l'efficacité ou de l'inefficacité de la dose utilisée chez le patient précédent dans

le même groupe. Ainsi pour un effet déterminé, une dose efficace est suivie d'une diminution de dose pour le patient suivant. Une dose inefficace entraîne une augmentation de dose. On obtient pour chaque médicament, une courbe caractéristique (Figure 2) :

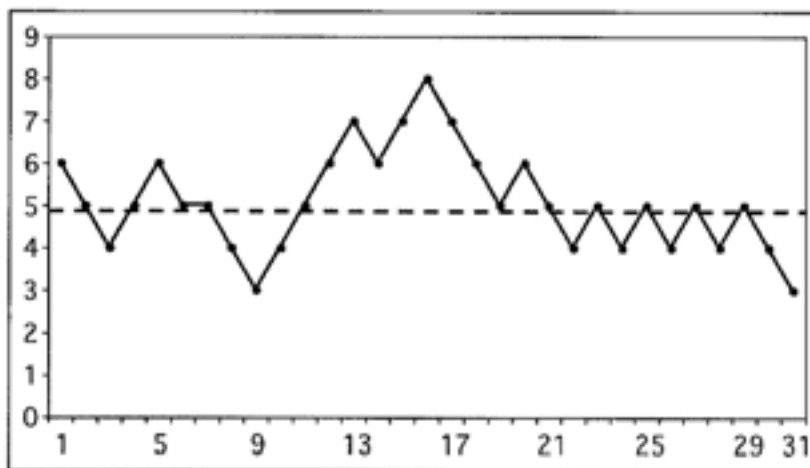


Figure 2 : Courbe d'allocation séquentielle et ED50 de la morphine. D'après Beloeil et al [5].

Une droite est ensuite tracée entre les deux ED50 prédéterminées. Elle représente la ligne théorique d'additivité. Les combinaisons des deux molécules sont alors étudiées par allocation séquentielle. Si l'ED50 de la combinaison se situe sous la courbe, l'association est considérée comme étant synergique. À l'inverse, l'association des deux antalgiques peut être infra-additive lorsque le point se situe au-dessus de la courbe (Figure 3).

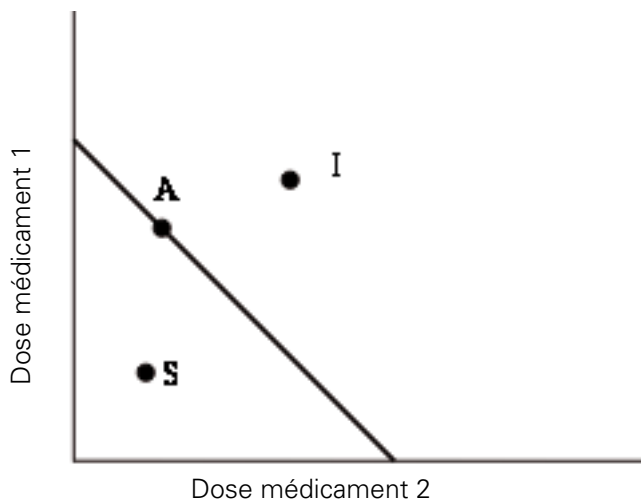


Figure 3 : La figure schématise une analyse isobologique et les différentes situations lors de la co-administration de deux produits. Le point A représente une additivité, le point S une synergie et le point I une infra-additivité.

L'existence d'une additivité ou d'une synergie permet de faire espérer un gain clinique sous forme d'une réduction des scores de douleur, d'une analgésie équivalente pour des doses réduites de chacun des médicaments et d'une réduction des doses de chacun des produits avec possiblement une réduction des effets secondaires. Il convient d'être vigilant lorsque l'on compare les niveaux d'épargne morphinique produite par les différents antalgiques non morphiniques ANM. En effet, l'administration de la morphine en mode contrôlée par le patient (PCA) est très fréquemment utilisée pour évaluer l'efficacité analgésique des ANM dans la littérature. Cependant, l'existence d'une épargne morphinique ne se traduit pas toujours par une réduction des effets secondaires de la morphine et n'est donc pas toujours le reflet d'une association intéressante sur le plan clinique.

3. INTÉRÊT CLINIQUE : ASSOCIATIONS D'ANALGÉSQUES SYNERGIQUES OU ADDITIVES

3.1. ASSOCIATION DES ANALGÉSQUES NON MORPHINIQUES (ANM) ET DE LA MORPHINE

3.1.1. ASSOCIATION PARACÉTAMOL ET MORPHINE

Plusieurs méta-analyses [6, 7] portant sur les études réalisées en double-aveugle, randomisées et ayant comparé l'association paracétamol et morphine versus morphine seule [7] ou paracétamol seul [6] ont retrouvé une épargne morphinique mais sans réduction significative des effets secondaires de la morphine, ou des scores de douleur. Dans leur méta-analyse, Rémy et al [6] retrouvaient une épargne en morphine des 24 premières heures de 9 mg soit une diminution moyenne de 20 %. Les RFE [2] précisent qu'il n'est pas recommandé d'utiliser seul le paracétamol en association avec la morphine dans les chirurgies à douleur modérée à sévère.

3.1.2. ASSOCIATION AINS ET MORPHINE

Cette association est la plus intéressante en terme d'épargne morphinique. Les AINS permettent une épargne en morphine d'environ 30 à 50 % qui se traduit par diminution des nausées et vomissements postopératoires, de la sédation et de la durée de l'iléus postopératoire mais aussi une amélioration des scores de douleur [8]. L'épargne en morphine tout comme les effets secondaires sont dose-dépendants [9]. Des études animales ont montré une synergie de l'association [10]. Les RFE [2] précisent qu'il est recommandé d'associer un AINS à la morphine en l'absence de contre-indication à l'usage de l'AINS.

3.1.3. ASSOCIATION ANTAGONISTE DES RÉCEPTEURS NMDA (KÉTAMINE) ET MORPHINE

En antagonisant les récepteurs NMDA, la kétamine permet de prévenir les phénomènes d'hyperalgésie postopératoire. Bien que la kétamine à faibles doses soit un antalgique peu puissant utilisé isolément, de nombreuses études ont montré qu'il s'agit d'un adjuvant intéressant en association avec les morphinomimétiques. La morphine et la kétamine ont une action démontrée synergique. Plusieurs méta-analyses ont rapporté que l'effet bénéfique de la kétamine sur l'intensité des douleurs postopératoires et la consommation d'analgésiques dépassait la période de temps des cinq demi-vies d'élimination du produit [11]. Les RFE [2] précisent qu'il est recommandé en cas de chirurgie très ou modérément douloureuse, d'utiliser en peropératoire de faibles doses de kétamine pour prévenir l'apparition de douleurs postopératoires chroniques.

3.1.4. ASSOCIATION CLONIDINE ET MORPHINE

Elle permet une épargne en morphine d'environ 20 à 30 % ainsi qu'une diminution de l'hyperalgésie induite par les opiacés. Cette diminution de la consommation de morphine, tout comme les effets secondaires (sédation, baisse de la pression artérielle systémique) sont dose-dépendants [12]. En raison des effets secondaires notamment hémodynamiques marqués, l'utilisation de la clonidine en prévention de l'hyperalgésie postopératoire n'est pas recommandée par les RFE [2].

3.1.5. ASSOCIATION NÉFOPAM ET MORPHINE

Les résultats sur cette association restent contradictoires. La seule méta-analyse disponible a été publiée en 2008 : elle comprenait 9 études mais seulement 3 études mesuraient la consommation de morphine à 24 h. Cette méta-analyse rapportait une épargne morphinique moyenne (sur 3 études) de 13 mg, une diminution des niveaux de douleur, une incidence de la tachycardie et des sueurs augmentées et pas de différence sur l'incidence des effets secondaires liés à la morphine. La seule étude pharmacologique de l'association morphine-néfopam retrouvait une infra-additivité du mélange ce qui semble limiter son intérêt [5]. Le néfopam aurait par ailleurs des propriétés anti-hyperalgésiques et pourrait ainsi réduire l'incidence des douleurs chroniques postopératoire [13]. Les RFE [2] précisent que le néfopam est probablement recommandé après chirurgie provoquant des douleurs modérées à sévères en association avec les morphiniques. Toutefois, il faut probablement utiliser avec prudence le néfopam chez le patient coronarien en raison du risque de tachycardie

3.1.6. ASSOCIATION TRAMADOL ET MORPHINE

Une revue de l'utilisation du tramadol publiée en 2000 avait conclu à l'utilité de ce médicament comme analgésique péri-opératoire [14]. Cependant une étude récente rapporte que l'ED80 (dose efficace chez 80 % des patients) du tramadol utilisé seul en postopératoire est de 260 mg [15]. Cette posologie beaucoup plus importante que les 100 mg habituellement prescrits, ne permet pas de recommander le tramadol comme un analgésique de choix en postopératoire. De plus, une étude isobolographique de l'association tramadol-morphine a montré une relation d'infra-additivité minimisant l'intérêt de ce mélange en postopératoire [16].

3.1.7. ASSOCIATION DE GABAPENTINE ET MORPHINE

Plusieurs études et méta-analyses ont mis en évidence l'intérêt de cette association [17]. La gabapentine réduit significativement les scores de douleur postopératoire, la consommation de morphine, les effets secondaires de la morphine et l'apparition de douleur chronique en postopératoire. Son administration en dose unique en prémédication est actuellement recommandée [2].

3.1.8. ASSOCIATION LIDOCAÏNE ET MORPHINE

La lidocaïne administrée par voie-intraveineuse en péri-opératoire de chirurgie abdominale permet une épargne morphinique, une diminution des niveaux de douleur, une meilleure reprise du transit et une durée de d'hospitalisation plus courte [18]. Il n'existe malheureusement pas d'études ayant mesuré l'hyperalgésie et l'incidence des douleurs à long terme.

3.1.9. ASSOCIATION PARACÉTAMOL-TRAMADOL

Il existe peu d'études sur le sujet. Une méta-analyse des essais cliniques randomisés menés dans les douleurs dentaires, orthopédiques et gynécologiques postopératoires montrait une supériorité analgésique de l'association tramadol - paracétamol par rapport à chacun des médicaments utilisés seuls [19].

3.1.10. ASSOCIATION AINS-TRAMADOL

Des résultats expérimentaux ont montré que cette association était simplement additive suggérant un faible intérêt en pratique clinique [20]. D'autres études, notamment cliniques, sont cependant nécessaires.

3.2. ASSOCIATION DES ANALGÉSIFIQUES NON MORPHINIQUES

3.2.1. ASSOCIATION PARACÉTAMOL-NÉFOPAM

L'intérêt de cette association utilisée couramment après chirurgie peu douloureuse, n'a, en fait, jamais été étudié dans la littérature.

3.2.2. ASSOCIATION PARACÉTAMOL-AINS

L'intérêt de cette association souvent prescrite en postopératoire reste à démontrer clairement. De nombreuses études ont montré que l'association AINS - paracétamol procurait une meilleure analgésie que le paracétamol seul [21]. Cependant, ces résultats pourraient être expliqués par la supériorité analgésique des AINS (le paracétamol n'apportant aucun bénéfice supplémentaire sur une douleur modérée), car cette association ne semble pas plus active que les AINS seuls [21]. Une étude animale a rapporté une synergie de l'association [22]. Le petit nombre d'études disponibles sur l'intérêt de l'association paracétamol et inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2, rapporte un bénéfice modéré chez l'adulte [23].

3.2.3. ASSOCIATION NÉFOPAM-AINS

L'association permet une synergie analgésique importante. Les ED50 du néfopam et du ketoprofène, lorsqu'ils sont associés, sont ainsi de 1,75 mg (0,9-2,3 mg) et 4,3 mg (2,2-6,5 mg) respectivement [24].

4. PRINCIPALES ASSOCIATIONS ANTAGONISTES À CONNAÎTRE

4.1. CAS PARTICULIER DU PATIENT DÉPENDANT DES OPIACÉS

Il a été rappelé par la RFE « gestion des médicaments en péri-opératoire » (sfar 2009) qu'en dehors des situations d'urgence, l'administration d'opiacés antagonistes tels que la naloxone ou la naltrexone, d'agonistes partiels ou d'agonistes-antagonistes tels que la nalbuphine, le butorphanol, la buprénorphine et la pentazocine, doit être évitée chez des patients dépendants des opiacés car ils peuvent entraîner un syndrome de sevrage.

4.2. SÉTRONS ET MÉDICAMENTS DE LA DOULEUR

La littérature montre qu'il faut rester prudent avec les associations non évaluées. Ainsi une étude pharmacologique chez des volontaires sains en rapportant un effet du paracétamol sur les voies sérotoninergiques a mis en évidence une perte de l'efficacité analgésique du paracétamol lorsqu'il est associé à un dérivé des sétrons chez le volontaire sain [25]. Or, cette association est utilisée quotidiennement dans le cadre de la prévention des nausées-vomissements

postopératoires (NVPO). De façon similaire, l'association du tramadol (qui a une action bien démontrée sur les voies sérotoninergiques) et d'un sétron a été montrée comme néfaste : la perte de l'efficacité analgésique du tramadol est associée à une perte de la prévention des NVPO par le sétron [26, 27]. Une seule étude a rapporté que l'association néfopam et sétron ne serait pas antagoniste [28]. Dans la pratique, il convient de rappeler que les sétrons ne sont pas en première ligne de la prévention des NVPO selon la conférence d'expert de 2007 et que la prescription systématique d'odansetron n'est pas justifiée.

CONCLUSION

Malgré le manque d'évaluation pharmacologique et clinique dans la plupart des cas, les prescriptions d'associations d'analgésiques de classes différentes sont très fréquentes en pratique clinique. Les antalgiques non opiacés permettent une épargne en morphine variable d'une molécule à l'autre. Cependant, la diminution des besoins en morphine ne s'accompagne pas toujours d'une diminution de ces effets secondaires. L'épargne en morphine ne doit pas être le seul objectif et les antalgiques doivent être évalués sur d'autres critères cliniques (effets secondaires, sédation, score de douleur, durée de l'iléus, etc.) et pharmacologiques (synergie, additivité et antagonisme). Enfin, rappelons que seules les techniques d'anesthésie locorégionale permettent une épargne de 60 % en morphiniques.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Dahl JB, Rosenberg J, Dirkes WE, Mogensen T, Kehlet H: Prevention of postoperative pain by balanced analgesia. *Br J Anaesth* 1990;64:518-20
- [2] Fletcher D, Aubrun F: [Long texts for the formalized recommendation of experts on management of postoperative pain]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009;28:1-2
- [3] Tallarida RJ, Porreca F, Cowan A: Statistical analysis of drug-drug and site-site interactions with isobolograms. *Life Sci* 1989;45:947-61
- [4] Dixon WJ: Staircase bioassay: the up-and-down method. *Neurosci Biobehav Rev* 1991;15:47-50
- [5] Beloeil H, Delage N, Negre I, Mazoit JX, Benhamou D: The median effective dose of nefopam and morphine administered intravenously for postoperative pain after minor surgery: a prospective randomized double-blinded isobolographic study of their analgesic action. *Anesth Analg* 2004;98:395-400
- [6] Remy C, Marret E, Bonnet F: Effects of acetaminophen on morphine side-effects and consumption after major surgery: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth* 2005;94:505-13
- [7] Elia N, Lysakowski C, Tramer MR: Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials. *Anesthesiology* 2005;103:1296-304
- [8] Marret E, Kurdi O, Zufferey P, Bonnet F: Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects: meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2005;102:1249-60
- [9] Reuben SS, Connelly NR, Lurie S, Klatt M, Gibson CS: Dose-response of ketorolac as an adjunct to patient-controlled analgesia morphine in patients after spinal fusion surgery. *Anesth Analg* 1998;87:98-102
- [10] Miranda HF, Puig MM, Dursteler C, Prieto JC, Pinaridi G: Dexketoprofen-induced antinociception in animal models of acute pain: synergy with morphine and paracetamol. *Neuropharmacology* 2007;52:291-6

- [11] Elia N, Tramer MR: Ketamine and postoperative pain—a quantitative systematic review of randomised trials. *Pain* 2005;113:61-70
- [12] De Kock M, Crochet B, Morimont C, Scholtes JL: Intravenous or epidural clonidine for intra- and postoperative analgesia. *Anesthesiology* 1993; 79: 525-31
- [13] Laboureyras E, Chateauraynaud J, Richebe P, Simonnet G: Long-term pain vulnerability after surgery in rats: prevention by nefopam, an analgesic with antihyperalgesic properties. *Anesth Analg* 2009;109:623-31
- [14] Scott LJ, Perry CM: Tramadol: a review of its use in perioperative pain. *Drugs* 2000;60:139-76
- [15] Thevenin A, Beloeil H, Blanie A, Benhamou D, Mazoit JX: The limited efficacy of tramadol in postoperative patients: a study of ED80 using the continual reassessment method. *Anesth Analg* 2008;106:622-7
- [16] Marcou TA, Marque S, Mazoit JX, Benhamou D: The median effective dose of tramadol and morphine for postoperative patients: a study of interactions. *Anesth Analg* 2005;100:469-74
- [17] Tiippana EM, Hamunen K, Kontinen VK, Kalso E: Do surgical patients benefit from perioperative gabapentin/pregabalin? A systematic review of efficacy and safety. *Anesth Analg* 2007;104:1545-56.
- [18] Herroeder S, Pecher S, Schonherr ME, Kaulitz G, Hahnenkamp K, Friess H, Bottiger BW, Bauer H, Dijkgraaf OG, Durieux ME, Hollmann MW: Systemic lidocaine shortens length of hospital stay after colorectal surgery: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Surg* 2007;246:192-200
- [19] McQuay H, Edwards J: Meta-analysis of single dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 2003;28:19-22
- [20] Garcia-Hernandez L, Deciga-Campos M, Guevara-Lopez U, Lopez-Munoz FJ: Co-administration of rofecoxib and tramadol results in additive or sub-additive interaction during arthritic nociception in rat. *Pharmacol Biochem Behav* 2007;87:331-40
- [21] Romsing J, Moiniche S, Dahl JB: Rectal and parenteral paracetamol, and paracetamol in combination with NSAIDs, for postoperative analgesia. *Br J Anaesth* 2002;88:215-26
- [22] Miranda HF, Puig MM, Prieto JC, Pinardi G: Synergism between paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in experimental acute pain. *Pain* 2006;121:22-8
- [23] Naesh O, Niles LA, Gilbert JG, Ammar MM, Phibbs PV, Phillips AM, Khrapov AV, Robert AJ, McClintock A: A randomized, placebo-controlled study of rofecoxib with paracetamol in early post-tonsillectomy pain in adults. *Eur J Anaesthesiol* 2005;22:768-73
- [24] Delage N, Maaliki H, Beloeil H, Benhamou D, Mazoit JX: Median effective dose (ED50) of nefopam and ketoprofen in postoperative patients: a study of interaction using sequential analysis and isobolographic analysis. *Anesthesiology* 2005;102:1211-6
- [25] Pickering G, Lorient MA, Libert F, Eschaliier A, Beaune P, Dubray C: Analgesic effect of acetaminophen in humans: first evidence of a central serotonergic mechanism. *Clin Pharmacol Ther* 2006;79:371-8
- [26] Arcioni R, della Rocca M, Romano S, Romano R, Pietropaoli P, Gasparetto A: Ondansetron inhibits the analgesic effects of tramadol: a possible 5-HT(3) spinal receptor involvement in acute pain in humans. *Anesth Analg* 2002;94:1553-7
- [27] De Witte JL, Schoenmaekers B, Sessler DI, Deloof T: The analgesic efficacy of tramadol is impaired by concurrent administration of ondansetron. *Anesth Analg* 2001;92:1319-21
- [28] Girard P, Coppe MC, Verniers D, Pansart Y, Gillardin JM: Role of catecholamines and serotonin receptor subtypes in nefopam-induced antinociception. *Pharmacol Res* 2006;54:195-202