

De la Morphine à l'analgésie multimodale.

Séance plénière 17/11 : « stratégies thérapeutiques aujourd'hui et demain »

Laurent Labrèze

Unité de Traitement de la Douleur Chronique, Institut Bergonié 229 cours de l'Argonne
33076 Bordeaux cedex

Michel Meignier

Clinique Brétéché, 3, rue de la Béraudière BP 54613, 44046 Nantes cedex 01

La prescription d'agents antalgiques dans les douleurs chroniques cancéreuses s'intègre de plus en plus fréquemment selon un mode multimodal.

L'analgésie multimodale associe deux ou plusieurs médicaments de classes pharmacologiques différentes dans le but d'obtenir soit une réduction des doses de chaque agent et/ou une réduction de leurs effets secondaires, en particulier pour les morphiniques.

C'est lors de la gestion de l'antalgie post-opératoire que s'est développé ce concept avant d'être ensuite appliqué à d'autres formes de douleur et en particulier à la douleur chronique cancéreuse.

L'utilisation conjointe de plusieurs agents antalgiques nécessite de bien connaître leur pharmacologie respective.

Les produits morphiniques doivent tout d'abord être bien choisis mais il existe des différences génétiques concernant la disponibilité des récepteurs et des différences pharmacologiques dans la régulation du transport, le nombre de récepteurs et le métabolisme des opioïdes. De faibles doses d'opioïdes antagonistes bloquent l'effet excitant de la morphine sur les récepteurs μ . La naloxone per os, qui ne passe pas la barrière encéphalique, inverse la constipation sans affecter l'analgésie morphino-induite.

Plusieurs associations sont intéressantes :

Les agonistes $\alpha 2$ adrénergiques

Au niveau spinal : récepteurs $\alpha 2$ -adrénergiques et μ opioïdes entraînent une potentialisation antinociceptive.

La clonidine a été approuvée pour être utilisée par voie épidurale en même temps que les morphiniques dans les douleurs cancéreuses neuropathiques.

Les Anti-Inflamatoires non stéroïdiens

Chez l'animal, l'association AINS-opioïdes est synergique pour l'effet antinociceptif et anti allodymique. En outre cette combinaison atténue la dépendance physique et les symptômes de sevrage chez le rat. En clinique humaine dans le cadre des douleurs cancéreuses, l'association AINS -opioïde améliore l'analgésie. L'activation du CGRP (*calcitonin gene related peptide*) et la substance P par le traitement chronique opioïde contribue à l'induction et l'expression de la dépendance physique et cette activation est partiellement exprimée à travers l'action des prostaglandines.

Les Antagonistes des récepteurs NMDA

La kétamine associée à la morphine a montré un bénéfice dans des études de bonne méthodologie.

Les Antagonistes CCK

L'administration répétée de morphine peut stimuler de manière chronique les récepteurs CCK et entraîner une tolérance opioïde. Le traumatisme nerveux peut aussi « upréguler » les CCK récepteurs. Les antagonistes des récepteurs CCK peuvent restaurer l'analgésie opioïde dans les douleurs neuropathiques et la tolérance opioïde.

Gabapentine et Pregabaline

La gabapentine spinale augmente l'analgésie morphinique chez le rat. En clinique humaine gabapentine + opioïde diminue la tolérance comparée à la morphine seule chez les sujets sains. En postopératoire, la gabapentine diminue les besoins morphiniques.

Antagonistes des NK1 récepteurs

Ces substances sont des analgésiques potentiels très étudiés chez l'animal. Mais les études humaines ne sont pas probantes.

Pour délivrer cette analgésie dans le cadre très particulier de la douleur chronique cancéreuse, le recours à des systèmes d'infusion continue s'est développé au cours des dernières années

La voie veineuse reste certainement la plus utilisée en cas de traitement de durée courte, et dans la majorité des cas par pompe externe.

La voie péridurale offre peu d'avantage dans la durée.

La voie intrathécale doit être préférée en cas de traitement long et elle permet par ailleurs le plus large choix de produits.

Enfin, certains matériels vont permettre l'accès à des programmes complexes de délivrance, autorisant soit le thérapeute seul à choisir le mode, soit au malade de s'auto-administrer des doses toujours dans un programme pré-défini.

Le développement de ces techniques reste également à mettre en parallèle avec l'espérance de vie. Schématiquement deux situations sont individualisables, une durée prévisible courte où le retour à domicile sera facilité par une gestion automatisée, une durée prévisible longue où la sécurité, la tolérance, la réduction des effets secondaires seront grandement améliorés par ces techniques.

Bibliographie

- Eisenach JC, DuPen s, Dubois M, Miguel R, Allin D. Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain. The Epidural Clonidine Study Group. Pain. 1995 Jun; 61(3):391-9.
- Trang T, Sutak M, Quirion R, jhamandas K. The role of spinal neuropeptides and prostaglandins in opioid physical dependence. Br J Pharmacol. 2002 May; 136(1):37-48.
- Perttunen K, Kalso E, Heinonen L, Salo J. IV diclofenac in post-thoracotomy pain. British J of Anaesthesia 1992.
- Powell KJ, Hosokawa A, Belle A, Sutak M, Milne B, Quiron R et al. Comparative effects of cyclo-oxygenase and nitric oxide synthase inhibition on the development and reversal of spinal opioid tolerance. Br J Pharmacol. 1999 Jun; 127(3):631-44.
- Bell R, Eccleston C, Kalso E. ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. Cochran database of Systematic Reviews (1) :CD03351, J. Pain Symptom Manage 2003 ; 26 :867-75.
- Cesselin F. Opioid and antioioid peptides. Fundam Clin Pharmacol 1995 ; 9 :409-33.
- Hoffmann O, Wiesenfeld-Hallin Z . The CCK-B receptor antagonist CI 988 reverses tolerance to morphine in rats. Neuroreport. 1994 Dec 20; 5(18):2565-8.
- Dirks J, Fredensborg BB, Christensen D, Fomsgarrd JS, Flyger H, Dahl JB, . A randomised study of the effects of single-dose gabapentine versus placebo on postoperative pain and morphine consumption after mastectomy. Anesthesiology 2002 ; 97 :560-4.