Prise en charge de la douleur : cas particulier de l'hôpital de Moûtiers

Laurence Mougel, Nelly Pastre

To cite this version:

Laurence Mougel, Nelly Pastre. Prise en charge de la douleur : cas particulier de l'hôpital de Moûtiers. Sciences pharmaceutiques. 1999. dumas-01580425

HAL Id: dumas-01580425

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01580425

Submitted on 1 Sep 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UFR de Pharmacie
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
BIBLIOTHÈQUES UNIVERSITAIRES Grenoble Alpes
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
Grenoble INP

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n’a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l’utilisation de ce document.

D’autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

B.U.M. GRENOBLE
D 115 039373 7

1er exemplaire

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

1999 N° d'ordre 7042

Thèse de Docteur en Pharmacie

PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR CAS PARTICULIER DE L'HOPITAL DE MOUTIERS

Laurence MOUGEL, [Données à caractère personnel]
Nelly PASTRE, [Données à caractère personnel]

Thèse soutenue publiquement le 8 Octobre 1999
Devant le jury composé de :

Monsieur le Professeur Pierre DEMENGE, Président du Jury
Madame le Docteur Michèle BOITARD, Directeur de thèse
Madame Pascale ZOUAOUI, Praticien hospitalier
Monsieur Daniel BURLET, Pharmacien d'officine

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

1999 N° d'ordre

Thèse de Docteur en Pharmacie

PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR CAS PARTICULIER DE L'HOPITAL DE MOUTIERS

Laurence MOUGEL, [Données à caractère personnel]
Nelly PASTRE, [Données à caractère personnel]

Thèse soutenue publiquement le 8 Octobre 1999
Devant le jury composé de :

Monsieur le Professeur Pierre DEMENGE, Président du Jury
Madame le Docteur Michèle BOITARD, Directeur de thèse
Madame Pascale ZOUAOUI, Praticien hospitalier
Monsieur Daniel BURLET, Pharmacien d'officine

BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE
GRENOBLE
MEDECINE - PHARMACIE

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER

FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté	M. le Professeur P. DEMENGE
Vice Doyen	M. le Professeur J. CALOP

PROFESSEURS DE PHARMACIE

ALARY	*Josette*	*Chimie Analytique*
BAKRI	*Abdelaziz*	*Pharmacie Galènique*
BENOIT-GUYOD	*Jean-Louis*	*Chimie Toxicologie et Eco-toxicologie*
CALOP	*Jean*	*Pharmacie Clinique et Bio-technique*
CUSSAC	*Max*	*Chimie Thérapeutique*
DECOUT	*Jean-Luc*	*Chimie Générale*
DEMENGE	*Pierre*	*Physiologie/Pharmacologie*
DROUET	*Emmanuel*	*Microbiologie-Immunologie*
FAVIER	*Alain*	*Biochimie*
GOULON	*Chantal*	*Physique-Pharmacie*
GRILLOT	*Renée*	*Parasitologie*
LECLERC	*Gérard*	*Chimie Organique*
MARIOTTE	*Anne-Marie*	*Pharmacognosie*
ROCHAT	*Jacques*	*Hygiène environnement Droit et Economie Pharmaceutiques*
ROUSSEL	*Anne-Marie*	*Biochimie*
SEIGLE-MURANDI	*Françoise*	*Botanique et Cryptogamie*
STEIMAN	*Régine*	*Biologie Cellulaire*
WOUESSIDJEWE	*Denis*	*Pharmacie Galénique*

Remerciements

Nous tenons à remercier tous ceux qui nous ont aidées à l'élaboration de notre travail et tout particulièrement :

-Madame BOITARD Michèle

-Monsieur GUNTHER Eric

-Madame ZOUAOUI Pascale

TABLE DES MATIERES

LISTE DES PROFESSEURS DE PHARMACIE 2

REMERCIEMENTS 3

INTRODUCTION : 7

1 RAPPELS HISTORIQUES 8

2 PHYSIOLOGIE DE LA DOULEUR 10

2.1 LES VOIES DE LA DOULEUR : 11

2.1.1 Introduction : *11*

2.1.2 Les récepteurs de la douleur : *12*

2.1.3 De la périphérie à la moelle : *18*

2.1.4 Au niveau de la moelle : *20*

2.1.5 De la moelle au thalamus : *24*

2.1.6 Du thalamus au cortex : *31*

2.1.7 Les structures corticales impliquées dans la perception de la douleur : *32*

2.2 CONTRÔLE DES MESSAGES NOCICEPTIFS : 33

2.2.1 Introduction : *33*

2.2.2 Au niveau périphérique : *33*

2.2.3 Au niveau médullaire : *34*

2.2.4 Les contrôles descendants impliquant les centres supérieurs : *41*

2.3 ENDOMORPHINES, RÉCEPTEURS DES OPIOÏDES ET NOCICEPTION 45

2.3.1 Introduction : *45*

2.3.2 Les endomorphines : *45*

2.3.3 Les récepteurs des opioïdes : *49*

2.3.4 Rôles des systèmes endomorphiniques : *51*

2.3.5 Modification des systèmes opioïdes : *52*

2.3.6 Interaction des morphiniques avec les autres systèmes de la transmission : *53*

2.3.7 Conclusion : *53*

3 LES MÉDICAMENTS DE LA DOULEUR 54

3.1 INTRODUCTION AUX MÉDICAMENTS DE LA DOULEUR : 55

3.1.1 Rappel physiologique : *55*

3.1.2 Objectifs du traitement antalgique : *56*

3.1.3 Les moyens pour traiter la douleur : *58*

3.1.4 Critères de choix d'un antalgique : *59*

3.1.5 Modalités de prescription *60*

3.1.6 Utilisation d'un placebo : *63*

3.1.7 Le concept d'analgésie contrôlée par le patient : ... *64*
3.2 LES ANTIPYRÉTIQUES ET ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS : ... 69
3.2.1 Introduction : ... *69*
3.2.2 Classification de ces médicaments : ... *69*
3.2.3 Les antalgiques antipyrétiques acides : ... *69*
3.2.4 Les antalgiques antipyrétiques non acides : ... *72*
3.3 PHARMACOLOGIE DES MORPHINIQUES : ... 76
3.3.1 Introduction : ... *76*
3.3.2 Classification des substances : ... *76*
3.3.3 Mécanisme d'action des morphiniques : ... *77*
3.3.4 Effets biologiques provoqués par la stimulation des récepteurs aux opioïdes : ... *80*
3.3.5 Les différentes voies d'administration des morphiniques : ... *80*
3.3.6 Propriétés pharmacologiques ... *85*
3.3.7 Caractéristiques propres à chaque molécule : ... *92*
3.4 LES ANESTHÉSIQUES LOCAUX : ... 99
3.4.1 Introduction : ... *99*
3.4.2 Effets électrophysiologiques des anesthésiques locaux : ... *99*
3.4.3 Relation structure/activité : ... *100*
3.4.4 Distribution locale : ... *100*
3.4.5 Absorption systémique : ... *100*
3.4.6 Distribution systémique : ... *101*
3.4.7 Métabolisation : ... *101*
3.4.8 Elimination : ... *102*
3.4.9 Les effets indésirables : ... *102*
3.4.10 Conclusion : ... *103*
3.5 LES CO-ANTALGIQUES : ... 104
3.5.1 Les AINS : ... *104*
3.5.2 Les glucocorticoïdes : ... *104*
3.5.3 Les antispasmodiques : ... *104*
3.5.4 Les antibiotiques : ... *105*
3.5.5 Les psychotropes : ... *105*
3.5.6 Les agonistes des récepteurs α2 adrénergiques : ... *109*
3.5.7 Les antagonistes du récepteur au NMDA : ... *110*
3.5.8 Le Nefopam : ... *110*
3.5.9 Gaz médical : protoxyde d'azote 50% - oxygène 50% : ... *110*
4 MATÉRIEL ET ÉTUDE ... 112
4.1 L'HÔPITAL DE MOÛTIERS ... 113
4.1.1 Situation géographique ... *113*
4.1.2 Description de l'hôpital ... *113*

4.2 DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE (RÉUNION, MISE EN PLACE DE L'ÉTUDE) 115
4.3 LE QUESTIONNAIRE 118
4.4 LA CONSOMMATION DES MÉDICAMENTS 119
4.5 L'ÉVALUATION DE LA DOULEUR 120
4.5.1 Qu'est ce que l'évaluation de la douleur ? 120
4.5.2 A quoi sert l'évaluation de la douleur ? 120
4.5.3 Comment évaluer la douleur ? 122

5 RÉSULTATS ET INTERPRÉTATIONS 128

5.1 CONSOMMATION DE MÉDICAMENTS 129
5.2 MÉMOIRE D'YVES DESPRETS 135
5.3 QUESTIONNAIRE 144
5.3.1 Description de la population concernée par l'enquête : 144
5.3.2 Question 1 : Globalement, avez-vous souffert pas du tout, un peu, beaucoup ? 148
5.3.3 Question 2 : Quand avez-vous ressenti la douleur maximale ? Avant ou pendant l'hospitalisation, ou lors des deux, ou jamais ? 151
5.3.4 Question 3 : Aujourd'hui, souffrez-vous pas du tout, un peu ou beaucoup ? 155
5.3.5 Question 4 : «Etes-vous satisfait du traitement de la douleur ? » Oui ou non ? 157
5.3.6 Conclusion générale du questionnaire : 161

6 CONCLUSION 162

7 BIBLIOGRAPHIE 165

8 ANNEXES 170

Introduction :

En France, les responsables politiques ont montré une volonté d'améliorer la prise en charge de la douleur. Cette volonté s'est exprimée à travers des décrets ou textes de loi, et de récentes campagnes médiatiques. Le message est parfaitement passé, que ce soit pour le patient qui ne veut plus souffrir ou le personnel soignant qui ne veut plus rester impuissant face à la douleur.

Une mauvaise prise en charge de la douleur est néfaste :

- pour le patient (conséquences physiques et psychiques),
- pour l'équipe soignante qui éprouvera des insatisfactions dans son travail,
- pour l'établissement hospitalier avec un allongement de la durée de séjour et une dévalorisation de son image.
- mais également pour l'économie de la santé avec des prescriptions mal adaptées.

Nous avons fait le choix, à l'occasion de notre stage hospitalo-universitaire de 5ème année de pharmacie, de traiter ce sujet d'actualité, considérant que le pharmacien pouvait s'impliquer dans cette démarche et jouer un rôle essentiel.

Une bonne prise en charge de la douleur passe par la connaissance de la physiologie, et des traitements antalgiques. Ils font donc l'objet de la première partie de notre thèse. Puis nous nous sommes intéressées au cas particulier de l'hôpital de Moûtiers, où un travail de terrain nous a permis de comprendre les problèmes que l'on pouvait rencontrer, mais également d'apporter notre contribution dans ce domaine.
Notre étude s'articule autour de la douleur aiguë, qui fut plus facilement observable en période de forte activité dans les services de chirurgie.

1 Rappels historiques

La douleur est apparue avec l'homme à partir du moment où celui-ci a pu l'exprimer.
Toutes les civilisations ont tenté de la soulager par des moyens variés, mais ce n'est que depuis quelques années que s'est mise en place une véritable politique de prise en charge de la douleur.
Dans la civilisation égyptienne, les médecins utilisaient pour soigner l'arthrose cervicale de Ramsès II, un mélange de plantes qui apaisaient les douleurs et qui procuraient au pharaon des instants de sommeil. Les venins de reptiles et les plantes servaient couramment de base pour la fabrication de remèdes.
L'opium est connu depuis 4000 ans avant J-C. Grâce aux découvertes de la chimie, des analogues des substances naturelles ainsi que des antalgiques ont été synthétisés.

La perception de la douleur n'a pas la même signification selon les civilisations. Sur le plan culturel et plus particulièrement judéo-chrétien, la douleur était valorisée. Les souffrances physiques et morales étaient acceptées comme le prix à payer. La religion chrétienne assimilait la douleur au péché originel. Elle était l'opportunité de participer aux souffrances du Christ.
Au Moyen-Age et à la Renaissance, il était courant de faire offrandes de douleur à Dieu par les privations et les tortures. L'Eglise a longtemps valorisé la souffrance comme une purification de soi, favorisant un temps moins long de purgation dans l'au-delà. Dans la théologie chrétienne, surtout catholique, le Christ est longtemps resté un modèle à imiter. Les protestants, en revanche, ont rompu avec ce principe. Ceci explique certainement l'avance dans le domaine du soulagement et de l'accompagnement des mourants en Angleterre, aux Etats-Unis, au Canada et dans les pays d'Europe du Nord.
Depuis les années cinquante, l'Eglise catholique a profondément changé sa vision de la souffrance.

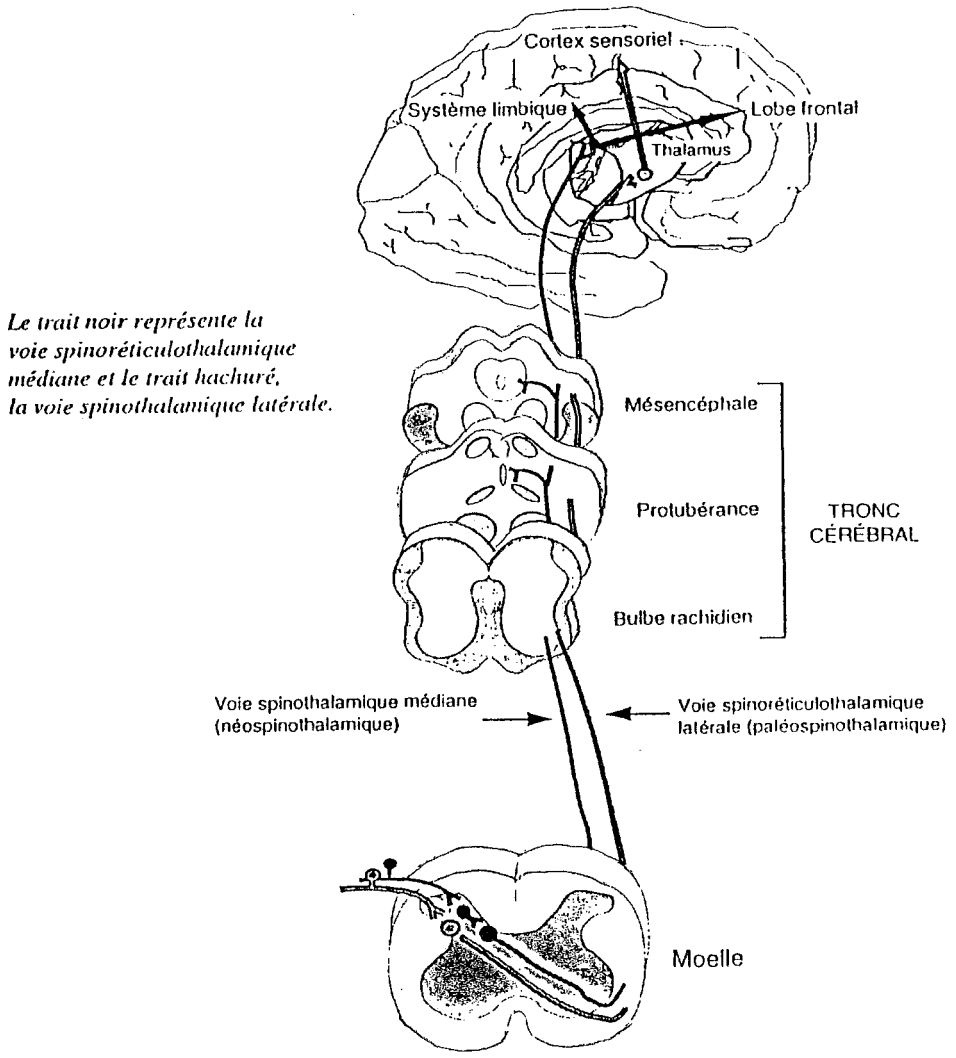
De nos jours, le respect de la dignité humaine demande que ne soient pas infligées de douleurs inutiles. Comme on peut le voir à travers la charte du patient hospitalisé (voir ANNEXE 1), le travail du corps médical passe par le respect de la vie et de la personne et suppose une reconnaissance de l'individu et de sa souffrance. Pour cela, le personnel soignant doit être capable de prévenir, d'évaluer la douleur et de la traiter. C'est par une bonne connaissance de la physiologie, des traitements et des techniques d'évaluation que passe ce travail.
Nous avons essayé de regrouper l'ensemble de ces éléments dans notre thèse.

2 Physiologie de la douleur

2.1 Les voies de la douleur :

2.1.1 Introduction :

A l'origine de la douleur, il y a un stimulus de nature variable pouvant porter atteinte à l'intégrité de l'organisme. Ce stimulus sera perçu par certains récepteurs, puis transformé en influx nerveux au niveau de ces mêmes récepteurs. Cet influx sera transmis vers les structures cérébrales supérieures où il sera analysé, mémorisé. Tout au long de son trajet, ce message sera modulé de façon positive ou négative. Ces centres répondront au stimulus par un influx moteur.



Les voies de la douleur (33).

2.1.2 Les récepteurs de la douleur :

Ce paragraphe est établi à partir des références 6, 7, 16, 24, 27, 33, 36, 39.

2.1.2.1 Notion de récepteur nociceptif :

Il n'existe pas de structure histologique spécifique pouvant être qualifiée de récepteur nociceptif. Ce ne sont que les terminaisons libres des fibres nerveuses Aαβδ et C. Ces terminaisons ne sont pas myélinisées et sont réparties en plexus dans les tissus cutanés, musculaires, articulaires et dans les parois des viscères.

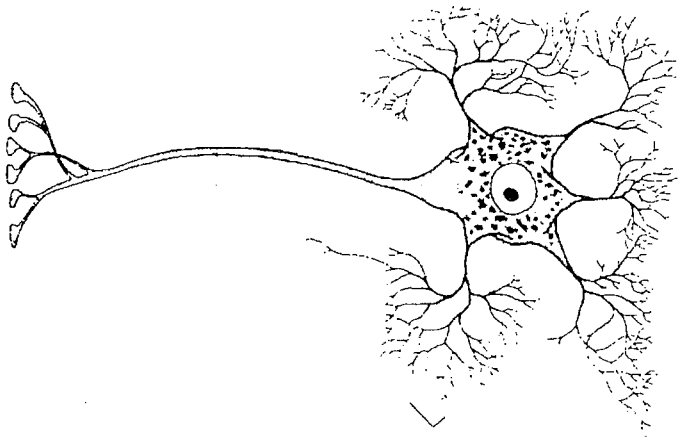


Schéma d'un nocicepteur (33)

Pour que l'on puisse parler de récepteur nociceptif, celui-ci doit avoir deux caractéristiques essentielles :

- donner une réponse proportionnelle à l'intensité du stimulus,
- posséder un seuil de réponse plus élevé que les autres récepteurs, à savoir les thermorécepteurs et les mécanorécepteurs.

2.1.2.2 Localisation des différents types de récepteurs :

2.1.2.2.1 Au niveau cutané :

2.1.2.2.1.1 Les mécanorécepteurs :

Les terminaisons libres des fibres Aαβ constituent des mécanorécepteurs à seuil de réponse bas, c'est-à-dire qu'elles donnent une réponse pour un simple effleurement. De ce fait, on ne peut pas réellement les considérer comme des récepteurs nociceptifs. La stimulation de ces terminaisons joue un rôle dans le contrôle des messages nociceptifs, mais nous développerons ce point ultérieurement.

2.1.2.2.1.2 Les mécanonocicepteurs :

Ils ont pour origine les terminaisons nerveuses de 20% des fibres Aδ cutanées et de 10% des fibres C. En général, ces récepteurs ne répondent qu'à des stimuli susceptibles d'endommager des tissus cutanés. Cependant, certains répondent à des stimuli non dommageables mais intenses.

Les stimuli mécaniques induisant une réponse sont les piqûres et les pincements. Il faut noter que l'application répétée de ces stimuli sur un même point de le zone réceptrice conduit à l'inactivation du nocicepteur.

Ces récepteurs ne répondent pas aux stimuli chimiques ni aux stimuli thermiques de moins de 53°C. De même que pour les stimuli mécaniques, l'application répétée au niveau de la même zone va provoquer une sensibilisation du récepteur qui pourra répondre à des stimuli de moins de 45°C.

2.1.2.2.1.3 Les récepteurs polymodaux :

Ils sont représentés par 20 à 65% des terminaisons nerveuses des fibres Aδ et par 90% des fibres C.

Ils sont appelés récepteurs polymodaux car ils répondent aux stimuli mécaniques, chimiques et thermiques aussi bien chauds (de plus de 42°) que froids.

Lorsqu'ils sont stimulés, ces récepteurs émettent une première décharge importante ensuite maintenue à un degré plus faible qui peut persister après la fin de la stimulation.

Les stimulations mécaniques répétées conduisent à l'inactivation du récepteur.

En cas de stimulations thermiques itératives, le récepteur présente un phénomène de sensibilisation caractérisé par la diminution de la température seuil de réponse, l'augmentation de la réponse pour un même stimulus et l'apparition d'une activité spontanée. Si la stimulation se fait à des températures supérieures à 55°C, les récepteurs seront désensibilisés.

Ces récepteurs présentent des phénomènes de fatigue lorsqu'ils sont stimulés de façon trop rapprochée ou continue.

2.1.2.2.1.4 Les récepteurs silencieux :

Il existe des nocicepteurs C dits silencieux qui ne sont pas activés dans les conditions normales mais dans les conditions pathologiques surtout lors des processus inflammatoires.

2.1.2.2.2 Au niveau musculaire et articulaire :

Ces récepteurs n'ont été étudiés que chez l'animal. La dénomination de ces fibres varie selon les physiologistes. Ils vont parler de fibres de type I (Aα), II (Aβ), III (Aδ) et IV (C).
Les fibres Aδ et C sont localisées dans les articulations, la capsule, les ligaments, l'os, le périoste, les amas graisseux et les sites périvasculaires. Elles sont absentes du cartilage.

2.1.2.2.2.1 Les récepteurs silencieux :

Ils ont été mis en évidence pour la première fois dans les articulations. Ils ne sont pas activés par des stimuli mécaniques même très intenses, mais ils deviennent actifs en cas d'inflammation articulaire aiguë ou chronique et présentent une activité spontanée.

2.1.2.2.2.2 Les nocicepteurs issus des fibres Aδ :

Les fibres Aδ sont présentes au niveau musculaire et articulaire mais leur rôle reste encore obscur. Ce sont des nocicepteurs polymodaux, car ils répondent aux substances chimiques algiques, mais aussi aux contractions et étirements musculaires. Ils sont considérés comme ergorécepteurs par certains et comme nocicepteurs par d'autres, puisqu'ils répondent à des stimuli intenses et potentiellement délétères.

2.1.2.2.2.3 Les nocicepteurs issus des fibres C :

Les fibres C se comportent comme des nocicepteurs polymodaux répondant aux stimuli mécaniques, thermiques et mécaniques. De plus, il a été observé que la douleur musculaire est forte lors de contractions dans des conditions d'ischémie et qu'il existe une catégorie de fibres non myélinisées qui ont une décharge maximale dans ces conditions.

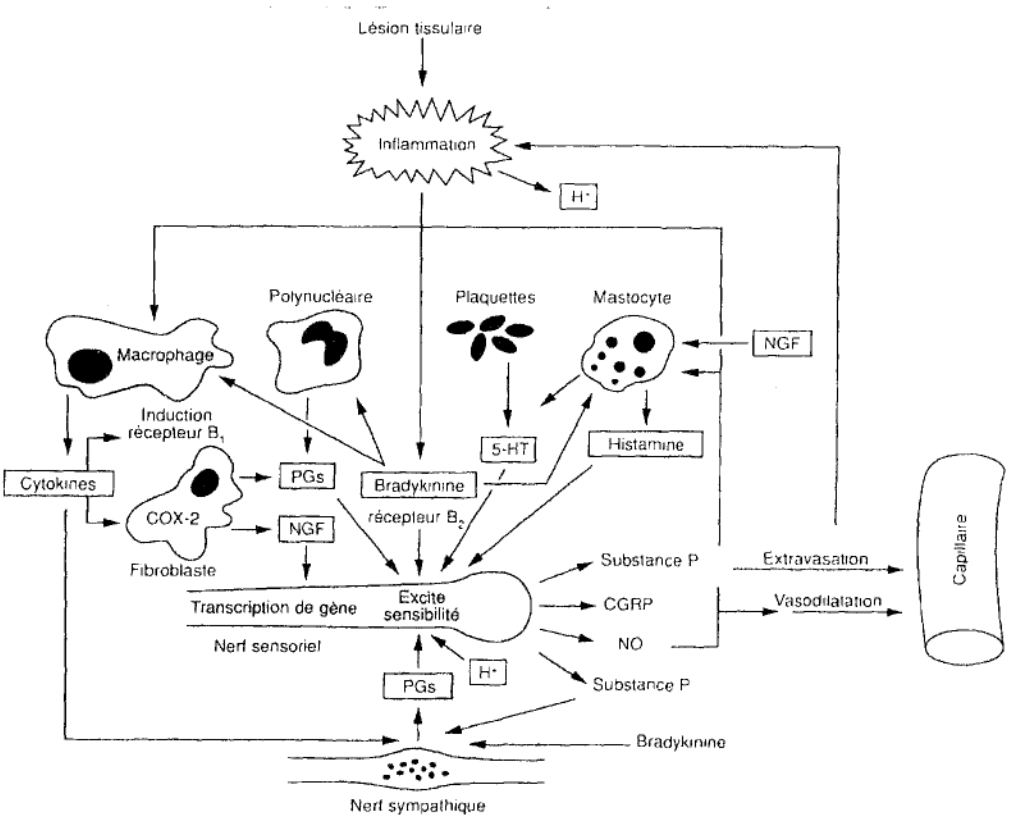
2.1.2.2.3 Au niveau viscéral :

On ne peut pas dire si la douleur viscérale provient de la stimulation de nocicepteurs spécifiques ou de récepteurs participant dans les conditions normales, à la régulation de la fonction réflexe du viscère.

Il faut noter que la douleur viscérale peut être induite par des stimulations qui n'entraînent pas de lésions apparentes et que des lésions importantes peuvent ne pas provoquer de douleurs.
Les fibres Aδ et C sont présentes au niveau du cœur, de la plèvre, de la cavité abdominale, de la vésicule biliaire, de l'intestin de l'utérus et des testicules. Leur stimulation déclenche des réactions conduisant à penser qu'elles n'agissent que comme nocicepteurs.

2.1.2.3 La genèse du message douloureux :

Le mécanisme de genèse de ce message n'est pas encore totalement élucidé. Le point de départ est une lésion tissulaire s'accompagnant d'une inflammation locale.
Cette lésion provoque ensuite l'implication de différents systèmes représentés sur le schéma ci-dessous :



Implication des différents systèmes dans la genèse du message douloureux (27).

2.1.2.3.1 Libération de substances :

Le potassium est libéré par les cellules endommagées par le stimulus. Cet ion est algogène vis-à-vis des nocicepteurs polymodaux.

Des ions hydrogènes (acide lactique, acide carbonique) sont libérés par les cellules endommagées et vont stimuler le nocicepteur périphérique.

La bradykinine est également libérée par les cellules endommagées. Elle provoque une activation des mastocystes, des polynucléaires, des macrophages, ainsi qu'une stimulation ou une sensibilisation des fibres nociceptives

L'histamine provient de la dégranulation des mastocytes. Elle est algogène vis-à-vis des nocicepteurs polymodaux.

La sérotonine est issue de la dégranulation des plaquettes et des mastocystes. Elle provoque une activation ou une sensibilisation des fibres nociceptives.

De l'adénosine triphosphate (ATP) est relargué à partir des cellules lésées et des cellules sanguines qui se dégranulent. Il provoque une activation ou une sensibilisation des fibres nociceptives.

2.1.2.3.2 Synthèse de substances :

Ce sont les prostaglandines et les leucotriènes issues de l'acide arachidonique.
L'ANNEXE 2 propose un aperçu global de ce métabolisme.

2.1.2.3.2.1 Les prostaglandines :

Elles proviennent du métabolisme de l'acide arachidonique par la voie de la cyclo-oxygénase (COX). Elles provoquent une hyperalgésie et une sensibilisation des nocicepteurs aux substances algogènes. L'inhibition de la cyclo-oxygénase explique l'efficacité des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
Il existe deux isoformes de cet enzyme : COX1 et COX2 qui ont une homologie structurale portant sur 60% de leurs acides aminés. COX1 est une enzyme constitutive des cellules endothéliales, des plaquettes, des cellules de la muqueuse stomacale et du tissu rénal. Elle intervient dans le maintien de l'homéostasie vasculaire et la régulation de l'activité gastrique et rénale. COX2 est localisée dans les cellules prostatiques et pulmonaires dans les conditions normales. Mais cet enzyme est inductible lors de stimuli hormonaux, par l'action de facteurs de croissance, d'agents mitogènes ou pro-inflammatoire (cytokines), d'endotoxines bactériennes (lipopolysaccharides).

2.1.2.3.2.2 Les leucotriènes :

Ils proviennent de l'acide arachidonique par la voie de la lipo-oxygénase. Ils provoquent une hyperalgésie pouvant être bloquée par une déplétion en polynucléaires. Ce qui laisse penser à un rôle des leucocytes dans l'activation des nocicepteurs.

2.1.2.3.3 Les substances sécrétées par l'activité du nocicepteur :

Ce sont des neuropeptides, comme la substance P et le peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP). Ils sont contenus dans certaines cellules des ganglions rachidiens et seront libérés par le réflexe d'axones. La substance P provoque une dégranulation des mastocystes avec libération d'histamine et de sérotonine, une vasodilatation avec fuite plasmatique et libération de substances algogènes comme la bradykinine et la sérotonine, une activation des cellules de l'inflammation (macrophages, monocytes, lymphocytes) et une libération de monoxyde d'azote (NO) à partir des cellules endothéliales de la paroi vasculaire.

2.1.2.3.4 Le rôle du système immunitaire :

Lorsque le processus inflammatoire dure, les cellules du système immunitaire et les phagocytes libèrent des cytokines : comme les interleukines, les interférons, le facteur de nécrose tumoral (TNF). Cette libération est stimulée par la bradykinine. Ces substances vont agir sur l'activité des neurones sensoriels via le système sympathique.

2.1.2.3.5 Le facteur de croissance neuronal (NGF) :

Il est produit en périphérie par les fibroblastes et par les cellules de Schwann. Il intervient dans les phénomènes de nociception en stimulant les mastocytes et en augmentant l'excitabilité des nocicepteurs. Il semblerait qu'il ait une activité plus importante lors des phénomènes inflammatoires persistants.

2.1.2.3.6 Le système nerveux sympathique (SNS) :

Il tient un rôle prépondérant dans le contrôle de l'activité des nocicepteurs, lors de phénomènes inflammatoires ou de lésions nerveuses périphériques. Il agit de façon directe par activation du nocicepteur et de façon indirecte par libération de prostaglandines qui vont, elles aussi, stimuler les terminaisons nerveuses.

2.1.2.4 La transformation du message chimique en message électrique :

C'est au niveau périphérique que s'effectue la transduction, c'est-à-dire la conversion d'un stimulus nociceptif en un influx nerveux. Par modification des concentrations de différents ions, il se crée une dépolarisation de la membrane neuronale conduisant à un potentiel de récepteur.

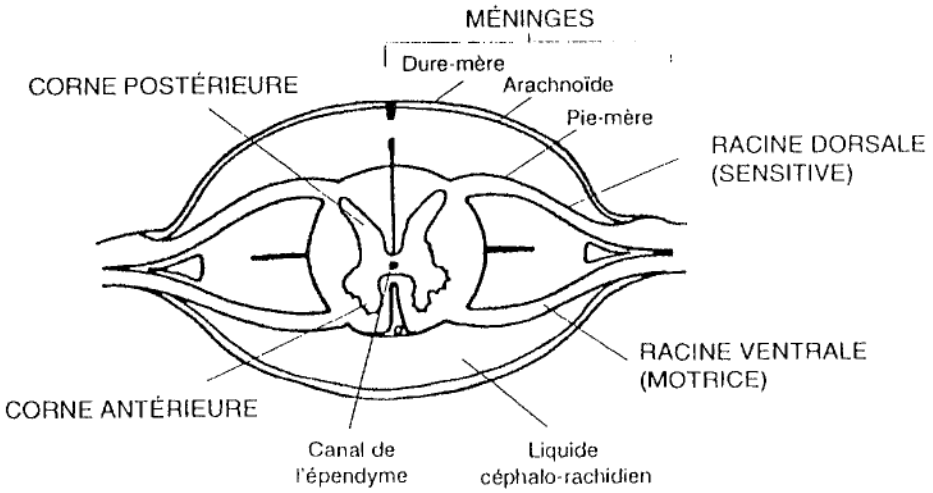
Les diverses formes d'énergies des stimuli sont donc transformées en une seule et même énergie électrochimique à la base de la variation du potentiel d'action.

A ce niveau, il apparaît donc un premier processus de codage de l'intensité et de la durée du stimulus. Cette activation va créer des courants transmembranaires dépolarisants. La membrane adjacente étant électriquement excitable, elle va produire un ou plusieurs potentiels d'action. La fréquence et la durée de l'impulsion vont constituer le message nerveux périphérique initial. Les mécanismes de cette transduction sont encore mal connus, mais on sait qu'il existe un certain nombre de modulations au cours de cette étape, soit au niveau de la membrane du récepteur, soit au niveau du corps cellulaire localisé dans le ganglion rachidien.

2.1.3 De la périphérie à la moelle :

Ce paragraphe est établi à partir des références 6, 7, 16, 24, 27, 33, 39

Le schéma ci-dessous permet de situer les différents éléments de la moelle :



Coupe de la moelle épinière (33).

Les terminaisons nerveuses libres se prolongent par des fibres dans les nerfs périphériques.

Les fibres véhiculant les messages, nociceptifs ou non, en provenance de la peau, pénètrent dans la moelle par les racines rachidiennes postérieures.
Cependant, un certain nombre de fibres afférentes sensitives passent par les racines ventrales et font demi-tour pour rejoindre la racine dorsale.
Les neurones de la corne dorsale de la moelle constituent le premier relais de l'information vers les centres supérieurs.

2.1.3.1 Les différents types de fibres :

2.1.3.1.1 Les fibres Aαβ :

Ces fibres sont caractérisées par un diamètre important (6 à 12 µm) et par la présence de myéline, qui donne à l'influx nerveux une vitesse de conduction rapide (35 à 75 m/s).
La stimulation de ces fibres ne provoque pas de douleur, mais elles interviennent dans le contrôle de l'information nociceptive.

2.1.3.1.2 Les fibres Aδ :

Elles possèdent toutes les caractéristiques pour être qualifiées de fibres nociceptives. Ce sont des fibres myélinisées de diamètre compris entre 1 et 5 µm. Leur vitesse de conduction varie de 5 à 30 m/s.
La stimulation de ces fibres provoque une douleur brève et localisée à titre de piqûre. On parle alors de première douleur. Elles n'ont pas d'activité propre si elles ne sont pas stimulées.
Les terminaisons libres constituent une plaque de 5 mm^2, mais toutes les zones de cette plaque ne sont pas sensibilisées, ce qui signifie que la stimulation d'un point précis peut ne pas provoquer de message douloureux.

Il existe deux types de fibres Aδ :

- Celles de type I qui innervent la peau poilue et la peau glabre notamment celle de la paume des mains. Leur vitesse de conduction est de plus de 30 m/s. Les stimuli qui les activent sont de nature mécanique et/ou thermique (plus de 53°C). Ils sont sensibilisés après une stimulation thermique intense.
- Celles de type II sont retrouvées au niveau des zones poilues de la peau et sont absentes au niveau de la peau glabre de la paume de la main. Elles ont des seuils d'activation inférieurs à ceux des fibres de type I. Leur vitesse de conduction est plus lente (15 m/s). Elles sont activées par des stimuli mécaniques et/ou thermiques.

Ces fibres Aδ peuvent présenter des phénomènes de sensibilisation pouvant expliquer les phénomènes d'hyperalgésie observés en pathologie.
Certaines fibres Aδ agissent comme récepteurs thermiques (à la chaleur ou au froid) pour des valeurs non nociceptives.

2.1.3.1.3 Les fibres C :

Elles ne sont pas myélinisées. Leur diamètre est faible et varie de 0.2 à 1.5 µm. Leur vitesse de conduction est lente, de l'ordre de 0.5 à 2 m/s.
Une stimulation de ces fibres provoque une douleur plus tardive, diffuse à titre de brûlure. On parle alors de seconde douleur. Comme les fibres Aδ, elles n'ont pas d'activité spontanée quand elles ne sont pas stimulées.
La zone constituant le récepteur a une surface comprise entre 1 mm^2 et 1 cm^2, avec 2 à 8 points de sensibilité maximale.

2.1.3.2 Neurotransmetteurs mis en jeu :

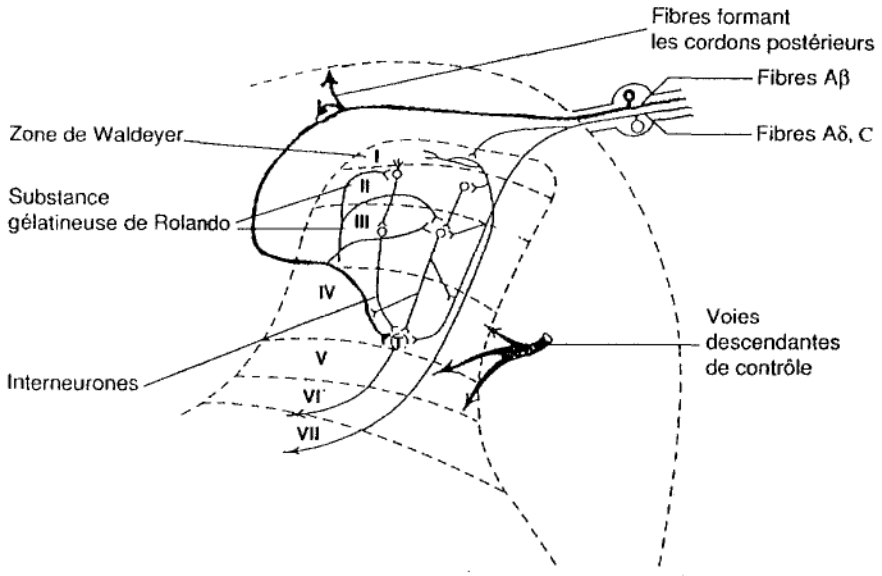
Ce sont tout d'abord les neurotransmetteurs classiques monoaminergiques. Les acides aminés excitateurs comme le glutamate ou l'aspartate interviennent également, mais aussi des peptides de la famille des tachykinines comme la substance P, le peptide lié à la calcitonine (CGRP), la somatostatine, le peptide vaso-intestinal, la galanine, la bombésine, la neurotensine.
Ces molécules sont bien connues et leur rôle clairement établi. On peut donc mettre au point des antagonistes de ces neurotransmetteurs pour espérer obtenir un effet antalgique.
Ces neurotransmetteurs ainsi que leurs rôles seront détaillés dans le chapitre consacré au contrôle du message douloureux.

2.1.4 Au niveau de la moelle :

Ce paragraphe est établi à partir des références 6, 7, 16, 24, 27, 33, 39

2.1.4.1 Structure de la moelle :

La corne postérieure de la moelle a été analysée par Rexed en 1952. Elle a été divisée en 10 zones en fonction des particularités morphologiques et de la répartition des cellules de la substance grise. Elles sont représentées dans le schéma ci-après :



Localisation des différentes couches de la moelle épinière (16).

Couche I : zone marginale de Waldeyer constituée de cellules de gros diamètre.

Couches II et III : substance gélatineuse de Rolando comportant les plus petits neurones du système nerveux central.

Couches IV, V, VI : zone formée de cellules de gros diamètre.

Couches VII et VIII : zone contenant des neurones nociceptifs à projections complexes. Ils sont caractérisés par le phénomène de convergence de l'information qu'ils reçoivent des deux côtés du corps, mais aussi des viscères.

Couche X : zone formée de neurones de projection voisins de ceux des lames I et II.

2.1.4.2 Sites d'entrée des fibres afférentes :

2.1.4.2.1 Les fibres Aαβ :

Elles font synapse dans la fraction dorso-médiane de la racine postérieure de la moelle, puis elles se séparent en deux branches :

- L'une, ascendante, conduira les messages vers les noyaux gracilis ou cunéatus premiers relais de la sensibilité tactile et proprioceptive en constituant ce que l'on appelle les "colonnes dorsales".
- L'autre, descendante, ira faire synapse avec les neurones de la corne dorsale de la moelle situés dans les couches III et IV. Dans ces couches, il existe des neurones activés par les fibres C. Le message sera pris en charge par des interneurones ou par des neurones traversant verticalement la substance gélatineuse.

Il peut donc avoir à ce niveau un important phénomène de convergence. L'information sera alors modulée par les cellules inhibitrices situées dans la substance de Rolando.

2.1.4.2.2 Les fibres fines Aδ et C :

Elles pénètrent dans la partie ventro-latérale de la racine dorsale de la moelle épinière et se séparent en une branche ascendante et une branche descendante constituant ainsi le tractus de Lissauer. Ensuite, elles cheminent dans la partie dorso-latérale de la corne postérieure et font synapse principalement dans la substance gélatineuse de Rolando (couches I et II).

Les fibres afférentes provenant des tissus profonds et des viscères se terminent essentiellement dans les lames I et V.

En dépit de la spécificité d'entrée dans les lames, ces fibres peuvent établir des connexions entre elles par des collatérales.

2.1.4.3 Réalisation de jonctions avec d'autres neurones :

Les fibres afférentes vont faire synapse avec trois types de neurones.

2.1.4.3.1 Les neurones de projection nociceptifs relayant le message vers l'encéphale :

2.1.4.3.1.1 Les neurones nociceptifs non spécifiques :

Ils sont désignés sous le nom de neurones polymodaux ou encore neurones à large gamme dynamique.
Leur corps cellulaire se situe surtout au niveau des couches V et VII, mais aussi au niveau des lames I, II et IV en plus faible quantité.
Ces neurones répondent à des stimulations de faible intensité, donc non nociceptives, mais leur décharge s'accroît avec l'intensité du stimulus jusqu'à devenir nociceptive. Ils répondent à des stimuli mécaniques, thermiques, chimiques d'origine cutanée, viscérale, musculaire, articulaire.

Le champ récepteur a une surface étendue qui couvre souvent l'ensemble d'un membre. Ce champ récepteur se divise en trois zones. Dans la zone centrale, toute stimulation nociceptive ou non provoque une excitation. Dans la deuxième zone située en périphérie de la première,

les stimulations les plus faibles déclenchent un effet inhibiteur, alors que les plus fortes provoquent un effet excitateur. Dans la troisième zone, la plus large, toute stimulation correspond à un effet inhibiteur.

Une convergence des messages viscéraux et cutanés sur un même neurone a été démontrée. Ceci conforte la théorie selon laquelle la douleur viscérale est rapportée comme originaire d'un territoire cutané en raison de cette convergence. Une convergence à point de départ cutané, musculaire ou articulaire a été aussi démontré.

2.1.4.3.1.2 Les neurones nociceptifs spécifiques :

Ils sont localisés principalement dans la couche I de la corne dorsale, mais aussi dans les couches II, IV et V.

Ces cellules sont activées par des stimuli uniquement nociceptifs d'origine cutanée, viscérale ou articulaire. Les fibres afférentes appartiennent à la catégorie Aδ et C. Certains de ces neurones répondent aux stimuli mécaniques, d'autres aux stimuli thermiques. Ils ne possèdent peu ou pas d'activité spontanée.

Le champ récepteur est de petite taille, de un à quelques cm^2.

A partir de la valeur seuil d'excitation, la décharge s'accroît avec l'intensité de la stimulation.
Il existe des phénomènes de convergence et de sensibilisation.

2.1.4.3.2 Les interneurones :

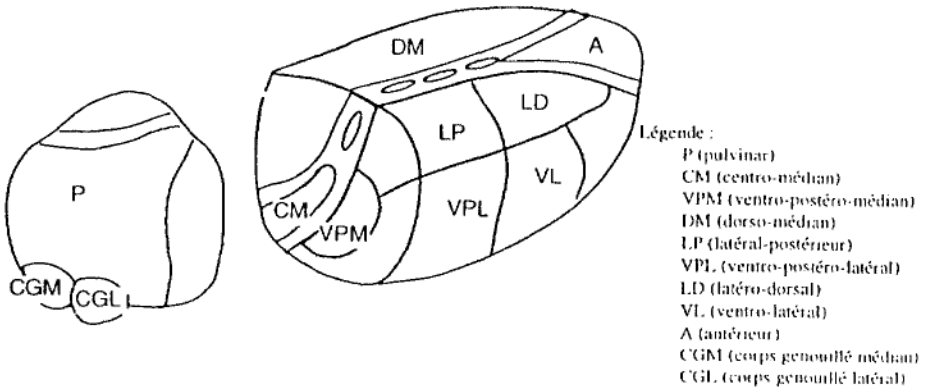
Les fibres en provenance de la périphérie vont faire synapse avec des interneurones spinaux situés dans la lame II de la moelle. Ces interneurones possèdent un caractère excitateur ou inhibiteur.
Le message nociceptif sera donc modulé à ce niveau. Ces interneurones vont établir des jonctions avec des neurones de projection, d'autres interneurones ou des neurones moteurs pouvant provoquer une réponse réflexe spinale.

2.1.5 De la moelle au thalamus :

Ce paragraphe est établi à partir des références 6, 7, 16, 24, 27, 33, 39.

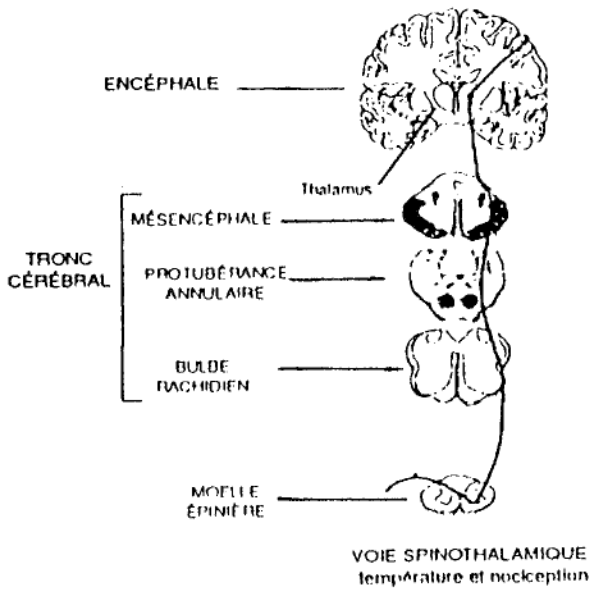
L'influx nerveux nociceptif emprunte différentes voies médullaires ascendantes pour rejoindre le thalamus.

Le schéma ci-dessous permet de localiser les structures thalamiques dont nous allons parler.



Structure du thalamus (33).

2.1.5.1 Le faisceau spinothalamique ou néospinothalamique



La voie spinothalamique (33).

2.1.5.1.1 Origine :

La voie néospinothalamique a pour origine principale la lame I de la moelle contenant les fibres Aδ responsables de la douleur rapide et bien localisée. D'autres couches de la moelle sont également impliquées.

Elle se projette au niveau des noyaux thalamiques latéraux qui vont relayer l'information vers le cortex sensoriel. Ceci implique la notion de perception sensori-discriminative de la douleur. Cette notion s'est révélée importante lorsque nous avons évalué la douleur dans notre étude.

2.1.5.1.2 Nature des fibres :

Au niveau de la moelle, certaines fibres ascendantes vont croiser (c'est-à-dire que leurs axones traversent la ligne médiane du segment médullaire) pour voyager dans le quadrant antéro-latéral de la moelle. On parle alors de fibres controlatérales.

D'autres fibres au contraire ne vont pas croiser. On parle alors de fibres ipsilatérales (du même côté).

Au niveau lombaire, ce faisceau contient des fibres controlatérales issues des couches I, IV et V de la moelle. Au niveau cervical, les fibres sont des fibres ipsilatérales.

Les neurones composant le faisceau spinothalamique se sensibilisent aux stimulations répétées et peuvent coder l'intensité de la stimulation.

Une convergence entre les afférences cutanées, musculaires, viscérales et articulaire a été observée.

2.1.5.1.3 Terminaison :

A l'approche du thalamus, le faisceau va se séparer en plusieurs groupes.

Le groupe médian est issu des cellules localisées plus ventralement dans la substance grise médullaire. Il se termine dans le noyau centromédian et dans le noyau sub-médian.

Le groupe latéral provient des neurones de la corne dorsale. Il se termine au niveau du thalamus latéral, de la partie latérale du complexe ventropostérolatéral et dans le groupe nucléaire postérieur.

Il existe une projection avec le noyau centralis latéralis.

2.1.5.1.3.1 Le noyau sub-médian (SM) :

Les neurones se terminant à ce niveau sont uniquement stimulés par des messages nociceptifs mécaniques et thermiques d'origine cutanée, musculaire et viscérale.
Les réponses sont obtenues à partir de champs récepteurs situés dans diverses parties du corps. Ce noyau semble le plus impliqué dans la modulation des messages nociceptifs.

2.1.5.1.3.2 Le noyau centromédian (CM) :

Il reçoit les projections venant des lames VI, VII et VIII. Ces fibres proviennent de nocicepteurs situés sur la totalité du corps. Plusieurs fibres émettent des collatérales passant par la formation réticulée avant d'atteindre le thalamus. Ces collatérales forment avec les fibres du faisceau spinoréticulothalamique, la voie paramédiane.
10% des fibres du faisceau spinothalamique émettent dans le complexe ventrobasal et dans le noyau latéral médian.

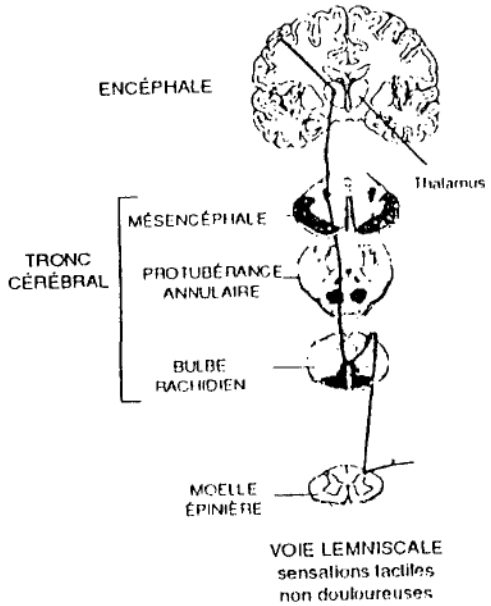
2.1.5.1.3.3 Le noyau centralis latéralis (CL) :

Ce noyau n'est pas clairement délimité par rapport au centre médian parafasciculaire (CMPF) et peu d'études sont faites sur ce sujet. On sait qu'un axone se terminant dans le VPL émet des collatérales vers le CL. Mais les deux réponses à une même stimulation ne sont pas comparables. La réponse obtenue semble être celle liée au CMPF. Ce noyau jouerait plutôt un rôle dans les activités motrices consécutives aux stimulations nociceptives.

2.1.5.1.3.4 Le noyau ventro-postéro-latéral (VPL) :

Chez l'animal, cette zone contient des neurones pouvant être activés par ces stimuli nociceptifs cutanés mécaniques et thermiques ou par des stimulations viscérales. Ce sont des neurones capables de transmettre l'information sur la localisation, l'intensité, la surface et la durée du stimulus nociceptif.
Les deux tiers des fibres se projetant dans le noyau VPL sont des fibres controlatérales originaires des lames I et V de la moelle. Elles présentent les caractéristiques des nocicepteurs spécifiques ou non. Le champ récepteur se limite à un côté du corps.

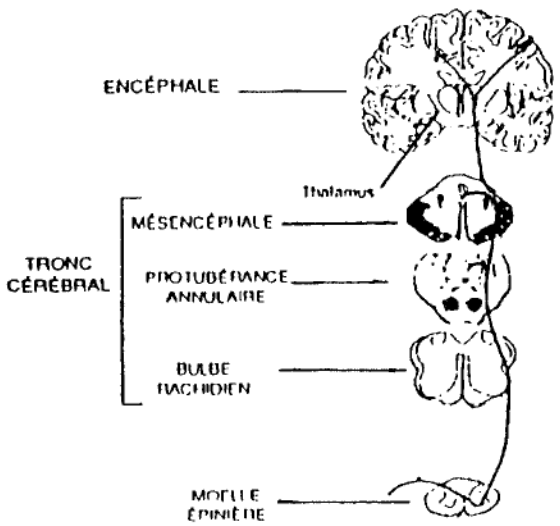
2.1.5.2 Les cellules des cordons latéraux ou voie lemniscale ou faisceaux graciles et cunéiformes



La voie lemniscale (33).

Ces cellules se projettent dans le complexe ventrobasal. Elles transmettent les stimulations mécaniques de faible intensité et les mouvements articulaires. Elles ne transmettent pas de stimulations nociceptives mais auraient un rôle inhibiteur.

2.1.5.3 Le faisceau spinoréticulothalamique ou paléospinothalamique :



La voie spinoréticulothalamique (33).

2.1.5.3.1 Origine :

Il se compose principalement de fibres C qui véhiculent une douleur plus lente et plus diffuse. Ce message sera transmis au niveau de la formation réticulée du tronc cérébral et des noyaux thalamiques médians. L'information provient des deux côtés du corps à partir des lames V, VI, VII et VIII.

2.1.5.3.2 Nature des fibres :

Les fibres sont ipsilatérales, bilatérales ou controlatérales. Leurs axones cheminent dans le cordon ventral ou dans la partie médiane du cordon antéro-latéral mais aussi dans le quadrant dorsolatéral.

2.1.5.3.3 Terminaison :

Ces axones se terminent à différents niveaux entre le bulbe rachidien (noyau gigantocellulaire) et le mésencéphale.

2.1.5.3.3.1 Le noyau gigantocellulaire (NGC) :

Les neurones sont activés par des stimulations nociceptives cutanées mécaniques, chimiques, thermiques ou viscérales. Les champs récepteurs de ces neurones sont diffus et concernent différentes parties du corps.

Les neurones issus de ce noyau se projettent au niveau du CMPF et de la formation réticulée mésencéphalique.

2.1.5.3.3.2 Le subnucléus reticularis dorsalis (SRD) :

Ce noyau de la formation réticulée bulbaire contient des neurones stimulés exclusivement par des stimuli nociceptifs mécaniques et/ou thermiques.

Ces neurones se projettent vers le CMPF et semblent être impliqués aussi bien dans la transmission que dans le contrôle des messages nociceptifs.

2.1.5.3.3.3 La formation réticulée mésencéphalique :

Elle renferme entre autres la substance grise périaqueducale et le noyau cunéiforme

Un grand nombre de neurones de cette zone est stimulé par des messages nociceptifs d'origines diverses. La réponse provoquée est proche de celle des neurones du NGC. Les autres neurones sont stimulés par des informations non nociceptives.

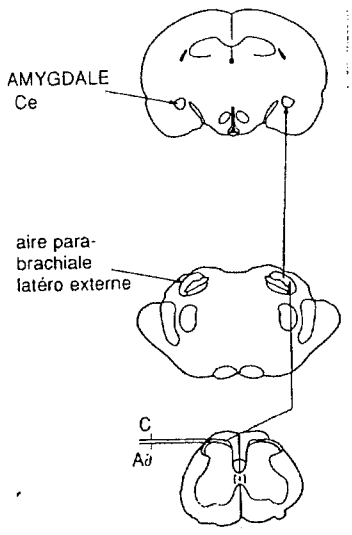
La stimulation de la substance grise périaqueducale et de la formation réticulée adjacente provoque, chez l'homme, une sensation douloureuse.

2.1.5.3.3.4 Le complexe centre médian parafasciculaire du thalamus (CMPF) :

Les neurones de cette zone possédant le caractère nociceptif sont activés par des messages douloureux provenant des diverses régions du corps. Ces neurones ne peuvent pas fournir d'indications sur les caractéristiques de l'information nociceptive.

Ces neurones se projettent au niveau du striatum et du cortex somatomoteur.

2.1.5.4 Le faisceau spino-parabrachio-amygdalien



Le faisceau spino-parabrachio-amygdalien (27).

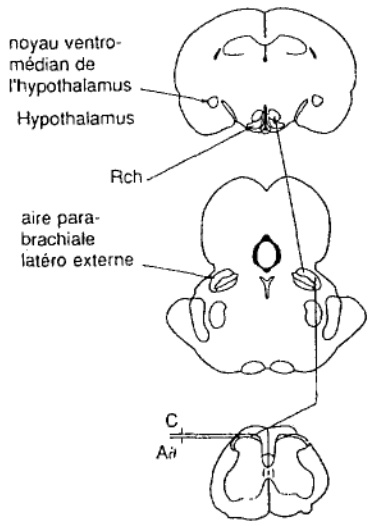
Les neurones nociceptifs spécifiques de la couche I de la corne dorsale de la moelle se projettent au niveau du noyau parabrachial. Ce noyau est situé dans la partie dorsolatérale du pont.

Les neurones de ce noyau sont activés par des stimuli cutanés d'origine mécanique et thermique, mais aussi par des stimuli viscéraux. Les champs récepteurs sont de grande taille et peuvent coder l'intensité d'un stimulus thermique.

Ce faisceau se termine au niveau du noyau central de l'amygdale où les neurones sont activés par les mêmes types de stimulation.

Le rôle de ce faisceau n'est pas encore bien établi, mais il semble intervenir dans l'aspect affectif et émotionnel de la douleur.

2.1.5.5 Le faisceau spino-parabrachio-hypothalamique :

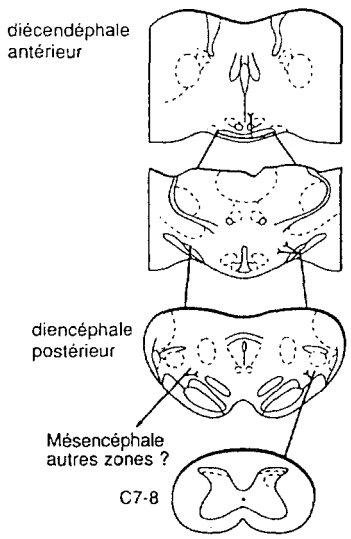


Le faisceau spino-parabrachio-amygdalien (27).

Cette voie est parallèle à la précédente jusqu'au niveau du noyau parabrachial. Les neurones issus de ce noyau se projettent au niveau ventromédian du thalamus, mais aussi dans l'aire rétrochiasmatique.

Cette voie pourrait jouer un rôle dans les composantes endocriniennes et végétatives de la douleur.

2.1.5.6 Le faisceau spino-hypothalamique :



Le faisceau spino-hypothalamique (27).

La majeure partie des neurones composant ce faisceau est activéé par des stimuli nociceptifs. Il chemine dans le quadrant latéral de la moelle.
Des données très récentes laissent supposer que cette voie ferait partie d'une boucle spino-hypothalamo-spinale pouvant intervenir dans le contrôle de l'information nociceptive.

2.1.6 Du thalamus au cortex :

Ce paragraphe est établi à partir des références 6, 7, 16, 24, 27, 33, 39.

Les neurones thalamiques issus du faisceau spinothalamique, activés par des stimulations nociceptives, se projettent au niveau du cortex somesthésique primaire. Ces neurones sont capables de donner des informations sur la durée, la surface et l'intensité du message douloureux. On parle alors de composante sensori-discriminative de la douleur.

Les neurones issus des collatérales du faisceau spinothalamique et ceux issus du faisceau spino-réticulo-thalamique vont se projeter au niveau du cortex ipsilatéral notamment au niveau du lobe frontal et du système limbique. C'est à ce niveau que se fait la composante motivo-affective de la douleur. Cette composante est associée à une sensation désagréable et au désir de s'en échapper.

2.1.7 Les structures corticales impliquées dans la perception de la douleur :

Ce paragraphe est établi à partir des références 7, 16, 24, 27, 33.

La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle exigeant la participation des centres cérébraux supérieurs.
Différentes structures sont impliquées dans la perception de la douleur.

2.1.7.1 Le cortex somatosensoriel primaire (SI) :

Les structures pariétales du SI seraient responsables de la discrimination des stimulations douloureuses. La portion plus caudale de ce cortex contiendrait des régions inhibitrices des afférences. Cette zone permet de coder des informations sensori-discriminatives sur la localisation et l'intensité de la stimulation.

2.1.7.2 Le cortex somatosensoriel secondaire (SII) :

Ce cortex possède des champs récepteurs bilatéraux. Il ne lui est donc pas possible de fournir des informations sur la localisation de la douleur (pas de rôle sensori-discriminatif).
Des lésions expérimentales de ce cortex provoquent une augmentation du seuil de perception de la douleur affectant plus particulièrement la composante motivo-affective.

2.1.7.3 Le cortex cingulé :

Cette structure participerait à la composante motivo-affective de la douleur.
Des études récentes montrent une activation de cette structure cérébrale lors de stimulations nociceptives.

2.1.7.4 Le cortex insulaire :

Ce cortex établit des liaisons avec les structures précédentes, mais aussi avec les noyaux amygdaliens et perirhinaux. Il peut avoir un rôle dans la composante motivo-affective de la douleur. Les stimulations nociceptives activent ce cortex.

Les structures intervenant dans la composante motivo-affective de la douleur joueraient un rôle dans l'aspect désagréable de la douleur et la mémoire de l'expérience douloureuse.
Ces composantes de la douleur sont prises en compte dans notre étude lors de l'évaluation de la douleur.

2.2 Contrôle des messages nociceptifs :

Ce chapitre est établi à partir des références 6, 7, 16, 20, 24, 27, 28, 31, 33, 39.

2.2.1 Introduction :

La transmission de la douleur n'est pas un phénomène passif. Elle implique des mécanismes excitateurs et inhibiteurs survenant à tous les niveaux, en particulier spinal.
Les nocicepteurs peuvent générer et véhiculer des messages nociceptifs, mais la sensation douloureuse n'est pas issue de la stimulation de ces seuls récepteurs. En effet, le système nerveux central (SNC) analyse l'intensité et la localisation du stimulus.

La recherche sur la pharmacologie de la douleur au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière permet de faire avancer la thérapeutique antalgique.
Le traitement de l'information nociceptive au niveau central se base sur ces différents éléments (nocicepteurs, neuromédiateurs, système nerveux central) pour déclencher une sensation douloureuse.

2.2.2 Au niveau périphérique :

2.2.2.1 Le phénomène d'hyperalgésie périphérique :

Il existe des situations où la douleur est déclenchée par des stimuli de faible intensité : c'est ce que l'on appelle le phénomène d'hyperalgésie. Le point de départ de ce phénomène est le tissu lésé (hyperalgésie primaire), mais aussi les tissus sains qui l'entourent (hyperalgésie secondaire). Ce phénomène est dû à l'activation des nocicepteurs polymodaux. Ces fibres contiennent un grand nombre de neuropeptides libérés au niveau central et/ou périphérique par une stimulation nociceptive. Les nocicepteurs C se comportent aussi comme des chémorécepteurs qui seront activés par la libération de substances algogènes produites par la lésion tissulaire. Le message sera alors amplifié par la libération de ces substances et par un recrutement d'informations à partir de fibres adjacentes activées par le réflexe d'axone. Ces modifications amplifient le message douloureux pour créer le phénomène d'hyperalgésie secondaire.

Une trop grande amplification de ces signaux peut provoquer un brouillage concernant la localisation précise du stimulus douloureux.

Ce phénomène de brouillage peut aussi résulter d'une dysrégulation au niveau médullaire, lorsque les fibres se séparent pour pénétrer dans la moelle. Il apparaîtra alors un excès d'informations nociceptives au niveau médullaire.

2.2.2.2 Le rôle du système nerveux sympathique (SNS) au niveau périphérique :

Le système nerveux sympathique intervient au niveau périphérique pour entretenir les douleurs. Il est destiné à des organes cibles particuliers.
Les modifications périphériques entraînent des modifications des neurones centraux pouvant perturber les sensations et les réactions motrices, autonomes et endocriniennes. Les actions conjointes des systèmes sensitifs et sympathiques peuvent se dégrader et conduire à des réactions anormales.
Le système sympathique efférent peut être, à ce niveau, impliqué dans la genèse du message douloureux. L'origine du stimulus nociceptif est probablement traumatique avec ou sans lésion nerveuse patente ou lors de certaines maladies viscérales et centrales.

Les troubles impliquant le SNS sont regroupés en syndrome douloureux complexe de type I ou II. Le blocage sympathique permet de les soigner. En effet, le SNS permet la libération de prostanoïdes et de catécholamines.

Pour la douleur viscérale, certaines lésions douloureuses évoluent de façon indolore.
Il n'y a pas au niveau viscéral de fibres répondant spécifiquement à des stimuli nociceptifs.

Il existe des cas où la douleur ne résulte pas de la stimulation de nocicepteurs mais de fibres de gros calibres : on parle du phénomène d'allodynie. Ce phénomène se produit au cours des névralgies et des neuropathies douloureuses.

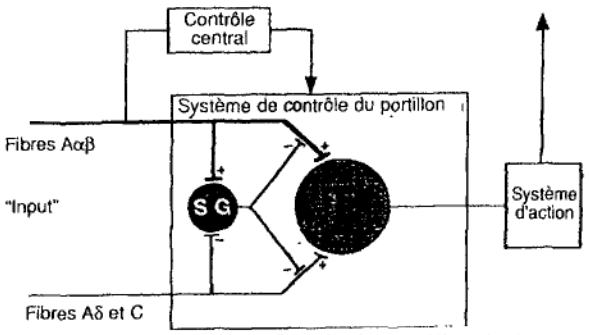
2.2.3 Au niveau médullaire :

Il y a 2 types de neurones au niveau de la moelle :

- les neurones spécifiquement nociceptifs situés dans la couche I,
- les neurones non spécifiques appelés neurones à convergences et répandus dans les couches plus profondes.

Ces neurones sont soumis à des influences excitatrices d'origine périphérique mais aussi inhibitrices d'origine périphérique ou supraspinale. L'activité des neurones à convergences est la plus soumise à ces contrôles.

2.2.3.1 Théorie du portillon :



Théorie du portillon (31).

Les fibres de gros calibre Aαβ font synapse avec un interneurone de la substance gélatineuse qui va moduler les fibres Aδ et C. Lorsque le stimulus active les fibres Aαβ, il stimule l'interneurone qui va inhiber les fibres Aδ et C.

Les premiers influx franchissent rapidement la porte car elle est ouverte. Lorsque l'inhibition de l'interneurone est suffisante pour bloquer l'influx des fibres Aδ et C, la porte est fermée et aucune sensation douloureuse ne sera perçue.

Lorsque la stimulation est forte et prolongée, les grosses et les petites fibres sont mises en jeu. L'influx inhibe alors l'interneurone inhibiteur, rendant ainsi négligeable le rôle des fibres Aαβ. Les influx provenant de ces fibres Aαβ s'épuisent et cèdent à ceux des petites fibres : le portillon est alors ouvert.

L'intégration médullaire de ces messages excitateurs ou inhibiteurs va cheminer jusqu'au neurone de projection concerné.

2.2.3.2 Les contrôles déclenchés par stimulation des cordons postérieurs :

Les fibres d'origine cutanée cheminant dans les cordons postérieurs émettent des collatérales se terminant dans les couches III à V de la corne postérieure. Lorsqu'on stimule les cordons postérieurs, on observe une activation de leurs afférences et de leurs collatérales, ce qui provoque une inhibition des neurones de la corne postérieure de la moelle.

Chez l'animal, la stimulation des cordons entraîne une inhibition des neurones nociceptifs spinaux.

Des voies descendantes cheminant dans les cordons postérieurs et issues des noyaux cunéatus et gracilis chez différentes espèces animales ont été mises en évidence. Les projections de ces neurones se terminent dans les couches I, IV et V de la corne postérieure.

2.2.3.3 Rôle des neurotransmetteurs :

La majorité des neurotransmetteurs et de leurs récepteurs présents dans le système nerveux central est situé au niveau spinal.

Les neurotransmetteurs sont libérés à partir de fibres afférentes, de fibres spinales intrinsèques ou de fibres descendantes. Ils sont concentrés dans la substance gélatineuse de Rolando, région importante pour la réception et la modulation des informations nociceptives issues des fibres afférentes périphériques.

2.2.3.3.1 La substance P :

Elle provient des fibres afférentes, de neurones intrinsèques et de fibres descendantes.

Il existe trois types de récepteurs aux tachykinines correspondant aux neurokinines I, II et III.

Les récepteurs aux neurokinines (NK) sont localisés sur les neurones post-synaptiques aux fibres afférentes, situés dans la couche I, II et X de la corne postérieure de la moelle.

La substance P est la tachykinine la plus spécifique du récepteur NK1. Elle est libérée au niveau de la corne dorsale de la moelle lors du passage de l'influx nociceptif.

La substance P est co-libérée avec la neurokinine A. Cette libération augmente avec l'inflammation périphérique.

Les récepteurs NK 1 et 2 ne sont pas mis en jeu lors de douleurs aiguës, mais lorsqu'il y a une hypersensibilité au niveau central.

2.2.3.3.2 Le peptide lié à la calcitonine (CGRP) :

Il est contenu dans les afférences provenant de la périphérie et est libéré lors de stimulations nociceptives. Il peut exciter les neurones de la corne dorsale. Du fait de l'absence d'antagonistes de cette molécule, son rôle dans les phénomènes nociceptifs n'est pas encore clairement expliqué.

2.2.3.3.3 La somatostatine :

Ce peptide est présent dans les cellules de petit diamètre du ganglion rachidien et dans les terminaisons nerveuses des afférences périphériques situées dans la substance gélatineuse de Rolando. Il provient également des fibres issues des voies descendantes.
L'administration de somatostatine au niveau spinal entraîne des effets inhibiteurs, mais son utilisation comme antalgique peut entraîner des altérations motrices et des paralysies.

2.2.3.3.4 La galanine :

Ce peptide possède des caractéristiques inhibitrices. Il est colocalisé avec la substance P et le CGRP au niveau des afférences périphériques. Des études ont montré que la galanine possède une action antinociceptive et pro-nociceptive. L'absence d'antagonistes de cette molécule n'a pas permis d'éclairer son rôle dans la transmission nociceptive.

2.2.3.3.5 Le polypeptide intestinal vasoactif (VIP) :

Il est présent au niveau des afférences viscérales se terminant dans le sacrum. Sa libération augmente au niveau de la corne dorsale lors de stimulations nociceptives, mais du fait de l'absence d'antagonistes, son rôle est encore inconnu dans la transmission de l'information nociceptive.

2.2.3.3.6 Les acides aminés excitateurs :

Les récepteurs aux acides aminés excitateurs sont des :

- récepteurs du type N-méthyl D aspartate (NMDA)
- récepteurs acide-amino 3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole (AMPA)
- récepteurs métabotropiques
- récepteurs au kaïnate.

Il a été montré qu'il existe un grand nombre de fibres périphériques contenant du glutamate et d'autre contenant de l'aspartate. Ces dernières contiennent également de la substance P dans 90% des cas.

Le glutamate est issu des fibres afférentes myélinisées ou non, d'interneurones spinaux et de neurones se projetant au niveau supraspinal.

Des études in-vitro ont montré que l'activation des fibres Aβ et C augmente la concentration en glutamate au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière.

Pour activer le récepteur au NMDA, il faut lever le blocage exercé par le taux de magnésium endogène grâce à une dépolarisation suffisante de la membrane neuronale. Cette dépolarisation est provoquée par la libération concomitante de tachykinines contenues dans les neurones glutaminergiques.

Lors d'une stimulation aiguë impliquant les fibres C, il y a libération de glutamate agissant sur les récepteurs AMPA.

Lorsque la stimulation est maintenue ou si l'intensité du stimulus augmente, la substance P et le récepteur NMDA entrent alors en jeu pour amplifier la réponse. Cette amplification peut aller jusqu'au phénomène d'hyperalgie.

2.2.3.3.7 Le monoxyde d'azote (NO) :

Ce gaz paraît avoir un rôle dans les douleurs chroniques associées au récepteur NMDA. L'association de l'antagoniste du NO et de celui du récepteur NMDA supprime la facilitation des réflexes sans affecter le réflexe de base.

L'activation du récepteur NMDA entraîne un courant de calcium à l'origine de la synthèse de NO.

De nombreux modes d'actions sont proposés mais aucun n'a été clairement démontré.

2.2.3.4 Notion d'hyperalgie centrale :

La stimulation répétée des fibres C entraîne des phénomènes de recrutement ainsi qu'une augmentation de la décharge de certains neurones. Les systèmes de l'hypersensibilité peuvent être excitateurs ou bien dus à une levée des inhibitions. Le NMDA semble aussi impliqué dans l'activité des neurones à convergence de la moelle épinière.

2.2.3.4.1 Rôle des neurotransmetteurs :

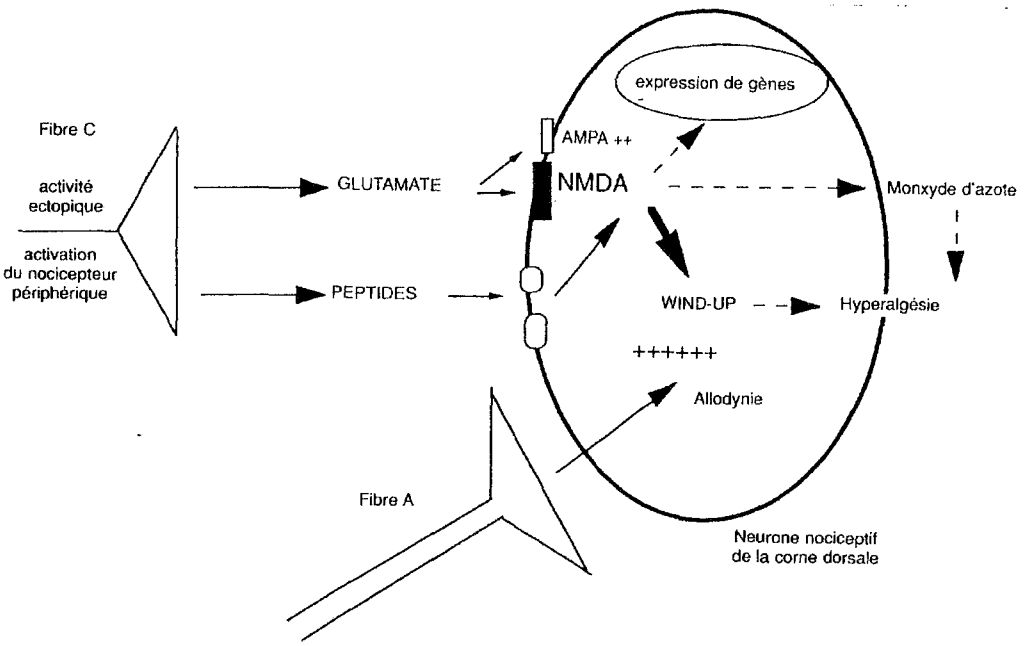
2.2.3.4.1.1 Les peptides :

En ce qui concerne l'augmentation des effets excitateurs appelés aussi plasticité de la moelle, le rôle des peptides n'est pas encore défini. En ce qui concerne la substance P et les neurokinines dans le cas des états inflammatoires, l'augmentation de leur libération peut expliquer les mécanismes par lesquels le récepteur NMDA est activable.

2.2.3.4.1.2 Les acides aminés excitateurs :

La stimulation répétée des fibres C induit une réponse des neurones de la corne dorsale de la moelle. Cette réponse est médiée par le récepteur AMPA. Après un certain nombre de stimulations, les neurokinines agissent au niveau de leurs récepteurs et entraînent la mise en jeu des récepteurs NMDA. Ceci induit l'accroissement et l'amplification de la réponse conduisant au phénomène d'hyperalgésie. C'est ce qu'on appelle le phénomène de « wind up ».

Composantes et résultantes de la stimulation répétée des fibres C (20).



Les phénomènes de recrutement, le stimulus et l'hypersensibilité se manifestant sur les activités des neurones de la corne dorsale et sur les réflexes sont étroitement liés.

Les conséquences du recrutement ne se limitent pas à une amplification et à une prolongation des réponses nociceptives.

Les opioïdes réduisent la libération des neurotransmetteurs au niveau de la corne dorsale via l'activation des récepteurs opioïdes pré-synaptiques situés sur les fibres C terminales. Ils diminuent ou bloquent donc l'influx C. Les phénomènes de recrutement sont alors retardés mais non inhibés.

Les antagonistes du NMDA abolissent le recrutement, ce qui ramène la réponse potentialisée à une réponse basale. Par conséquent, en combinant ces deux types de molécules, on peut inhiber les réponses des neurones de la corne dorsale.

2.2.3.4.1.3 Les changements à long terme :

La stimulation à long terme du système NMDA peut provoquer des modifications :

- l'ouverture du canal NMDA lors de la stimulation du récepteur va provoquer un courant de calcium à l'origine de l'activation de gènes à expression précoce.
- une stimulation nociceptive inflammatoire, mécanique ou thermique provoque l'apparition d'ARN messagers issus des proto-oncogènes C-fos et C-jun.

L'administration de morphine en prévention de l'induction d'une lésion permet de diminuer la concentration en C-fos et ainsi le taux de dynorphine.

Les antagonistes du NMDA comme la kétamine et le dextrométorphane peuvent prévenir ou bloquer les états d'hypersensibilité centrale. Cette utilisation peut se faire dans les cas où la douleur est difficile à traiter.

2.2.3.4.2 Rôle du système nerveux sympathique :

Plusieurs notions interviennent pour expliquer l'apparition de syndrome douloureux afférent impliquant un phénomène efférent.

Lors d'un phénomène douloureux, des modifications surviennent au niveau des organes effecteurs, des neurones périphériques afférents et sympathiques, de la moelle, des faisceaux et des contrôles supraspinaux. Ces changements font intervenir des nocicepteurs polymodaux, des voies nociceptives centrales mais aussi une rétroaction sympathique qui entretient l'activité dans les fibres A et C.

Lors du développement d'une hyperalgie, les neurones nociceptifs A et C sont hypersensibles et amènent une quantité importante d'informations nociceptives au niveau des centres supérieurs, ce qui déclenche et maintient "un état douloureux central".

Les neurones de la corne dorsale se sensibilisent à leur tour pour aboutir à une douleur continue, une hyperalgie et une allodynie (douleur provoquée par des stimulations non nociceptives). C'est la sensibilisation des voies centrales nociceptives qui modifie probablement le fonctionnement des systèmes sympathique et moteur.

La stimulation sympathique entretient l'activité des fibres A et C par des relations directes et indirectes. On parle alors de couplage.

Plusieurs mécanismes de couplage interviennent :

- Un couplage chimique (adrénergique) au niveau de la lésion et dans le ganglion de la racine dorsale de la moelle épinière.
- Un couplage chimique le long du nerf lésé.
- Un couplage indirect par l'intermédiaire des substances libérées et synthétisées au niveau de la lésion. La modification de l'environnement des terminaisons nerveuses peut aggraver la douleur existante.

Les réflexes des neurones sympathiques innervant la partie atteinte peuvent être modulés sans modification de l'activité globale.

2.2.4 Les contrôles descendants impliquant les centres supérieurs :

2.2.4.1 Les contrôles descendants issus du tronc cérébral :

Le concept de contrôle descendant est clairement établi.

2.2.4.1.1 Origine :

L'origine des contrôles descendants est localisée dans la région bulbaire ventrolatérale (RBVL) centrée sur le noyau réticulaire latéral (NLR). La stimulation de ce noyau provoque une inhibition sélective et puissante des réponses nociceptives des neurones spinaux. On parle alors d'effet antinociceptif.

La région BRV contient la SGPA, le noyau raphé magnus (NRM), le noyau paragigantocellulaire (NPGC), le noyau gigantocellulaire (NGC). La stimulation de ces différentes structures provoque aussi un effet antinociceptif pur. Cette analgésie résulte de l'activation des voies inhibitrices descendantes qui bloquent la transmission spinale des informations nociceptives.

Un grand nombre de structures cérébrales (le noyau réticulaire latéral, le noyau du tractus solitaire, le groupe catécholaminergique A5...) peut présenter un effet antinociceptif lorsqu'on les stimule.

La stimulation de la substance grise périaqueducale (SGPA) provoque des effets antinociceptifs, comportementaux, moteurs et végétatifs variables selon la zone activée. Il est à noter que la stimulation de zones précises de la SGPA peut provoquer des effets antinociceptifs purs.

La stimulation électrique de la SGPA provoque une inhibition des neurones nociceptifs spinaux, s'exerçant indirectement par la stimulation de la RBRV. Ceci provoque une inhibition encore plus puissante et une dépression des neurones de la corne postérieure de la moelle.

2.2.4.1.2 Mécanisme de l'inhibition :

La RBRV se projette directement sur la moelle par l'intermédiaire de neurones essentiellement sérotoninergiques. Les fibres sont localisées dans le faisceau postéro-latéral dont la stimulation inhibe les neurones spinaux. Cette stimulation déclenche une libération de sérotonine.

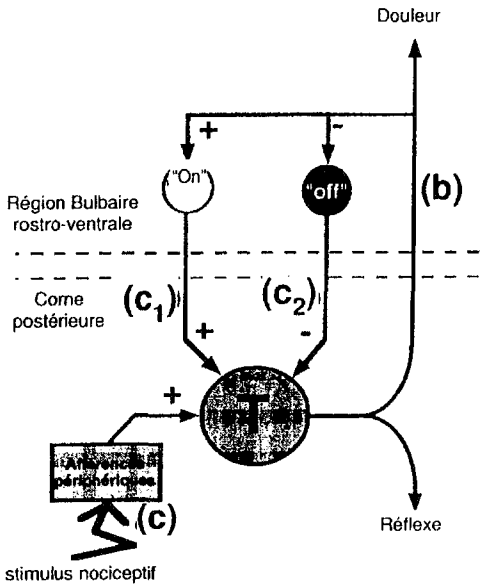
Le mécanisme final d'inhibition se fait au niveau pré- et post-synaptique par l'intermédiaire de substances opioïdes.

Les neurones de le RBRV se projettent sur des cellules "off" et des cellules "on".

Les cellules "off" ont une activité spontanée importante et irrégulière, inhibée par toute stimulation nociceptive en provenance de n'importe quelle partie du corps. Cette inhibition est reliée avec le réflexe de retrait au stimulus. Ce réflexe de retrait serait alors sous le contrôle des cellules "off" qui, tant qu'elles sont actives, interdisent la réalisation du retrait.

Les cellules "on" sont silencieuses et sont activées par le stimulus nociceptif. Elles exercent alors un contrôle facilitateur sur la transmission spinale.

Ces cellules sont impliquées dans une boucle de rétroaction positive.



Mécanisme de contrôle des messages douloureux impliquant la RBRV (31).

2.2.4.2 Les contrôles descendants déclenchés spécifiquement par des stimuli nociceptifs :

2.2.4.2.1 Structures impliquées :

L'application d'un stimulus nociceptif sur n'importe quel territoire du corps déclenche au niveau des neurones de convergence des phénomènes inhibiteurs appelés "contrôles inhibiteurs diffus induits par des stimuli nociceptifs" (CIDN). Leur puissance est liée à l'intensité du stimulus. Leur durée persiste au-delà de l'application du stimulus douloureux. Ils sont déclenchés par la mise en jeu des fibres Aδ et C.

Les CIDN appartiennent à une boucle spino-bulbo-spinale complexe. Les branches ascendantes de cette boucle cheminent dans le faisceau antéro-latéral et les branches descendantes cheminent dans le faisceau postéro-latéral. Ces structures n'interviennent pas directement dans cette boucle.

Le subnucleus reticularis dorsalis (SRD) joue un rôle dans ces CIDN. Les neurones issus de ce noyau répondent spécifiquement depuis l'ensemble du corps à tous les stimuli nociceptifs. Ils se projettent par les faisceaux postéro-latéraux vers tous les segments médullaires. Chez l'homme, la boucle spino-bulbo-spinale a sa partie ascendante constituée par le faisceau spinoréticulaire. Il a été montré qu'il existe au moins un relais opioïde dans cette boucle.

Ces mécanismes inhibiteurs se déclenchent dès qu'un foyer douloureux se manifeste.
Les neurones impliqués dans les CIDN ont pour médiateurs les opioïdes, la sérotonine et la noradrénaline.
L'augmentation des médiateurs aminergiques renforce l'action sur les systèmes de contrôle inhibiteurs descendants agissant au niveau spinal.

2.2.4.2.2 Mécanisme de l'action inhibitrice :

Le rôle des CIDN est d'être un filtre pour les informations nociceptives. L'apparition d'un foyer nociceptif se traduit par l'activation des neurones à convergence et des neurones nociceptifs spécifiques correspondant, mais aussi par l'activation des CIDN. Ces derniers inhibent les neurones à convergence non spécifique et laissent passer uniquement

l'information nociceptive. Les CIDN jouent donc un rôle dans la détection de l'information nociceptive.

Les observations sur les CIDN permettent d'expliquer pourquoi l'application d'un stimulus nociceptif peut diminuer et masquer la douleur issue d'un autre territoire.

2.2.4.3 Conclusion :

Les structures cérébrales sont capables de capter l'information en provenance de leurs multiples origines, de la décoder en un message suffisamment signifiant pour créer la sensation douloureuse.

Il est original de penser que des mécanismes opposés se complètent pour transmettre l'information nociceptive.

2.3 Endomorphines, récepteurs des opioïdes et nociception

Ce chapitre est établi à partir des références 6, 7, 13, 16, 19, 24, 33, 39

2.3.1 Introduction :

La découverte en 1973 des récepteurs opioïdes et de leurs ligands endogènes (les endomorphines) ont permis d'expliquer en partie le mode d'action des morphinomimétiques. La partialité de cette explication provient du fait qu'il existe un grand nombre de peptides morphinomimétiques et aussi de leurs récepteurs. Cependant, ces découvertes n'ont pas été suivies de la mise sur le marché de nouvelles molécules.

2.3.2 Les endomorphines :

On utilisera le terme d'endomorphine plutôt que celui d'endorphine pour éviter la confusion avec les β-endorphines.

Elles sont constituées d'une vingtaine de peptides répartis en trois familles : les dérivés de la proopiomélanocortine (POMC), de la proenképhaline et de la prodynorphine

2.3.2.1 Structure commune :

Les endomorphines possèdent toutes la même particularité structurale : une séquence de 5 acides aminés à leur extrémité N terminale. Ces séquences sont de deux types : Tyr-Gly-Gly-Phe-Met formant ainsi la plus petite endorphine, la met-enképhaline et Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu formant la leu-enképhaline.

2.3.2.2 Mécanismes généraux de libération à partir des précurseurs :

Les molécules sont libérées à partir des précurseurs par hydrolyse des liaisons protéiques par des endopeptidases agissant sur les fonctions carboxyliques des composés de nature basique. Des exopeptidases interviennent également. La carboxypeptidase B élimine les acides aminés de nature basique situés en positon C-terminale. La carboxypeptidase E (carboxypeptidase H ou enképhaline convertase) intervient également.

Les peptides peuvent aussi subir des modifications (acétylation, amidification...) par des enzymes cellulaires.

2.3.2.3 Les dérivés de la POMC :

Le gène de la POMC est situé sur le chromosome 2 et s'exprime dans les cellules de l'adénohypophyse et du système nerveux central.

La POMC est le précurseur de peptides à activité opioïde (β-endorphine), mais aussi mélanotrope (MSH) et corticotrope (ACTH).

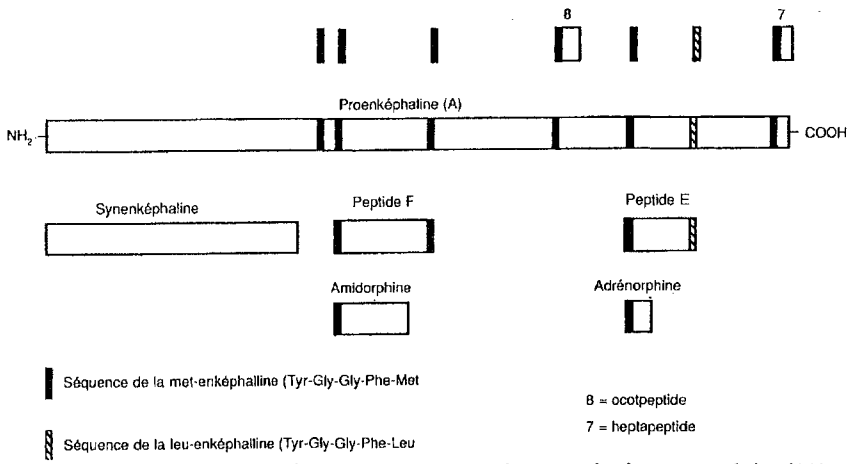
Selon la partie de l'hypophyse concernée, les produits issus de la POMC ne seront pas les mêmes.

Dans la partie antérieure, la POMC sera clivée par une endopeptidase appelée la proprotéine convertase ou PC1, en ACTH et en 6-lipotropine (β-LPH).

Dans la partie intermédiaire, la POMC est clivée par la PC1 et 2 en β-endorphine 1-31 agoniste des récepteurs aux opioïdes et en α-MSH. La β-endorphine sera clivée à son extrémité C-terminale en β-endorphine 1-26 et en δ-endorphine, puissant antagoniste de l'activité analgésique de la β-endorphine 1-31. Il est à noter que l'acétylation des endorphines inhibe leur activité agoniste des récepteurs aux opioïdes endogènes.

Dans le système nerveux central, la POMC est synthétisée par des neurones de l'hypothalamus et du tronc cérébral. La maturation de la protéine est voisine de celle qui se déroule dans le lobe intermédiaire de l'hypophyse. En ce qui concerne les phénomènes de nociception, le thalamus, la SGPA et la formation réticulée sont des zones contenant des neurones à POMC. Selon les zones concernées, la proportion et la nature des endorphines produites vont varier.

Les différents produits sont représentés dans le schéma ci-dessous :



Représentation de la POMC et de ces principaux produits (13).

2.3.2.4 Les enképhalines et dérivés de la proenképhaline A :

Le gène de la proenképhaline A est situé sur le chromosome 12. Il est exprimé dans la médullosurrénale, dans le système nerveux central et périphérique, au niveau des ganglions des racines dorsales où transitent les neurones afférents apportant l'information nociceptive. Les monocytes expriment également ce gène.

La POMC ne contient qu'un peptide morphinomimétique. Elle sera clivée en proenképhaline contenant sept peptides morphinomimétiques.

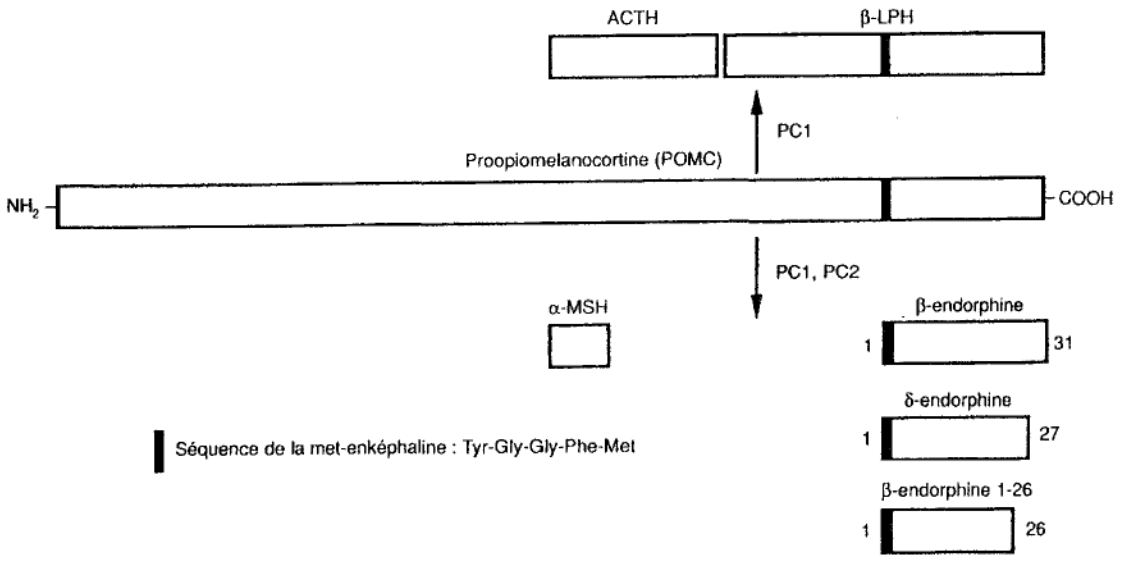
Le devenir de la proenképhaline va varier selon le tissu où a lieu l'étape de modification.

Dans le système nerveux central, elle est transformée en synenképhaline, en peptide E, en peptide F qui sont des peptides de haut poids moléculaire. Elle va également être clivée en amidorphine (26 acides aminés) et en adrénorphine (8 acides aminés), protéines à structure C-terminale amidifiée. Ces deux derniers peptides peuvent être le substrat d'une peptidase qui va les transformer en met-enképhaline.

Le précurseur de départ peut être directement clivé en leu-enképhaline et met-enképhaline.

Les peptides issus du précurseur n'auront pas tous la même affinité pour les récepteurs aux opioïdes endogènes.

Les dérivés de la pro-enképhaline sont regroupés dans le schéma ci-dessous :



Représentation schématique de la proenképhaline et de ces principaux produits (13).

Les neurones à enképhaline sont distribués en majorité dans le striatum, mais aussi dans le cortex, le tubercule ophtalmique, l'amygdale, l'hippocampe, certains noyaux thalamiques et hypothalamiques, la substance grise périaqueducale, les noyaux du raphé, le noyau interpédonculaire et la corne dorsale de la moelle épinière.

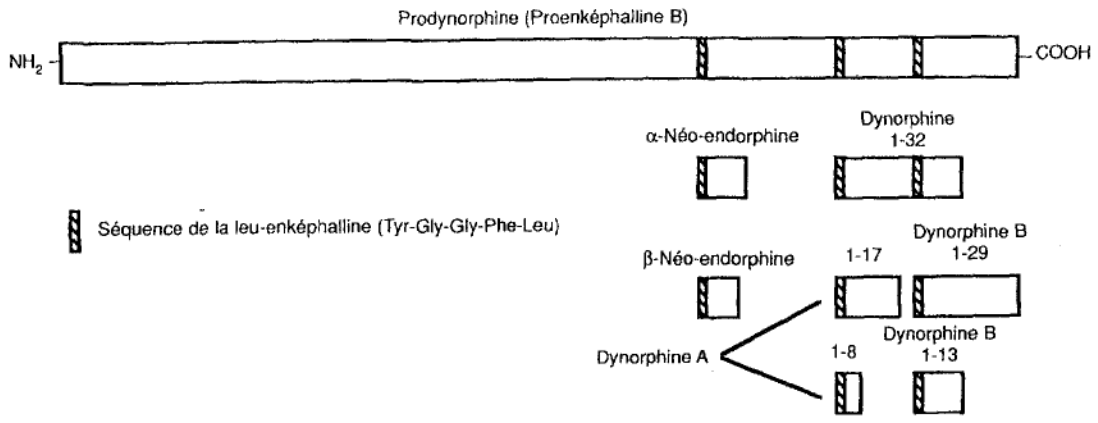
Ce sont en majorité des interneurones.

Les enképhalines sont présentes au coté des neurotransmetteurs classiques dans les neurones.

2.3.2.5 Les dynorphines, les néoendorphines et les dérivés de la prodynorphine :

Le gène de la prodynorphine (ou proenképhaline B) est localisé sur le chromosome 20. Il s'exprime dans le SNC, la médullosurrénale et l'hypophyse antérieure. La prodynorphine est le précurseur de diverses molécules selon le tissu considéré. Elle est à l'origine d'un décapeptide, l'α-néoendorphine, d'un nonapeptide, la β-endorphine. Le précurseur donne également naissance à la dynorphine A qui va subir une maturation en dynorphine B 1-29 et 1-13 ainsi qu'en une dynorphine A de 17 acides aminés et une autre de 8.

Les dérivés sont rassemblés dans le schéma ci-dessous.



Représentation schématique de la prodynorphine et des ces principaux métabolites (13).

Les neurones à dynorphine sont localisés dans le striatum, l'hypothalamus et l'hippocampe, la SGPA, l'amygdale, la corne dorsale de la moelle épinière…

En raison de leur très large distribution, les neurones à dynorphine sont souvent colocalisés avec les neurones à proenképhaline.

2.3.3 Les récepteurs des opioïdes :

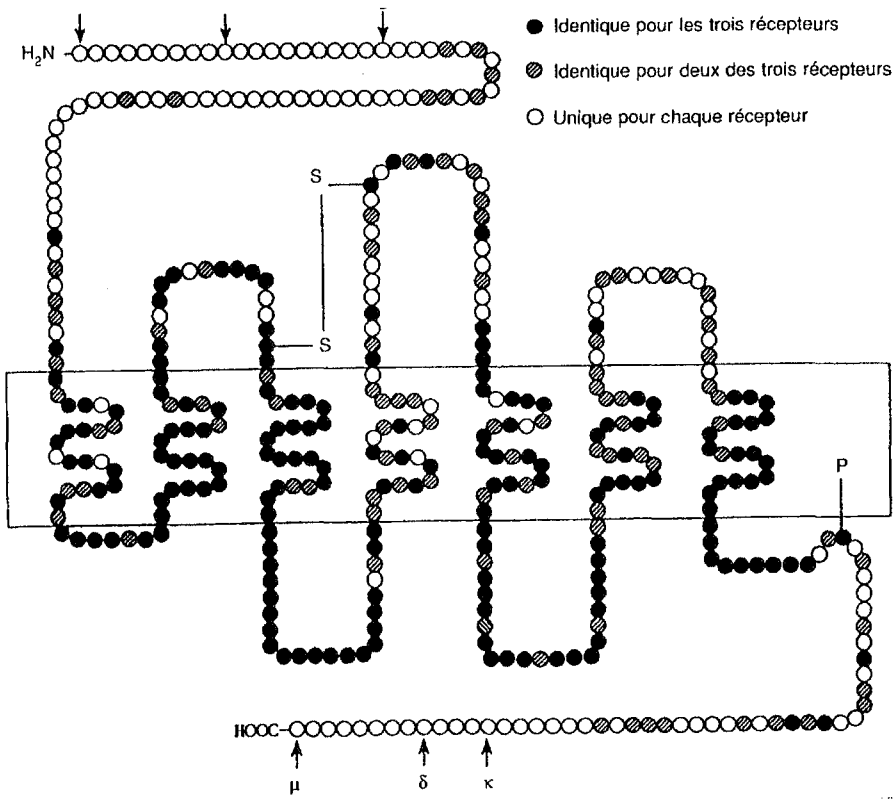
Il existe 5 types de récepteurs aux opioïdes : μ, δ, ε, κ et ξ. Ce dernier récepteur n'est présent dans le système nerveux central que pendant la période périnatale.

2.3.3.1 Structure des récepteurs aux opioïdes :

Ces récepteurs appartiennent à la grande famille des récepteurs transmembranaires couplés aux protéines G. Ces récepteurs sont peu différents les uns des autres.

Les terminaisons C et N sont celles qui varient le plus. Ce sont ces variations qui expliqueraient les différences entre les différents types de récepteurs.

La structure des récepteurs est montrée dans le schéma ci-dessous.



Représentation schématique de la structure des récepteurs aux opioïdes (13).

Les effecteurs de ces récepteurs sont des enzymes comme l'adénylate cyclase ou des canaux potassiques ou calciques. La stimulation des récepteurs opioïdes provoque une réduction de l'AMPc intracellulaire, une hyperpolarisation de la membrane, une diminution de la libération des neuromédiateurs...Ces modifications seront détaillées lorsque nous aborderons le mode d'action antalgique des opiacés.

Les protéines G impliquées sont les protéines Gi et Go dans la majorité des cas, mais aussi Gs pour certains récepteurs. Les effecteurs de ces récepteurs ne sont pas encore tous connus avec certitude à l'heure actuelle.

2.3.3.2 Les ligands des récepteurs aux opioïdes :

Divers ligands ont été mis en évidence. Ils sont résumés dans le tableau ci-dessous. Il faut cependant rappeler que pour être dits spécifiques de tel ou tel type de récepteurs, ces ligands doivent être utilisés à des doses pour lesquelles les affinités pour un autre type restent négligeables. Or, les endomorphines sont peu sélectives des différents récepteurs.

Il a été émis l'hypothèse que certains récepteurs étaient associés en complexes mais aussi différenciés en sous-types.

Classe du récepteur	Ligands agonistes	Ligands antagonistes	Ligands endogènes
μ (μ1, μ2)	**DAGO** (Tyr-D-Ala-gly-(NMePhé)-Gly-ol). **PL017**(Tyr-Pro-(NMePhé)-D-Pro-NH2). **Dermorphine. Meptazinol sélectif des récepteurs μ1. Morphine.**	**CTOP** (D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Orn-Thr-Pen-Thr-NH2). **Naloxazone et naloxonazine sont des antagonistes du sous type μ1**	**Enképhalines. Adrénorphine. β-endorphine.**
δ (δ1, δ2)	**DPDPE** (D-Pen^2-D-Pen^5 –enképhaline) **sur le récepteur δ1. BUBUC** (Tyr-D-Cys(St Bu)-Gly-Phe-Leu-Trh (OBu)). **Deltorphines. Dermenképhalines. (D-Ala^2)deltorphineII sur le récepteur δ2.**	**Naltrindol (NTI). ICI 154 129. ICI 174 864. DALCE**(Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Cys), **BNTX** (7-Benzylidènenaltrexone), **NTB** (naltriben), **5'-NTI** (naltrindole5'isocyanate) **sur le récepteur δ2.**	**Enképhalines. β-endorphines.**
κ (κ1, κ2, κ3)	**U 50488 H sur κ1 et 2, mais pas κ3. U 69593 sur κ1. CI-977 sur κ1. (D-Pro^{10})-dynorphine sur κ1. DAGO sur κ3.**	**Nor-BNI (norbinaltorphimine) sur κ1.**	**Dynorphines. Néoendorphines. Met-enképhaline.**
ε	**β-endorphine.**		**β-endorphine.**

Les ligands des récepteurs aux morphiniques(19)

2.3.3.3 Distribution des récepteurs aux opioïdes :

Ces récepteurs sont répartis aussi bien dans le système nerveux central que périphérique. La distribution varie selon le type de récepteur, le tissu concerné et l'espèce étudiée. Ici nous ne tiendrons compte que de ce qui a été mis en évidence chez l'homme.

2.3.3.3.1 Les récepteurs μ :

Ils sont surtout présents dans le striatum, les couches I et III du cortex cérébral, le noyau interpédonculaire et certains noyaux du thalamus, le locus coeruleus, les cellules pyramidales de l'hippocampe, la corne dorsale de la moelle épinière (surtout dans la substance gélatineuse). La substance grise périaqueducale en est pauvre.

2.3.3.3.2 Les récepteurs δ :

La répartition chez l'homme est voisine de celle du rat, à savoir dans le striatum, les couches superficielles et profondes du cortex cérébral mais pas dans les couches intermédiaires. La zone réticulée de la substance noire, la corne postérieure de la moelle et le noyau interpédonculaire en hébergent également.

En revanche, ils sont absents de nombreuses régions comme par exemple le thalamus et l'hypothalamus.

2.3.3.3.3 Les récepteurs κ :

Ils sont surtout localisés dans les couches profondes du cortex cérébral, le claustrum et le noyau caudé.

2.3.4 Rôles des systèmes endomorphiniques :

Du fait de la large répartition des neurones à endomorphine et des récepteurs opioïdes, les endomorphines joueraient un grand nombre de rôles physiologiques en plus de leurs implications dans la pharmacologie de la douleur.

Il est supposé que les opioïdes agissent en imitant les endomorphines au niveau de leurs récepteurs sur les terminaisons périphériques des fibres afférentes et aussi sur les neurones endomorphiniques.

L'inhibition de la transmission par des opioïdes peut donc se faire à différents niveaux : périphérique, médullaire, supraspinal.

Le rôle des systèmes endomorphiniques serait l'analgésie ou tout du moins le contrôle des messages nociceptifs.
Les fibres afférentes nociceptives contenant de la substance P et le CGRP semblent soumises à un contrôle tonique exercé par les opioïdes endogènes par un mécanisme impliquant les récepteurs μ ou κ d'après certaines études, δ uniquement, pour d'autres.
L'utilisation de "sondes" nucléotidiques s'hybridant avec les ARN messagers va sans doute permettre de mieux comprendre le rôle de ces systèmes.

2.3.5 Modification des systèmes opioïdes :

Elle permet d'expliquer que les effets antalgiques des opioïdes varient selon le type de douleur. Ces modifications se font selon différents mécanismes.

2.3.5.1 Disparition des récepteurs :

Elle survient lors de la section de nerfs. Dans le cas d'une fibre C, la quantité de récepteurs μ diminue de 70%. Cette réduction diminue la sensibilité aux opioïdes, ce qui explique qu'il faille augmenter les doses pour avoir la même analgésie. En fait, lorsqu'on augmente les doses, on va agir au niveau post-synaptique et supraspinal, d'où un effet antalgique.

2.3.5.2 Le rôle des peptides non opioïdes :

Ce sont le FLFQPQRF amide, la cholécystokinine (CCK).
Lorsqu'ils sont administrés au niveau médullaire, ils suppriment les inhibitions μ mais pas δ et diminuent l'action des opioïdes. Le mécanisme semble présynaptique. L'utilisation d'antagonistes de la CCK pourrait préciser son rôle dans le contrôle de l'analgésie.
L'administration de ces peptides au niveau supraspinal provoque les mêmes effets que lors d'une administration intramédullaire.

2.3.5.3 Hypersensibilité provoquée par l'hypersensibilité provoquée par l'hyperexcitabilité des neurones spinaux :

Au cours de ce phénomène, les contrôles opioïdes sont peu efficaces. La stimulation du récepteur au NMDA participerait aux phénomènes d'hyperalgésie rencontrés lors des douleurs inflammatoires, neuropathiques ou ischémiques.

L'activation des récepteurs au NMDA diminue la sensibilité aux opioïdes. En effet, les opioïdes diminuent la libération des neurotransmetteurs et inhibent les interneurones spinaux. Cette action bloque la transmission entre les fibres C et les neurones de la corne dorsale de la moelle. Si la stimulation périphérique persiste, l'effet de "wind up" supprime cette action inhibitrice et les cellules recommencent à répondre. A dose modérée, les opioïdes ne font que retarder le "wind up".

Les antagonistes des récepteurs NMDA abolissent le "wind up". Lorsqu'ils sont associés à des faibles doses de morphine, ils inhibent intensément les réponses nociceptives. Le mécanisme d'action est à la fois pré et post synaptique. La kétamine et le dextrométorphan sont des antagonistes des récepteurs NMDA disponibles en clinique. Ils diminuent les réponses des systèmes nociceptifs de la corne dorsale.

2.3.5.4 La douleur transmise par les fibres A non nociceptives :

Ces fibres ne possèdent pas de récepteurs opioïdes sur leurs terminaisons nerveuses. C'est pour cela que la stimulation, d'origine centrale ou périphérique, de ces fibres provoque des sensations douloureuses non sensibles aux opiacées.

2.3.5.5 L'accumulation des métabolites de la morphine :

La glucuronidation de la morphine conduit à la 3-morphine-glucuronide (3MG) et à la 6-morphine-glucuronide (6MG).

La 6MG est 10 fois plus puissante que la morphine alors que son affinité pour les récepteurs μ n'est pas supérieure.

La 3MG ne possède pas d'action opioïde mais peut diminuer la sensibilité aux opioïdes. Son mode d'action reste à préciser.

2.3.6 Interaction des morphiniques avec les autres systèmes de la transmission :

Les anesthésiques locaux réduisent l'excitabilité et potentialisent les opioïdes. Les $\alpha 2$ adrénergiques possèdent des effets synergiques à ceux de la morphine.

2.3.7 Conclusion :

Les récepteurs des opioïdes ne sont qu'une partie du complexe processus de l'analgésie.

Ces récepteurs sont aussi modulés par d'autres systèmes.

Les associations d'antalgiques, le choix du mode et de l'heure d'administration peuvent encore améliorer les performances antalgiques des opioïdes.

3 Les médicaments de la douleur

3.1 Introduction aux médicaments de la douleur :

3.1.1 Rappel physiologique :

Au niveau médullaire, l'influx nerveux est véhiculé par l'acide glutamique, la substance P et la glycine. Cette transmission est modulée par l'histamine, la noradrénaline, la dopamine et la sérotonine. Les endomorphines, les prostaglandines (de type D2, E2), le thromboxane et le NO semblent jouer un rôle plus important que les médiateurs aminergiques ci-dessus.
Les prostaglandines, la glycine et la substance P facilitent la transmission de l'influx nerveux. Les opioïdes endogènes, la sérotonine, la noradrénaline, le GABA et le NO diminuent cette transmission pour jouer un rôle analgésique.

Au niveau des centres cérébraux supérieurs, les mécanismes semblent identiques, mais l'influx nerveux est amplifié par les prostaglandines et diminué par les médiateurs aminergiques et les opioïdes endogènes.

L'analgésie peut donc se faire selon différents mécanismes :

- Le blocage ou la diminution de la sensibilité des nocicepteurs par des anesthésiques locaux et des inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines.
- La diminution de la transmission spinale par réduction de la synthèse des prostaglandines, activation des récepteurs opiacés et par action sur les transmetteurs adrénergiques, sérotoninergiques et GABAergiques.
- L'activation prolongée des récepteurs opioïdes de la moelle et de l'hypothalamus, puisque ceux-ci inhibent l'amplification du message douloureux provenant de la périphérie.

Il est possible de réduire la transmission glutaminergique mais aussi la synthèse du NO au niveau de la moelle.

3.1.2 Objectifs du traitement antalgique :

Ce paragraphe est établi à partir des références 4, 6, 16, 24, 33, 36.

3.1.2.1 Identifier l'étiologie de la douleur :

3.1.2.1.1 La douleur par excès de nociception :

Au niveau périphérique, il y a activation de la transmission de messages nociceptifs par une lésion organique. Ce qui provoque une augmentation du volume d'informations nociceptives transportées par les fibres fines. Il n'y a pas d'atteinte du système nerveux.

Le traitement consiste à agir sur le processus qui génère le message douloureux, mais aussi interrompre la transmission. Les médicaments utilisés seront les antalgiques périphériques mais aussi les morphiniques.

3.1.2.1.2 La douleur par désafférentation (douleur neurogène) :

Le mécanisme est ici central, mais on admet de plus en plus une origine périphérique possible. Les lésions des afférences primitives perturbent les systèmes inhibiteurs.

Ce sont des douleurs dites fulgurantes à titre de brûlures et de picotements comme on en voit lors de zonas, névralgies du trijumeau, polynévrites, amputations ou sclérose en plaque.

Les traitements de ce genre de douleurs utilisent les antidépresseurs tricycliques et antiépileptiques. Les techniques de neurostimulation peuvent être aussi employées.

3.1.2.1.3 Les douleurs psychogènes :

Elles ont plusieurs origines :

- une douleur qui devient chronique après disparition de la lésion causale
- une hallucination psychiatrique de douleur.

Elles sont traitées par les antidépresseurs, les anxiolytiques et par les thérapies comportementales.

3.1.2.1.4 les douleurs aiguës :

Elles constituent un signal d'alarme pour l'organisme afin de la protéger. Au début, elles ne sont pas exprimées : on observe des modifications de position, la fréquence et le débit cardiaque augmentent ; la respiration s'accélère et la transpiration devient excessive. Puis lorsque l'intensité augmente, la douleur est extériorisée. C'est une douleur récente qui va rapidement disparaître à l'instauration du traitement.

3.1.2.1.5 Les douleurs chroniques :

Ce sont des maladies dans la maladie. Elles s'accompagnent de constipation, d'anorexie, d'insomnie, d'irritabilité, de dépression, de fatigue. On parle de douleurs chroniques, lorsqu'elles persistent au-delà de 3 à 6 mois.

3.1.2.2 Identifier les composantes psychologiques, sociales et culturelles de la douleur :

La douleur est souvent un moyen d'expression. L'exemple type se trouve dans la psychologie enfantine. On observe fréquemment des enfants qui se plaignent d'avoir mal à différents endroits de leur corps, pour que leurs parents s'occupent d'eux. Cet événement survient en particulier lors de la naissance d'un autre enfant.

3.1.2.3 Soulager le malade :

Le traitement est étiologique. Il faut bien sûr limiter la prescription d'antalgique à ce qui est nécessaire. Il n'est pas facile de faire la part des choses en raison du caractère subjectif de la douleur.

Le but du traitement est de faire disparaître la douleur mais aussi de prévenir son apparition. Certains auteurs pensent que l'antalgique ne doit plus être prescrit "à la demande", comme on peut le voir dans les prescriptions, mais de façon régulière sur le nycthémère. Cette conception s'applique surtout dans le cas de la douleur prévisible (douleur chronique et aiguë post-opératoire). Dans le cas des douleurs aiguës survenant suite à un événement non prévisible, la notion de prescription "à la demande" se justifie du fait de la différence de perception inter-individuelle de l'expérience douloureuse (mémorisation de la douleur).

3.1.2.4 Adapter la posologie :

Ceci permet de maintenir une conscience non embrumée (sans induire de sédation) et de faciliter les relations du patient avec son entourage.

3.1.2.5 Faciliter l'administration des médicaments :

La voie orale doit être privilégiée quand cela est possible, sinon on utilise la voie parentérale.

3.1.2.6 Evaluer fréquemment la douleur :

Les différentes méthodes d'évaluation seront détaillées dans la partie pratique de notre étude. Cette étape doit se faire régulièrement afin de soulager correctement le patient et d'adapter la posologie.

3.1.3 Les moyens pour traiter la douleur :

Ce paragraphe est établi à partir des références 6, 16, 24, 33, 36, 39.

3.1.3.1 Les moyens pharmacologiques ou antalgiques :

Les substances analgésiques ont été classées pendant longtemps en antalgiques périphériques et centraux, mais cette classification est délaissée par de nombreux auteurs.

Le schéma en ANNEXE 3 situe les modes d'action des principaux antalgiques.

Ils sont répartis en trois paliers par l'OMS. Cette classification a été proposée pour soulager les douleurs cancéreuses, mais elle est aussi utilisée pour d'autres types de douleurs.

3.1.3.1.1 Le palier I :

Il regroupe les antalgiques non opiacés destinés à traiter les douleurs légères à modérées. Ce sont des antalgiques dits périphériques car ils agissent au niveau de la lésion.

Ils sont répartis en :

- antalgiques anti-inflammatoires et antipyrétiques,
- antalgiques antipyrétiques
- antalgiques purs.

3.1.3.1.2 Le palier II :

Il regroupe les opioïdes faibles pour les douleurs modérées à sévères, après échec des antalgiques de niveau I.

Il contient les dérivés codéinés ainsi que le dextropropoxyphène, seuls ou en association avec le paracétamol ou l'aspirine.

La noramidopyrine appartient au palier II, car son activité antalgique est supérieure à celle du paracétamol et de l'aspirine.

Le néfopam est un antalgique plus puissant que les antalgiques du palier I, agissant comme les antidépresseurs tricycliques.

Les opiacés agonistes-antagonistes sont à la limite du palier III. Ce sont la pentazocine, la buprénorphine, la nalbuphine.
Une molécule est apparue récemment pour compléter l'arsenal thérapeutique du palier II : le tramadol.

3.1.3.1.3 Le palier III :

Il contient des antalgiques réservés au traitement des douleurs intenses et ou en cas d'échec avec les antalgiques de niveau II. Ce sont des opioïdes forts.
Il contient la morphine, la péthidine, le dextromoramide, l'oxycodone, le fentanyl, l'alfentanyl et le sufentanyl.

3.1.3.2 Les moyens non pharmacologiques du traitement de la douleur :

Les techniques d'immobilisation, de masso-kinésithérapie, de physiothérapie, d'acupuncture, de mésothérapie ainsi que celles d'anesthésies par blocs et neurochirurgicales ne seront pas développées ici.

3.1.4 Critères de choix d'un antalgique :

Ce paragraphe est établi à partir de la référence 16.

La douleur se définit par son intensité, son caractère aigu ou chronique et sa nature.
Pour choisir un antalgique, il faut tenir compte de ces paramètres.

3.1.4.1 Selon la nature de la douleur :

Pour les douleurs viscérales, on sait que les antalgiques périphériques, à l'exception de la noramidopyrine sont moins efficaces. Il a également été montré que les morphiniques étaient plus indiqués dans les douleurs chroniques dues à des cancers que dans des douleurs arthrosiques, par exemple.
L'utilisation d'un antalgique selon la nature de la douleur est un facteur prédictif de l'efficacité du traitement.

3.1.4.2 Selon l'intensité de la douleur :

La prescription devrait normalement se faire par paliers successifs, en fonction de l'intensité de la douleur, la voie orale devant être privilégiée.

En théorie, un traitement devrait commencer par un antalgique faible, et en cas d'échec, il faut utiliser un opiacé faible puis un opiacé fort.
L'intensité de la douleur varie également avec son caractère.

3.1.4.3 Selon le caractère de la douleur :

- Pour une douleur chronique, le traitement sera préventif, régulier.
- Pour une douleur aiguë, le traitement sera curatif, avec une administration à la demande.

De manière générale, lorsque la douleur aiguë ou chronique est prévisible, il faut envisager un traitement préventif.

3.1.5 Modalités de prescription

Ce paragraphe est établi à partir des références 16, 21, 30.

3.1.5.1 En cas d'inefficacité de la molécule :

Il faut d'abord s'assurer que la posologie est suffisante, en tenant compte de l'état physiopathologique du patient.
Si l'on doit modifier la thérapeutique, il faut tenir compte des propriétés pharmacocinétiques et doses équiantalgiques des deux substances. Ces dernières sont rappelées dans les tableaux ci-dessous.

DCI	Par voie orale	Par voie IM
Morphine	30 mg	10 mg
Fentanyl		0,1 mg
Buprénorphine	0.4 mg	0.3 mg
Phénopéridine		1 mg
Dextromoramide	5 mg	5 mg
Nalbuphine		10 mg
Pentazocine	60 mg	30 mg
Péthidine		100 mg
Néfopam		20 mg
Kétoprofène		100 mg

Doses équianalgésiques de différents antalgiques selon la voie d'administration (21).

DCI	Doses équianalgésiques
Paracétamol	650 mg
Aspirine	650 mg
Diflunisal	165 mg
Floctafénine	200 mg
Noramidopyrine	600 mg
Dextropropoxyphène	65 à 130 mg
Codéine	30 à 60 mg

Doses équianalgésiques de différents antalgiques administrés par voie orale (21).

3.1.5.2 En cas de mauvaise tolérance :

Lorsqu'un produit provoque une analgésie suffisante, mais qu'il est mal toléré, il sera également remplacé en tenant compte des remarques mentionnées dans le paragraphe précédent.

Il faut rechercher la meilleure tolérance des médicaments, en respectant les contre-indications et en proposant des doses peu importantes lors de l'introduction de la thérapeutique. Des précautions sont nécessaires en ce qui concerne le sujet âgé, l'enfant, la femme enceinte ou allaitante.

3.1.5.3 Les associations d'antalgiques :

3.1.5.3.1 Introduction :

Malgré l'arsenal thérapeutique disponible, il est parfois difficile de soulager la douleur avec un seul antalgique. De là est née l'idée d'associer plusieurs molécules.

Le choix des molécules devra tenir compte de tous les critères habituels de choix, mais aussi de leur possible incompatibilité chimique entre elles. Les associations d'antalgiques ne doivent être utilisées que pour obtenir une synergie d'action, sans majoration des effets indésirables.

Le concept d'association d'antalgiques se base sur le phénomène d'analgésie balancée qui utilise plusieurs médicaments et techniques d'analgésie agissant à différents niveaux du processus nociceptif.

Dans le cas de la douleur post-opératoire, l'association la plus fréquente est un AINS pour réduire la réaction inflammatoire secondaire au traumatisme, au niveau des nerfs périphériques et un morphinique pour inhiber la transmission au niveau spinal et supraspinal.

3.1.5.3.2 Associations médicamenteuses par voie orale :

- Paracétamol-caféine
- Paracétamol-aspirine (bénorilate)
- Noramidopyrine-antispasmodique
- Paracétamol-dextropropoxyphène
- Paracétamol-vitamine C
- Paracétamol-codéine
- Aspirine-codéine

Il existe des spécialités contenant déjà ces associations pour faciliter l'observance des traitements.

3.1.5.3.3 Associations médicamenteuses par voie systémique :

3.1.5.3.3.1 Morphiniques-α2 adrénergiques :

L'utilisation d'agonistes α2 adrénergiques (clonidine) au cours de l'opération permet de diminuer la consommation de morphiniques après l'opération.

3.1.5.3.3.2 Morphiniques-inhibiteurs des récepteurs au NMDA :

Les inhibiteurs des récepteurs au NMDA vont provoquer une augmentation de l'efficacité des morphiniques.

3.1.5.3.3.3 Morphiniques-AINS :

Cette association permet de réduire la consommation de morphiniques après l'opération par PCA intraveineuse, dans une fourchette variable, selon la molécule et le type de douleur.

3.1.5.3.3.4 Morphine-propacétamol :

Cette association permet de diminuer la consommation de morphiniques.

3.1.5.3.3.5 Morphine-noramidopyrine :

Le risque d'agranulocytose immuno-allergique empêche l'utilisation plus large de cette association.

3.1.5.3.4 Associations médicamenteuses par voie médullaire :

3.1.5.3.4.1 Morphiniques-anesthésiques locaux :

On observe une prolongation et un approfondissement de l'analgésie. Ce sont les douleurs viscérales qui profitent le plus de cette association. Cependant, les mécanismes qui régissent cette interaction ne sont pas encore connus.

3.1.5.3.4.2 Morphiniques-clonidine par voie péridurale :

Cette association permet d'augmenter les effets des morphiniques administrés par voie péridurale ou de diminuer les besoins en morphiniques administrés par voie parentérale.

3.1.5.3.4.3 Clonidine-anesthésiques locaux par voie péridurale :

Cette association permet d'augmenter la durée d'action et l'effet des anesthésiques locaux. Malheureusement, cette association augmente le développement d'une hypotension orthostatique, ce qui limite son utilisation.

3.1.6 Utilisation d'un placebo :

Ce paragraphe est établi à partir des références 2, 16, 32, 33, 37.

3.1.6.1 Définition :

Le placebo est défini comme "une substance que l'on substitue à un médicament pour étudier l'action réelle de celui-ci, indépendamment des facteurs psychiques qui accompagnent son administration".

3.1.6.2 Rôle du placebo :

Cette substance est utilisée lors des essais cliniques pour montrer l'efficacité supérieure du médicament administré. Il ressort de tous les essais que le placebo possède l'activité que l'on veut étudier.

Dans le cas du traitement de la douleur, les preuves de l'effet placebo ne sont plus à faire.

La réduction de la douleur a été démontrée dans l'angine de poitrine, l'arthrite rhumatismale, le cancer, les céphalées, la causalgie, la dysménorrhée, les myalgies, la névralgie post-herpétique et les douleurs lombaires.
Donner ici un pourcentage de réduction ne refléterait rien du fait des différences d'expérimentation entre les études.

Il a également été montré que le placebo provoque des effets indésirables, parfois une aggravation des symptômes. Des cas de dépendance au placebo ont été mis en évidence.

3.1.6.3 Facteurs intervenant sur l'effet placebo :

Le caractère et le comportement du malade peuvent modifier l'effet placebo, mais proposer un modèle de réponse selon les traits de la personnalité n'est pas réalisable.
La forme galénique, la taille, la taille, la couleur jouent sur l'effet placebo, uniquement dans des situations bien précises.
Le médecin intervient aussi : s'il est convaincant et propose son placebo avec assurance, on observe dans ces conditions une efficacité remarquable. Les mécanismes de l'influence du personnel soignant sont encore méconnus.

3.1.6.4 Mécanisme d'action du placebo :

De nombreuses théories ont été émises, mais aucune ne semble satisfaisante. Cependant, l'importance des phénomènes de "conditionnement" a été mis en évidence chez l'homme, comme chez l'animal.
Certains auteurs ont proposé que la réduction de l'anxiété peut être responsable de certains effets placebo. Or, une preuve directe du rôle de l'anxiété n'est pas évidente à obtenir.

3.1.7 Le concept d'analgésie contrôlée par le patient :

Ce paragraphe est établi à partir des références 16, 24, 32, 37.

3.1.7.1 Introduction :

La douleur postopératoire est le plus souvent mal prise en charge. En effet, les médecins délèguent le soulagement de la douleur à des infirmières déjà surchargées de travail.
Des doses fixes d'analgésiques sont délivrées à la demande, en général pressée, sans adapter le produit ou son mode d'administration au patient.

Il a donc été testé le principe d'analgésie contrôlée par le patient (ACP ou PCA pour les Anglo-saxons) afin de résoudre ces problèmes.

C'est le patient lui-même qui décide du niveau de douleur qu'il juge acceptable et pour lequel il veut un antalgique. En effet, entre le moment où le patient réclame un antalgique et celui où il est soulagé, il s'écoule entre 30 et 60 minutes. Le fait de réduire cette attente par une injection au moment opportun permet de diminuer l'anxiété due à l'attente. Or, on sait que cette anxiété amplifie la perception de la douleur au niveau du cortex limbique.

3.1.7.2 Le matériel utilisable :

3.1.7.2.1 PCA par système électronique

3.1.7.2.1.1 Description :

- **Le pousse-seringue électrique** :

Il est composé d'une seringue de 50 ml contenant la molécule en solution

- **Le microprocesseur :**

Le médecin le programme selon l'antalgie désirée. Il est doté d'une mémoire qui enregistre les doses administrées, les doses demandées, ...

Le médecin sélectionne :

- La molécule :

Les molécules administrables sont : le sufentanil, le fentanyl, la buprénorphine, l'alfentanil, la méthadone, la morphine, la nalbuphine, la pentazocine, le nefopam, la péthidine et le tramadol. La molécule idéale devrait avoir un effet immédiat avec une durée d'action moyenne, être puissante (sans effet plafond précoce).

Les effets indésirables et le risque de dépendance doivent être faibles.

- La posologie :

Le médecin fixe le volume du bolus, la durée de la période réfractaire (période pendant laquelle toute demande ne sera pas suivie d'injection). Dans le cas de la morphine, les doses fréquemment utilisées sont :

- Dose initiale : 1 à 5 mg
- Entretien : 1 à 3 mg/h
- Bolus : 2 à 4 mg

- La voie d'administration :

La voie la plus utilisée est la voie intraveineuse. Les voies intramusculaires, sous-cutanées et péridurales ont également été essayées. La voie péridurale est employée surtout pour le traitement des douleurs chroniques.

3.1.7.2.1.2 Le mode de fonctionnement :

Il varie suivant la machine :

- Mode continu : le patient reçoit l'antalgique à débit constant.
- Mode discontinu :le patient s'administre des petites doses définies par le médecin.
- Mode mixte : le patient reçoit une dose constante d'antalgique ; mais s'il n'est pas soulagé, il a la possibilité de s'administrer un bolus d'antalgique. C'est la méthode la plus utilisée.

3.1.7.2.2 PCA par système non électronique :

C'est un système à usage unique, indéréglable, simple et léger pouvant être utilisé en ambulatoire.

3.1.7.2.2.1 Description du matériel :

- **L'infuseur :**

C'est un cylindre en plastique contenant un ballonnet de latex servant de réservoir et de source d'énergie. La solution d'antalgique à concentration voulue est injectée dans le ballonnet qui, en reprenant son volume initial expulse le liquide. Il existe plusieurs modèles d'infuseurs.

- **Le module de contrôle :**

C'est un accessoire pouvant être utilisé avec l'infuseur. Il ressemble à une montre dont le cadran est un bouton servant à envoyer un bolus toutes les 15 ou 60 minutes.

3.1.7.2.2.2 Posologie :

Selon les associations, on peut obtenir :

- Un débit continu : de 0.2 ml/h ou de 0.5 ml/h en utilisant un infuseur seul
- Des bolus seuls : en utilisant l'infuseur et le module de contrôle
- Un débit continu et des bolus en utilisant l'infuseur basal bolus (voir schéma ci-après)

- Cette association permet d'avoir en plus du débit de base de 0.5 ml/h une administration de bolus toutes les 15 ou 60 minutes.

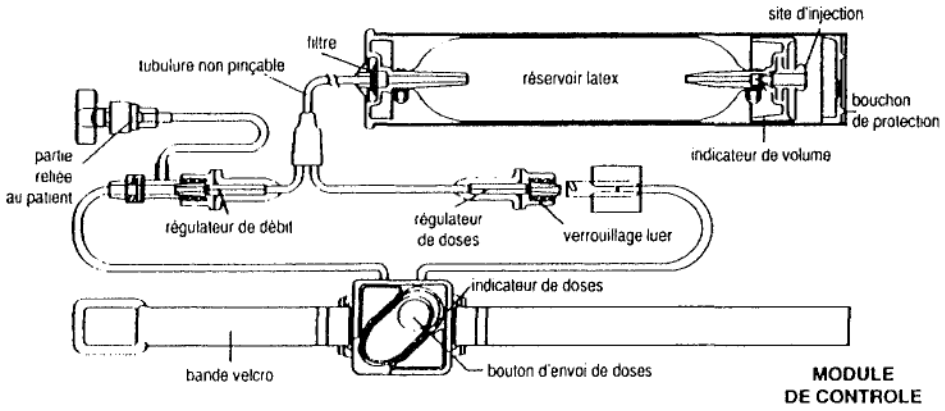


Schéma d'un infuseur basal bolus avec module de contrôle (16).

3.1.7.3 Les limites de la méthode

Il faut que le malade comprenne le fonctionnement de l'appareil, ce qui limite son utilisation chez les très jeunes enfants ainsi que chez les personnes très âgées.

Les médecins et le personnel soignant doivent être sensibilisés à l'utilisation de cette machine.

Cette méthode n'exclut pas les erreurs de prescription, ni celles de préparation de la seringue, ni un éventuel dysfonctionnement de l'appareil.

La PCA n'est pas utilisée pour instaurer une analgésie, mais plutôt pour l'entretien. Dans le cas d'une douleur postopératoire, la dose de charge d'antalgique est administrée en salle de réveil.

3.1.7.4 Exemple d'évaluation de la douleur chez des patients traités par PCA :

Nous avons placé en annexe deux cas cliniques de patients ayant reçu de la morphine par la technique des PCA. Il s'agit d'une femme de 55 ans opérée au niveau de la diaphyse fémorale, et d'un homme de 47 ans pour un plateau tibial. Tous deux ont vu dès leur réveil l'installation de PCA. On peut voir à travers les feuilles de surveillance élaborées par le Dr Palachkowski, le soulagement rapide et durable apporté par cette méthode.

3.1.7.5 Conclusions des études cliniques :

L'expérience clinique montre bien que la souffrance et les besoins en antalgiques diffèrent selon les individus. Il est prématuré de pouvoir prévoir individuellement la douleur post-opératoire ou les besoins en antalgiques. Paradoxalement, il ressort des études que la consommation en antalgiques est augmentée par rapport aux méthodes classiques, mais que les effets indésirables propres à chaque molécule sont diminués.

Ces études montrent que des problèmes d'utilisation de la machine peuvent arriver. Certains patients auraient même préféré être soulagés par une infirmière plutôt que par une machine.

3.2 Les antipyrétiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens :

Ce chapitre est établi à partir des références 11, 12, 16, 18, 24, 36, 39.

3.2.1 Introduction :

Les prostaglandines libérées par un stimulus nociceptif avec lésions tissulaires interviennent à deux niveaux :

- A la périphérie, où elles sensibilisent les nocicepteurs vis-à-vis des substances algogènes (bradykinine, histamine).
- Au niveau de la corne postérieure, où elles facilitent la transmission des informations nociceptives.

3.2.2 Classification de ces médicaments :

Ils sont classés selon leur caractère acide ou non acide. Cette particularité chimique permet d'expliquer les modes d'actions différents pour ces deux catégories de produits.
Ce sont des substances capables d'inhiber la synthèse des prostaglandines, mais elles vont agir soit en périphérie, soit au niveau central.

3.2.3 Les antalgiques antipyrétiques acides :

Ils sont également appelés les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
Nous ne retiendrons ici que ceux utilisés comme antalgiques. En effet, certains AINS ont obtenu leur AMM pour leurs propriétés antalgiques qui se manifestent pour des doses faibles. Au-delà d'une certaine dose, ils sont utilisés comme anti-inflammatoires. Il faut cependant noter que même à faible posologie, ces médicaments conservent les effets indésirables, les précautions d'emploi et les interactions médicamenteuses des AINS.
Les propriétés importantes sont la forte fixation aux protéines plasmatiques, le pKa compris entre 3 et 5 ainsi que leur polarité hydrophile - lipophile.

3.2.3.1 Mode d'action :

Ces substances à caractère acide sont des inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines dans les tissus inflammés. Ce qui n'est pas le cas pour les substances sans caractère acide. Cette synthèse augmente la sensibilisation du récepteur nociceptif et réduit ainsi l'apparition de la douleur.

En fait les AINS quittent le courant circulatoire pour s'accumuler dans les cellules lésées des tissus inflammatoires. Ceci est possible grâce à leur liaison aux protéines plasmatiques et à leur caractère acide. Ainsi concentrés au cœur de l'inflammation, ces AINS inhibent la synthèse des prostaglandines et des autres médiateurs de l'inflammation. Par conséquent, ils diminuent la sensibilisation des nocicepteurs.

Les médicaments disponibles actuellement bloquent les deux isoformes de la COX, ce qui conduit aux nombreux effets indésirables de ces antalgiques à caractère acide. La découverte de molécules inhibant spécifiquement la COX 2 (induite) serait un grand progrès pour améliorer la tolérance de ces antalgiques.

3.2.3.2 Les salicylés :

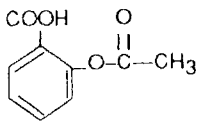
Voir ANNEXE 5

Pour ne pas alourdir le texte, les noms commerciaux, les posologies, la pharmacocinétique, les contre-indications, les précautions d'emploi, les effets indésirables et les interactions médicamenteuses sont traités en ANNEXE.

Les salicylés sont utilisés à faible posologie (50 à 400 mg/j) pour leur propriété antiagrégante plaquettaire. Pour des doses supérieures à 3 g/j, ils sont utilisés comme anti-inflammatoires.

La posologie intermédiaire est celle de l'antalgie.

Leur chef de file est l'acide acétylsalicylique (formule ci-dessous).



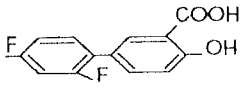
Il est utilisé seul ou en association avec des plantes, du paracétamol, de la caféine, de la vitamine C, du glucuronamide et de l'hydroxyde d'aluminium.

Les dérivés sont :

- l'acétylsalicylate de lysine (le COOH libre de l'aspirine est estérifié par la lysine),
- l'acétylsalicylate de sodium (sel de l'aspirine),
- le carbasalate calcique (précurseur de l'aspirine),
- le bénorilate (ester d'aspirine et de paracétamol),
- l'éthenzamide.

Le diflunisal :

Voir ANNEXE 6

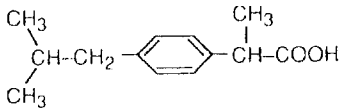


Il est apparenté aux salicylés, cependant son action sur l'agrégation plaquettaire est discutée. Les salicylés ne sont pas utilisés en post-opératoire à l'hôpital de Moûtiers.

3.2.3.3 Les AINS arylpropioniques :

Ibuprofène :

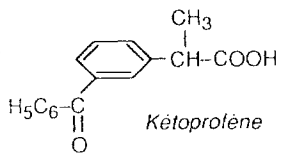
Voir ANNEXE 7



Il n'est pas utilisé dans le cadre des douleurs postopératoires.

Kétoprofène :

Voir ANNEXE 8

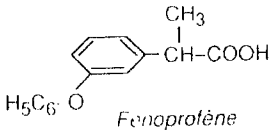


Son action antalgique s'exerce à dose inférieure à 150 mg par jour.

Le PROFENID injectable® est utilisé à l'Hôpital de Moûtiers dans les protocoles de prise en charge de la douleur postopératoire.

Fénoprofène :

Voir ANNEXE 9



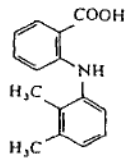
Il agit par inhibition de la synthèse et/ou de la libération des prostaglandines, ce qui joue un rôle dans la réduction de la douleur. Il possède également une action antiagrégante plaquettaire.

Il est utilisé à l'Hôpital de Moutiers par les prescripteurs du service de chirurgie A

3.2.3.4 Les AINS à structure fénémate :

Il n'y a qu'un représentant : l'acide méfénamique :

Voir ANNEXE 10



Il inhibe la synthèse des prostaglandines F2α et E2 par inhibition de la cyclo-oxygénase. Il antagonise les prostaglandines préformées au niveau de leurs récepteurs.

Il n'est pas au livret thérapeutique de l'Hôpital de Moûtiers.

3.2.4 Les antalgiques antipyrétiques non acides :

3.2.4.1 Leur mode d'action :

Les substances à caractère non acide inhibent peu la synthèse des prostaglandines dans les tissus inflammatoires. En fait, de par leur particularité chimique, ces substances pénètrent bien dans le système nerveux central où elles réduisent modestement la synthèse des prostaglandines, ce qui provoque un effet antalgique. Le mécanisme d'action est encore mal connu et de nombreuses études sont en cours pour déterminer l'activité de ces produits sur la synthèse de NO, sur les récepteurs au NMDA et ceux des opiacés.

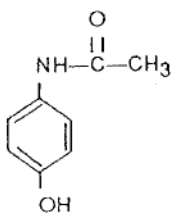
3.2.4.2 Les antalgiques antipyrétiques :

Ce sont des composés neutres ou faiblement basiques, peu liés aux protéines plasmatiques et sans polarité hydrophile lipophile.

Ce sont le paracétamol, la noramidopyrine.

Le paracétamol :

Voir ANNEXE 11



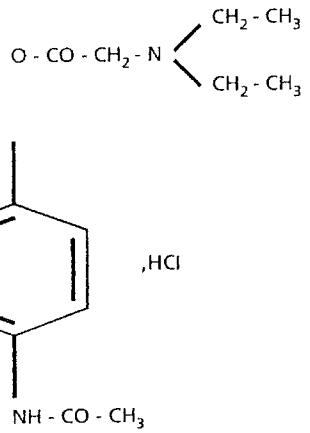
C'est un dérivé du para-aminobenzène dont le pouvoir antalgique est identique à celui de l'aspirine.

Il agit par :

- Inhibition de la cyclo-oxygénase dans la synthèse des prostaglandines aussi bien au niveau périphérique que central.
- Diminution du seuil de la douleur.
- Activation des systèmes supra-spinaux sérotoninergiques descendants.(40)

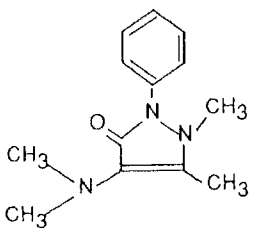
Il est utilisé seul ou en association avec des plantes, de la caféine, de la vitamine C, de la codéine.

Le paracétamol ne peut pas être utilisé par voie injectable en raison de sa faible solubilité. Il a été alors mis sur le marché une prodrug du paracétamol qui est le propacétamol (un ester). Le groupement estérifiant est l'acide diéthylamino-acétique.



Les spécialités utilisées à l'Hôpital de Moûtiers sont : le DOLIPRANE® et le PRODAFALGAN®

La noramidopyrine : Voir ANNEXE 12



Elle possède une structure pyrazole. Elle appartient au palier II de l'OMS.
L'amidopyrine a été retirée du marché en 1982 en raison d'un potentiel cancérigène.
La noramidopyrine a été retirée du marché aux USA et dans certains pays de la communauté européenne.

Elle est utilisée seule ou en association avec la camylofine (antispasmodique papavérinique), le tiémonium (antispasmodique anticholinergique), la codéine, la caféine et le paracétamol.

Activité antalgique :

- Par voie orale : 600 mg de noramidopyrine provoquent la même analgésie que 650 mg de paracétamol ou d'aspirine.
- Par voie intramusculaire : l'activité de 2.5 g de noramidopyrine est supérieure à 75 mg de dextropropoxyphène.
- Par voie intramusculaire ou intraveineuse, son action est comparable à 100 mg de péthidine ou 30 mg de pentazocine.

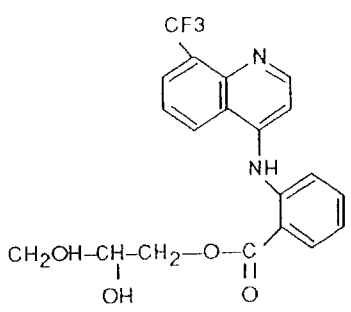
Mais son emploi est limité par ses effets indésirables.

Elle est utilisée à l'Hôpital de Moûtiers dans le soulagement des douleurs viscérales.

3.2.4.3 Les antalgiques purs :

Les "fénines" sont des dérivés de l'amino-4-quinoléine à activité antalgique sans effet anti-inflammatoire, ni antipyrétique. De cette famille, il ne reste plus qu'un principe actif : la floctafénine. L'anthrafénine a été retirée du marché en 1984 pour une suspicion d'effet cancérigène. La glafénine a subi le même sort en 1992 en raison d'un risque d'hépatite et de réactions anaphylactiques.

La floctafénine :
Voir ANNEXE 13



Le pouvoir antalgique est légèrement supérieur à celui de l'aspirine ou du paracétamol.
Elle a une activité variable selon les individus et obéit à la loi du tout ou rien.
Elle agirait par inhibition de la voie de la cyclo-oxygénase, mais à un niveau plus avancé que le paracétamol.
Elle est utilisée à l'Hôpital de Moutiers dans certains cas.

3.3 Pharmacologie des morphiniques :

Ce chapitre est établi à partir des références 14, 16, 19, 25, 26, 34, 36,39.

3.3.1 Introduction :

A l'origine de la morphine et de ces dérivés synthétiques, il y a l'opium dont les effets sont connus depuis plus de 4000 ans.

Dans la littérature on retrouve des auteurs qui expliquent les effets positifs mais aussi négatifs de l'opium non consommé dans un but antalgique.

L'opium agrandit ce qui n'a pas de bornes,
Allonge l'illimité,
Approfondit le temps, creuse la volupté,
Et de plaisirs noirs et mornes
Remplit l'âme au delà de sa capacité.

C. Baudelaire. *Le poison.* Les Fleurs du Mal.

Edgar A. Poe montre dans "Histoires extraordinaires" la dépendance aux opiacés : "*J'étais devenu un esclave de l'opium, il me tenait de ses liens, - et tous mes travaux et mes plans avaient pris la couleur de mes rêves.*" Ligeia

Les morphiniques sont des alcaloïdes issus de l'opium. L'opium est le latex séché qui s'écoule lors de l'incision des capsules de *Papaver somniferum.* Ces alcaloïdes extraits ont pour chef de file la morphine. Ils sont qualifiés d'opioïdes, d'opiacés, de morphiniques ou encore de narcotiques.

3.3.2 Classification des substances :

Au cours du temps, différentes classifications ont été utilisées : selon l'origine naturelle ou non, selon la structure chimique de ces composés, selon leur activité pharmacologique agoniste, antagoniste ou les deux. Cette dernière classification est celle qui prévaut actuellement. C'est également celle-ci que nous utiliserons dans cet exposé.

Les substances sont regroupées en :

- Opiacés faibles : codéine, hydrocodéine, dextropropoxyphène et tramadol.

- Agonistes/antagonistes morphiniques : buprénorphine, pentazocine et nalbuphine.
- Morphine et morphinomimétiques : morphine, péthidine, dextromoramide, oxycodone, alfentanil, fentanyl et sufentanil.

3.3.3 Mécanisme d'action des morphiniques :

3.3.3.1 Relation structure activité :

On admet aujourd'hui que les opiacés et les opioïdes endogènes ont une structure stéréochimique identique s'adaptant aux récepteurs.

Il faut noter qu'une modification infime de la formule chimique d'un agoniste morphinique peut conduire à la synthèse d'un dérivé aux propriétés antagonistes.

L'antagoniste administré seul ne déclenche pas de réponse pharmacologique.

3.3.3.2 A propos des récepteurs aux morphiniques :

Il est bon de rappeler quelques notions au sujet de ces récepteurs.

3.3.3.2.1 L'affinité :

C'est la facilité avec laquelle une substance est capable de se fixer sur un récepteur. L'affinité des morphiniques pour les récepteurs μ est responsable en grande partie de leur puissance d'action.

3.3.3.2.2 La puissance d'une molécule :

C'est la mesure de la relation entre le nombre de molécules fixées sur le récepteur et le nombre ayant été administré.

3.3.3.2.3 L'activité intrinsèque α d'une substance :

C'est la capacité de cette substance à induire un effet biologique après liaison avec le récepteur. α vaut un dans le cas d'un agoniste pur. Il est compris entre zéro et un dans le cas d'un agoniste partiel. Il vaut zéro pour une substance antagoniste.

Il paraît évident que les morphinomimétiques classés dans les agonistes purs possèdent tous une activité intrinsèque maximale. Cependant, lors d'études sur l'animal il a été montré que ces substances ne possèdent pas toutes la même activité intrinsèque.

3.3.3.3 Les mécanismes d'action communs des opioïdes :

Ils conduisent aux effets analgésiques mais aussi secondaires (désirés ou non).

3.3.3.3.1 Une action présynaptique sur la terminaison des neurones :

L'activation des récepteurs μ et δ provoque l'ouverture des canaux potassiques. L'activation des récepteurs κ provoque une fermeture des canaux calciques. Ces mouvements ioniques aboutissent à une diminution de l'entrée du calcium dans les terminaisons nerveuses des fibres C. La diminution de la concentration intracellulaire en calcium conduit à la réduction de la libération des neurotransmetteurs (tachykinines, acides aminés et peptides excitateurs). C'est cette diminution de libération qui provoque l'analgésie.

3.3.3.3.2 Une hyperpolarisation postsynaptique :

Cette hyperpolarisation résulte également de l'ouverture des canaux potassiques et de la fermeture des canaux calciques. Elle va provoquer une diminution de l'activité des fibres nerveuses, d'où un effet analgésique.

3.3.3.3.3 Une désinhibition d'un interneurone inhibiteur :

Les morphiniques provoquent cet effet qui conduit à une excitation neuronale.

3.3.3.4 Mécanisme d'action des morphiniques au niveau périphérique :

Les opioïdes n'ont pas d'action cutanée périphérique. Cependant, un stimulus inflammatoire cutané va provoquer la synthèse de récepteurs aux opiacés dans les ganglions de la corne dorsale de la moelle. Ces récepteurs migrent alors soit au niveau central où ils seront des récepteurs présynaptiques, soit en périphérie. Ceci explique l'action périphérique des morphiniques en cas d'inflammation.

Il faut noter que lors de la lésion tissulaire, les cellules proliférant au niveau périphérique libèrent des opioïdes endogènes. Or, ceux-ci ne pénètrent pas au niveau central. Par conséquent, ils n'ont pas les effets secondaires indésirables centraux et pourraient être utilisés comme anti-inflammatoires.

3.3.3.5 Mécanisme d'action dans l'analgésie rachidienne :

Elle est obtenue par injection intrathécale ou péridurale de morphiniques.

L'étude de l'analgésie rachidienne est basée sur l'utilisation d'antagonistes synthétiques des récepteurs μ, κ, δ, mais aussi des opioïdes endogènes. L'emploi d'inhibiteurs des enképhalinases a permis également d'avoir de nouvelles approches du traitement de la douleur.

Les conclusions des différentes études sont les suivantes :

- Les récepteurs aux opiacés se trouvent surtout sur les terminaisons des fibres C dans les couches I et II de la moelle. L'absence de récepteurs sur les fibres A explique l'effet sélectif des opioïdes par voie rachidienne.
- Le mécanisme d'action reste le même que pour une administration périphérique orale ou parentérale (diminution de la libération des neurotransmetteurs, hyperpolarisation post-synaptique, levée d'inhibition par les interneurones).
- Les agonistes μ administrés à faible dose provoquent un effet facilitateur sur la transmission de l'influx nerveux. L'effet antalgique se manifeste pour une dose plus forte.
- L'utilisation d'inhibiteurs des enképhalines diminue la réponse nociceptive des cellules.

3.3.3.6 Mécanisme d'action dans l'analgésie supra spinale

Au niveau supra spinal, les récepteurs aux opiacés ont été mis en évidence dans le tronc cérébral, du noyau raphe magnus vers les zones grises périaqueducales et périventriculaires.

Le mécanisme d'action des morphiniques à ce niveau reste imprécis :

- augmentation ou diminution des contrôles inhibiteurs descendants,
- diminution des CIDN,
- atténuation de la perception douloureuse.

En fait, quelque soit le mécanisme, les opioïdes provoquent au niveau supraspinal une analgésie comportementale. Il faut se rappeler que certains centres supérieurs participent à l'analgésie et d'autres aux effets indésirables centraux, comme la dépression respiratoire, la suppression de la toux, les nausées et la dépendance.

3.3.4 Effets biologiques provoqués par la stimulation des récepteurs aux opioïdes :

La stimulation des différents types de récepteurs aux opiacés conduit à une multitude d'effets biologiques résumés dans le tableau ci-après :

Récepteur	μ	δ	κ
Mécanisme effecteur	Protéine G Ouverture des canaux potassiques	Protéine G Ouverture des canaux potassiques	Protéine G Fermeture des canaux calciques
Effet biologique	Analgésie Sédation Anxiolyse Euphorie Nausées Constipation Suppression de la toux Dépendance Dépression respiratoire	Effets identiques aux récepteurs μ mais moins marqués	Analgésie Aversion Diurèse

Effets biologiques provoqués par la stimulation des différents types de récepteurs aux opiacés (16)

3.3.5 Les différentes voies d'administration des morphiniques :

3.3.5.1 La voie orale :

La chronologie d'action de ces produits dépend de leur diffusion dans le SNC. La fraction capable de diffuser est celle qui n'est ni liée aux protéines plasmatiques, ni ionisée. Comme les morphiniques sont des bases faibles, la fraction non ionisée sera plus importante lorsque leur pKa est bas. La diffusion de la fraction libre va dépendre de la liposolubilité et du volume de distribution de ces substances.

La diffusion a travers la barrière hématoencéphalique se fait par un mécanisme passif lié au gradient de concentration.

Plus l'agent est liposoluble, plus la diffusion transmembranaire est importante, plus l'équilibre de concentration plasma-SNC est rapidement atteint.

Le volume de distribution des morphiniques est principalement constitué du compartiment musculaire car il est richement vascularisé. Plus le morphinique est liposoluble, plus le volume de distribution est grand.

3.3.5.2 La voie parentérale :

Les voies les plus classiquement utilisées sont les voies IV, IM et SC. L'administration peut se faire en continu ou en discontinu.

3.3.5.2.1 La voie IM :

Elle est de plus en plus abandonnée en raison de la nécrose fréquente au point d'injection.

3.3.5.2.2 La voie SC :

Elle est utilisée pour des administrations discontinues ou continues. Dans ce dernier cas, on utilise alors la voie sous-cutanée reliée à une pompe portable dont le débit est réglable.

3.3.5.2.3 La voie IV :

Elle sert lors d'administration continue, le cathéter étant relié à une seringue électrique. L'administration peut également se faire à travers une chambre implantable. Cette voie est surtout utilisée dans le cas des douleurs cancéreuses, où la chambre sert à la chimiothérapie et à l'injection de morphiniques. Dans ce cas, c'est la morphine qui est la plus utilisée.

La voie parentérale possède une meilleure biodisponibilité que la voie orale. En effet, on considère que 20 mg par voie orale correspondent à 10 mg injectable pour la morphine. Les conditions de passage dans le SNC restent les mêmes que pour la voie orale. La pharmacocinétique varie pour chaque molécule, mais elle varie peu d'une voie à l'autre, pour la même molécule.

3.3.5.3 La voie médullaire :

Cette voie est utilisée pour le traitement de la douleur post-opératoire en laissant un cathéter au niveau péridural ou intrathécal. Elle sert également au traitement de la douleur chronique, cancéreuse ou non. Dans ce cas, le cathéter est relié à une chambre implantable qui permet un accès sous-cutané. La chambre peut-être simple ou avec réservoir et pompe.

Elle ne peut être utilisée en cas de diabète ni en cas de traitement par immunosuppresseurs (risque d'infection). Les troubles de la coagulation et les traitements anticoagulants sont aussi une contre-indication à l'utilisation de la voie spinale.

3.3.5.3.1 La voie péridurale ou épidurale:

Lorsqu'on administre une substance par cette voie, elle a plusieurs devenirs, selon sa liposolubilité :

- Diffusion dans le LCR à travers la dure-mère. Elle va se fixer sur des récepteurs spécifiques (récepteurs morphiniques) ou non spécifiques (phospholipides membranaires).
- Diffusion dans les structures sous-jacentes et supra spinales.
- Résorption par les vaisseaux périduraux.
- Fixation dans les graisses de l'espace péridural.

Si l'on souhaite avoir une action médullaire, il faut un morphinique qui puisse traverser la membrane méningée mais aussi se solubiliser dans le LCR (milieu aqueux). La molécule utilisée ne sera donc ni trop liposoluble ni trop hydrosoluble.

Molécule	Morphine	Péthidine	Alfentanil	Fentanyl	Sufentanil
Coefficient de partage octanol/eau à pH 7.4	1.4	39	128	813	1778

Liposolubilité des principaux morphinomimétiques (14,25).

D'après le tableau ci-dessus, on utilisera pour la voie péridurale l'alfentanil ou la péthidine ; la morphine étant trop hydrosoluble, le fentanyl et le sufentanil étant au contraire trop liposolubles.

La pharmacocinétique de la voie péridurale est retracée dans le tableau ci-dessous :

	LCR			Analgésie		
Molécule	T max	½ vie	Biodispo-nibilité	Début analgésie	Analgésie complète	Durée
Morphine	60-80 min	3-6 h	1.7-3.6%	30-45 min	30-60 min	12-24 h
Péthidine	10-30 min	0.8-1.3 h	3.7-10.3%	10-20 min	15-30 min	4.8 h
Fentanyl	5-20 min			5-10 min	15-20 min	2-4 h
Sufentanil	44 min après injection lombaire 125 min après injection thoracique	1.5-4 h	20%	2-10 min	10-15 min	2-4 h
Alfentanil	?	?	?	5-10 min	?	0.6-1 h

Pharmacocinétique des morphinomimétiques administrés par voie péridurale (14,25).

3.3.5.3.2 La voie intrathécale ou sous-arachnoïdienne :

La pharmacocinétique de la voie intrathécale est liée au caractère hydrosoluble de la molécule. La durée d'action sera d'autant plus longue que la molécule sera hydrosoluble.
Il ressort de ceci que les molécules hydrosolubles seront administrées en continu et que les plus liposolubles auront une administration continue par perfusion ou par auto-administration.
Les opioïdes à caractère lipophile vont produire une analgésie intrathécale prolongée et de meilleure qualité. Ceux à caractère très lipophile auront une faible durée d'action en raison du passage dans le reste de la moelle.
Il faut noter que les concentrations sanguines restent toujours faibles après une administration intrathécale de morphinomimétiques.

3.3.5.4 La voie intraventriculaire :

La voie est neurochirurgicale, avec la mise en place d'un cathéter dans la corne frontale par voie transosseuse. Elle ne doit pas être choisie d'emblée, mais après échec ou assuétude aux voies médullaires. Elle est surtout utilisée pour des douleurs hautes (tête, front, ORL).
L'analgésie obtenue est puissante. L'opiacé le plus utilisé pour cette voie est la morphine à la dose maximale de 0.25 à 0.5 mg par 24 h (maximum 1.2 g).

3.3.5.5 La voie transdermique :

Cette voie est proposée comme alternative aux formes orales à libération prolongée.
La voie transdermique est utilisée pour morphiniques liposolubles, en particulier le fentanyl. La biodisponibilité de cette voie est parfois proche de 100%. Elle dépend du pH, de l'épaisseur, de la vascularisation des tissus cutanés et sous-cutanés. Le temps nécessaire pour avoir l'effet antalgique est long, ce qui contre-indique cette voie pour les douleurs aiguës post-opératoires. La ½ vie d'élimination moyenne est de 13 heures (10 à 26 h), après ablation du patch.

3.3.5.6 La voie sublinguale :

La muqueuse buccale est richement vascularisée. Les vaisseaux vont rejoindre directement la circulation générale en évitant l'effet de premier passage hépatique. Cette voie est utilisée pour la buprénorphine et la morphine.

3.3.5.7 La voie buccale :

Le passage de la morphine se fait par la gencive. L'administration se fait par des comprimés de morphine à libération immédiate ou retardée, appliqués sur la gencive. On peut utiliser des glaçons de morphine préparés à base d'une solution de morphine. Il y a alors conjugaison des effets buccaux et oraux.

Il existe une possibilité d'administrer une ampoule injectable de morphine dans la cavité orale. Cette méthode est utilisée fréquemment chez les patients en fin de vie.

3.3.5.8 La voie ophtalmique :

Il a été montré que l'administration de morphine dans le cul-de-sac conjonctival permet à la molécule de pénétrer dans le compartiment vasculaire. Ceci évite l'effet de premier passage hépatique, mais il faudrait utiliser de grandes quantités de morphine, incompatibles avec le volume du cul-de-sac conjonctival.

3.3.5.9 La voie nasale :

Du fait de la grande vascularisation de ce territoire, la cinétique de la morphine par voie nasale a été comparée à la voie orale. Le pic plasmatique apparaît au bout de 15 minutes. La douleur semble diminuer plus rapidement par la voie nasale. Cependant, à l'état d'équilibre, les deux voies sont comparables.

3.3.5.10 La voie rectale :

Cette voie diminue l'effet de premier passage hépatique, mais la résorption est irrégulière, variable et souvent incomplète. La posologie est identique à celle utilisée pour la voie orale. L'utilisation de cette voie se justifie lorsque la voie orale ne peut être utilisée ou comme complément des formes à libération prolongée.

3.3.6 Propriétés pharmacologiques

Le schéma en ANNEXE 14 propose une vue d'ensemble des actions pharmacologiques des morphiniques.

3.3.6.1 Actions sur le système nerveux central :

Les morphiniques peuvent avoir une action positive ou négative sur le système nerveux central.

3.3.6.1.1 Analgésie :

L'analgésie provoquée par les morphiniques purs est intense, constante et dose-dépendante. En revanche, celle provoquée par les agonistes/antagonistes se manifeste jusqu'à une certaine dose. Au-delà de cette dose, il n'y a plus de majoration de l'effet antalgique, mais seulement une majoration des effets indésirables.

Cette activité antalgique se caractérise par une augmentation des seuils de sensibilisation des nocicepteurs pour un stimulus thermique, chimique, électrique et mécanique (pression). On observe également une dénaturation du message douloureux, ainsi qu'une dépression des réactions corticales et sous corticales.

Les morphiniques sont actifs pour une lésion d'origine inflammatoire ou non.

L'action des morphiniques s'exerce au niveau médullaire : la stimulation des récepteurs aux opiacés serait responsable de l'inhibition des effets de la substance P.

Ils interviennent également dans le contrôle supramédullaire des messages douloureux par fixation au niveau de la SGPA, du noyau raphe magnus, du thalamus, de l'hypothalamus et du rhinencéphale.

Il faut noter ici que les morphiniques possèdent une activité antalgique périphérique. En effet l'administration locale de morphinomimétiques neutralise les effets nociceptifs des substances algogènes.

Le délai et la durée d'action sont propres à chaque produit.

3.3.6.1.2 Action psychodysleptique :

Chez les sujets algiques, les morphiniques créent un état d'euphorie avec impression de bien-être. Cet état est souvent associé à de la dépression, de l'agressivité et de l'émotivité. Il est parfois rapporté une impression de mal-être avec angoisse et hallucinations.

3.3.6.1.3 Action hypnotique :

Il n'y a pas d'effet hypnotique réel, mais le niveau de vigilance est altéré probablement par dépression sur le SNC s'exerçant sur le système limbique.

Chez les vieillards, les enfants et les personnes dénutries, il est souvent rapporté un état d'agitation psychomotrice. La somnolence est liée au fait que le malade est soulagé et qu'il peut dormir. Ce phénomène dure une dizaine de jours en général. Si elle persiste, il faut vérifier que la maladie ne s'aggrave pas.

3.3.6.1.4 Action sur l'encéphalogramme :

Les modifications électro-encéphalographiques n'apparaissent que pour des fortes doses. Elles vont refléter la sédation, les dysphories et les hallucinations qui apparaissent pour des doses importantes.

3.3.6.1.5 Tolérance, dépendance physique et assuétude :

Ces différentes manifestations apparaissent lors de prises répétées de morphiniques. Elles surviennent lors de l'arrêt brutal du morphinique ou lors de l'administration d'un antimorphinique ou de tout autre facteur susceptible de déclencher un phénomène de sevrage. Elles ne sont pas forcément associées.

Ces termes ne seront définis que dans le cadre des manifestations indésirables dues à un traitement par morphiniques. L'aspect toxicomanie de la morphine ne sera pas évoqué.

3.3.6.1.5.1 Tolérance ou accoutumance :

Elle se définit par une nécessité d'augmenter les doses pour obtenir l'effet antalgique désiré. Il est cependant difficile de distinguer ce phénomène de l'évolution propre au processus antalgique, notamment dans le cas de douleurs chroniques.

Cette tolérance peut apparaître seule, sans dépendance physique ni assuétude, au bout de quelques jours de traitement seulement. Le développement de la tolérance varie selon la voie, les conditions d'administration et le type de douleur.

Certains effets indésirables comme la constipation ne sont pas soumis à l'accoutumance. En effet, cette tolérance n'apparaît pas pour l'ensemble des actions pharmacologiques.

Le mécanisme de la tolérance qui a longtemps prévalu est celui d'une diminution du nombre de récepteurs (notion de "down regulation"). Il s'agirait plutôt d'un découplage entre le récepteur et la protéine G.

Des études récentes montrent que la tolérance serait due à la réponse compensatrice des systèmes qui s'opposent aux effets des morphiniques. Ces systèmes seraient de même nature que les phénomènes de sensibilisation centrale secondaire à une stimulation des fibres C.

Les antagonistes des récepteurs au NMDA diminuent le développement de ce phénomène de tolérance. Un inhibiteur de la NO synthétase semble provoquer le même effet.

3.3.6.1.5.2 La dépendance physique :

C'est un état physiologique caractérisé par un syndrome de sevrage à l'arrêt brutal d'un morphinique. Les premières manifestations cliniques qui apparaissent sont le larmoiement, la rhinorrhée, les sueurs et la tachycardie. Puis apparaît une symptomatologie plus désagréable au bout de 12 à 72 heures avec crampes abdominales, tremblements, nausées, vomissements, diarrhée, déshydratation avec tendance à l'acidose métabolique, mydriase, phase de torpeur séparée par des épisodes d'agitation, agressivité, anxiété et hypertension artérielle.

Le mécanisme de cette réaction de sevrage serait noradrénergique. En effet, la morphine diminue la libération de noradrénaline, ce qui provoque une augmentation réactionnelle du nombre de récepteurs α-adrénergiques post-synaptiques. Lors du sevrage, la noradrénaline libérée va alors agir en excès sur ces récepteurs, ce qui provoque les effets mentionnés ci-dessus.

Le traitement de cet état de manque se fait par la clonidine associée aux neuroleptiques.

3.3.6.1.5.3 L'assuétude :

C'est un état de dépendance psychique ressentie comme un besoin compulsif qui pousse le sujet à répéter l'administration du produit pour en percevoir les effets psychiques ou pour éviter l'inconfort d'un sevrage.

Cette dépendance est souvent évoquée par certains prescripteurs encore réticents à l'usage des morphiniques. Il a été montré que l'assuétude iatrogène aux morphiniques était faible pour un traitement correctement prescrit.

Une personne réclamant toutes les 2 à 3 heures son injection ne doit pas être considérée comme en état de dépendance, mais son état doit être réévalué pour adapter la prescription.

3.3.6.2 Actions sur le système respiratoire :

Les effets sur la fonction respiratoire sont antagonisables par la naloxone.

3.3.6.2.1 Dépression respiratoire :

Les morphiniques provoquent une réduction dose-dépendante de la réponse des centres bulbaires aux stimuli hypoxémiques et hypercapniques. La perte de sensibilité de ces centres au CO_2 apparaît dès les plus faibles concentrations analgésiques.

Ils déprimment également les centres bulbaires respiratoires impliqués dans la régulation du rythme respiratoire, ce qui se traduit par une bradypnée, une prolongation de l'expiration et une respiration périodique de type Cheynes-Stokes. Si la dose administrée est trop importante, il apparaît rapidement une apnée. Le signe clinique d'une détresse respiratoire est une polypnée superficielle.

L'intensité et la durée de la dépression respiratoire varient selon l'âge (les personnes âgées seront plus sensibles que les plus jeunes) et la douleur (la douleur antagonise la dépression respiratoire).

3.3.6.2.2 Rigidité thoracique :

Les morphiniques peuvent provoquer une rigidité musculaire. Au niveau thoracique, cette rigidité diminue de façon importante la compliance pulmonaire, rendant impossible une insufflation.

L'incidence de cet effet varie avec le morphinique utilisé. Plus il est liposoluble, plus il peut être responsable de cette rigidité.

Le mécanisme de cette action serait supraspinal avec mise en jeu des récepteurs μ des interneurones GABAergiques du noyau caude. Les voies sérotoninergiques du noyau raphé seraient également mises en jeu.

Des myoclonies ressemblant à des convulsions épileptiques ont été rapportées lors de l'administration de fentanyl ou de sufentanil. Du fait de l'absence de modifications de l'EEG, ces troubles ont été attribués à une forme de rigidité musculaire provoquée par les morphiniques.

3.3.6.2.3 Bronchoconstriction :

Les morphiniques agissent directement au niveau du muscle bronchique en provoquant un bronchospasme. Cette bronchoconstriction est souvent associée à l'histaminolibération provoquée par certains morphiniques.

Le bronchospasme souvent rapporté sous fentanyl semble plutôt être une rigidité thoracique.

3.3.6.2.4 Dépression de la toux :

Dès les plus faibles doses, les morphiniques déprimment le centre bulbaire de la toux. Cette dépression n'est pas reliée à celle de la respiration. Chez les patients porteurs de sondes trachéales, celles-ci restent bien tolérées. En revanche, chez les patients en respiration spontanée, il y a un risque d'encombrement bronchique nécessitant des séances de kinésie respiratoire.

3.3.6.3 Actions sur le système cardiovasculaire :

3.3.6.3.1 Sur la fréquence cardiaque :

Les morphiniques provoquent habituellement une bradycardie sinusale pouvant être corrigée par l'administration d'atropine. Le débit cardiaque est peu modifié.

Le mécanisme de cette action semble être du à la stimulation du noyau du X (nerf vague) au niveau du plancher du quatrième ventricule et à une inhibition sympathique.

3.3.6.3.2 Sur la tension artérielle :

Les morphiniques provoquent une hypotension artérielle dont le mécanisme relève d'une diminution du tonus sympathique. Si la tension est trop basse, il est possible d'utiliser de l'heptaminol.

3.3.6.3.3 Sur les vaisseaux :

Les morphiniques capables de provoquer une libération d'histamine peuvent être responsable d'une vasodilatation artériolaire et veineuse dose-dépendante (elle apparaît pour des doses supérieures à 1 mg/kg).

Cette action est antagonisable par des anti-H1 et anti-H2.

Les morphiniques non histaminolibérateurs ne modifient ni la précharge, ni la postcharge, lorsque le système sympathique n'est pas hyperstimulé. Lorsqu'il l'est, en cas d'hypovolémie, la plus faible dose d'un morphinique va majorer cette hypovolémie par diminution centrale de cette hyper-réactivité sympathique.

3.3.6.3.4 Sur la contractilité myocardique :

Exception faite de la péthidine, les morphinomimétiques ne sont pas responsables de la diminution de la contraction du muscle cardiaque, et ce, même après l'administration d'une forte dose.

3.3.6.4 Actions sur le système digestif :

3.3.6.4.1 Nausées et vomissements :

Ce sont les effets indésirables les plus observés au cours d'un traitement par morphiniques (dans 20 à 60% des cas). Cette incidence est identique quelle que soit la voie d'administration (orale, intraveineuse, sous-cutanée, intramusculaire, intrathécale, péridurale, transdermique ou intranasale). Ces effets indésirables varient d'un individu à l'autre.

Le mécanisme est à la fois central et périphérique. An niveau central, les morphiniques stimulent la zone chémoréceptrice de l'area postrema. Toute stimulation supplémentaire de cette zone au cours d'un traitement par morphinique va majorer ces troubles. Le mécanisme exact semble être lié à une diminution du seuil d'excitabilité des neurones de la zone chémoréceptrice.

Au niveau périphérique, les morphiniques provoquent une atonie des fibres longitudinales gastriques ainsi qu'une hypertonie du pylore. Ces deux éléments concourent à une diminution de la vitesse de vidange gastrique (retard de 10 à 12 heures de la vidange). Ces actions gastriques sont aussi médiées par le SNC notamment par le nerf vague.

Ces nausées et vomissements sont traités par l'halopéridol, le dropéridol, et la chlorpromazine à faible dose. Les antihistaminiques et les parasympatholytiques ne peuvent pas lutter contre l'action émétisante des morphiniques. Le métoclopramide et la dompéridone donnent des résultats inconstants. Les neuroleptiques phénothiaziniques permettent aussi de potentialiser les effets de la morphine.

3.3.6.4.2 Constipation :

Les morphiniques provoquent une atonie des fibres musculaires longitudinales du tractus digestif et une hypertonie des fibres circulaires et des sphincters Le réflexe de défécation est également diminué.

Les sécrétions digestives sont diminuées, ce qui ne facilite pas l'hydratation des selles, mais favorise la constipation.

Cet effet indésirable justifie la prescription d'un laxatif stimulant la motricité et les sécrétions, comme les extraits de cascara ou de bourdaine. Il est également possible d'utiliser des laxatifs osmotiques. On peut également conseiller des massages abdominaux et de suivre les règles d'hygiène (boire 2l d'eau par jour, consommer une alimentation riche en fibres et marcher, si bien sûr cela est possible).

3.3.6.4.3 Hypertonie des voies biliaires :

Elle est due à une augmentation du tonus des fibres circulaires des voies biliaires avec spasme du sphincter d'Oddi.

Cette action a exceptionnellement occasionné des crises de coliques hépatiques.

Cette hypertonie est diminuée par l'atropine.

3.3.6.5 Actions sur le système urinaire :

Les morphiniques augmentent le tonus des fibres musculaires circulaires du sphincter de la vessie. En parallèle, ils diminuent le tonus des fibres longitudinales. Ces actions se traduisent cliniquement par une rétention urinaire. Il a été montré que les $\alpha 2$ adrénergiques et les $\alpha 1$ bloquants (alfuzosine, prazosine) peuvent réduire l'apparition de ces effets.

3.3.6.6 Actions sur l'œil :

Les morphiniques stimulent, au niveau central, le noyau parasympathique du nerf moteur oculaire, ce qui provoque un myosis. A fortes doses, la pupille peut devenir punctiforme.

Cette action sur l'œil est inhibée par l'atropine, les ganglioplégiques et la naloxone.

A faible dose, la tension intra-oculaire est peu modifiée, voire diminuée. En revanche, aux fortes posologies, la pression partielle en anhydride carbonique augmente. Ceci provoque une vasodilatation pouvant entraîner une augmentation de la tension oculaire.

3.3.6.7 Actions sur l'utérus :

Les morphiniques allongent la durée du travail en diminuant la fréquence et la durée des contractions.

De plus, ils diffusent à travers la barrière placentaire et peuvent ainsi créer une détresse respiratoire néonatale, ce qui les contre-indique en principe lors de l'accouchement. Cependant, certaines molécules peuvent être utilisées dans des conditions bien précises de posologie et de moment d'administration, comme la nalbuphine.

3.3.6.8 Actions sur la température centrale :

Les morphiniques peuvent agir sur le centre hypothalamique de régulation de la température et provoquer ainsi une hypothermie.

3.3.6.9 Actions sur les sécrétions hormonales :

Les morphiniques peuvent provoquer, par action au niveau hypothalamique, la libération d'hormone antidiurétique (ADH) responsable de la diurèse.

3.3.7 Caractéristiques propres à chaque molécule :

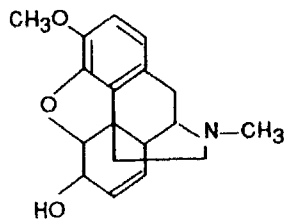
3.3.7.1 Introduction :

Dans ce paragraphe, nous aborderons la structure chimique, la puissance antalgique ainsi que certaines particularités propres à la molécule en question.

Les noms commerciaux, les posologies, la pharmacocinétique, les contre-indications, les précautions d'emploi, les effets indésirables et les interactions médicamenteuses sont traités en annexe.

3.3.7.2 La codéine :

Voir ANNEXE 15



La codéine est l'ester méthylique de la morphine. Elle a une faible activité sur les récepteurs μ. Cependant, 10% de la dose est métabolisée en morphine par le cytochrome P450. (C'est seulement la morphine qui est responsable de l'effet antalgique).

En France, elle n'est pas utilisée seule, mais en association avec un antalgique périphérique (paracétamol, aspirine ou noramidopyrine) sauf pour le CODENFAN®

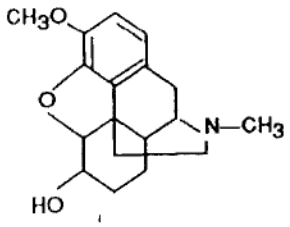
Puissance antalgique : $^1/_{20}$ de la morphine

Une étude à été effectuée sur l'association contenant 500 mg de paracétamol et 30 mg de codéine. Il en ressort que cette posologie amène la meilleure action antalgique tout en

minimisant les effets indésirables. Il a également été montré dans l'étude pharmacocinétique, que les courbes des deux molécules se superposent.
L'EFFERALGAN-CODEINE® est utilisé à l'Hôpital de Moûtiers.

3.3.7.3 Hydrocodéine :

Voir ANNEXE 16

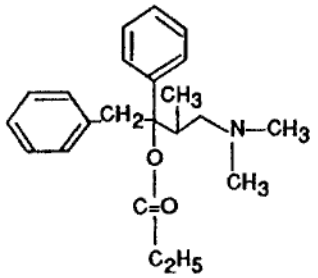


Elle ne diffère de la codéine que par la saturation de la double liaison 7-8.
Sa forme galénique est particulière : il s'agit d'un comprimé matriciel assurant la libération du principe actif sur 12 heures.

Mode d'action antalgique :
- Faible action sur les récepteurs μ
- **Puissance antalgique : $^1/_{10}$ morphine**

3.3.7.4 Dextropropoxyphène :

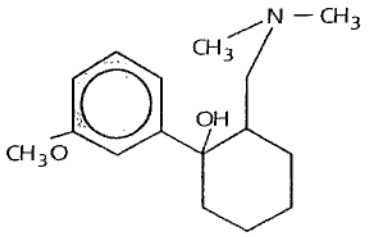
Voir ANNEXE 17



C'est un dérivé de la phénylpropylamine, apparentée à la méthadone.
Mode d'action antalgique : C'est un agoniste des récepteurs aux opiacés spinaux et supraspinaux. Il réduit la transmission nociceptive au niveau médullaire et facilite l'action des systèmes de contrôle supraspinaux. Il possède également une action anti-substance P s'exerçant au niveau de la corne postérieure de la moelle (5,29).
Seul le DIANTALVIC® en gélules est utilisé à l'Hôpital de Moûtiers.

3.3.7.5 Tramadol :

Voir ANNEXE 18



C'est une structure polycyclique associant un cycle benzénique et un cyclohexane.

Le chlorhydrate de tramadol est un mélange racémique de deux énantiomères. Ce sont les propriétés conjointes de ces deux molécules qui confèrent son activité antalgique.

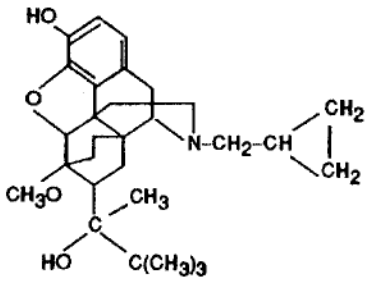
Mode d'action antalgique : il se fait par un effet opioïde agoniste morphinique sur les récepteurs μ, δ, κ et par un effet monoaminergique dû à l'inhibition de la recapture synaptique de la sérotonine et de la noradrénaline.

Puissance antalgique : $^1/_6$ de la morphine.

Le TOPALGIC® est utilisé à l'Hôpital de Moûtiers sous forme de gélules et d'ampoules injectables.

3.3.7.6 Buprénorphine :

Voir ANNEXE 19



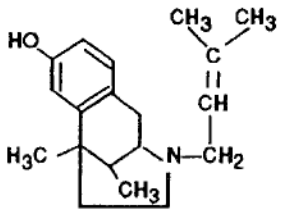
C'est un agoniste/antagoniste morphinique de structure héxacyclique dérivé de la pipéridine. La substitution de l'azote par le cyclopropane donne une action antagoniste.

Mode d'action antalgique : elle possède une très forte affinité pour les récepteurs μ. Elle a une activité agoniste partielle sur ces mêmes récepteurs : l'effet pharmacologique, l'antalgie et la dépression respiratoire seront plafonnés à partir d'une certaine dose. Elle possède une activité antagoniste sur les récepteurs κ.

Puissance antalgique 30 à 60 fois plus élevée que la morphine.

3.3.7.7 Pentazocine :

Voir ANNEXE 20



C'est un dérivé pipéridinique du groupe benzomorphane. La substitution de l'azote par un groupement 2méthylpropyl-1-ène donne l'action antagoniste.

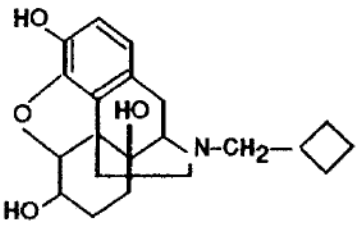
Mode d'action antalgique :

- Possède un effet hypertenseur et tachycardisant
- Activité agoniste jusqu'à une certaine dose et antagoniste au-delà

Puissance antalgique : $^1/_3$ de la morphine

3.3.7.8 Nalbuphine :

Voir ANNEXE 21



C'est un dérivé pentacyclique issu de la pipéridine. La substitution par le cyclobutane de l'azote confère une composante antagoniste.

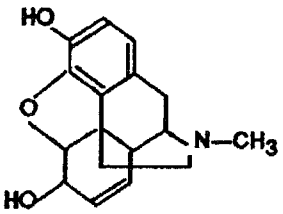
Mode d'action antalgique :

- Agoniste aux récepteurs κ et antagoniste aux récepteurs μ
- Effet plafond pour des doses comprises entre 0.3 et 0.5 mg/kg
- **Activité agoniste : identique à celle de la morphine**
- **Activité antagoniste : 25 moins puissante que la naloxone**
- Pas d'action cardiaque, ni digestive

L'Hôpital de Moûtiers utilise du NUBAIN®

3.3.7.9 Morphine :

Voir ANNEXE 22



Elle a une structure pentacyclique dérivée de la phénylpipéridine.

Mode d'action antalgique :

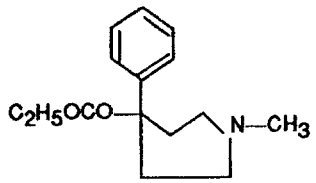
- La morphine est un agoniste pur des récepteurs μ, κ et δ

Elle sert de substance de référence pour établir la puissance des autres morphiniques.

Elle est utilisée à l'Hôpital de Moûtiers.

3.3.7.10 Péthidine ou mépéridine :

Voir ANNEXE 23



C'est un dérivé de la phénylpipéridine

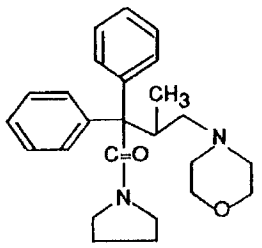
Mode d'action antalgique :

- Possède une action spasmolytique par une faible composante atropinique
- Possède une composante dépressive de la fonction myocardique
- Fort pouvoir histaminolibérateur
- Agoniste pur des récepteurs μ, κ et δ
- S'oppose à la transmission des messages nociceptifs et modifie la réaction du malade à la douleur.

Puissance antalgique : 1/5 à1/10 de la morphine

3.3.7.11 Dextromoramide :

Voir ANNEXE 24



C'est un dérivé di-phénylpropylamine.

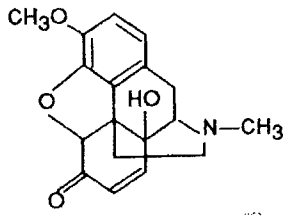
Mode d'action antalgique :

- Agoniste des récepteurs μ, κ et δ
- Puissant histaminolibérateur.

Puissance antalgique : 2 fois plus puissant que la morphine.

3.3.7.12 Oxycodone = dihydroxycodéine

Voir ANNEXE 25



Elle a une structure pentacyclique dérivée de la pipéridine

Agoniste opioïde pur

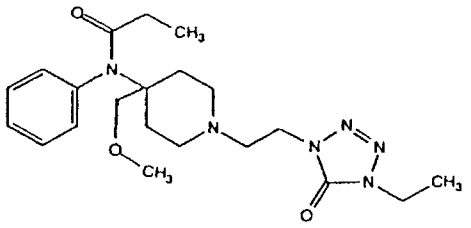
Action antalgique qualitativement similaire à celle de la morphine.

3.3.7.13 La poudre d'opium :

Voir ANNEXE 26

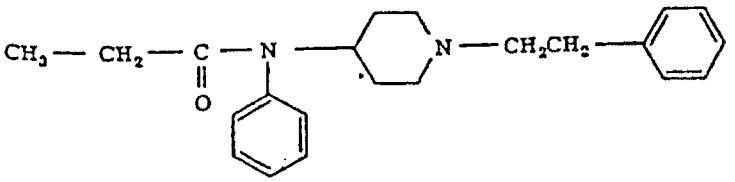
Puissance antalgique : 1/10 de la morphine.

3.3.7.14 Alfentanil :



C'est un **agoniste morphinique 10 fois plus puissant que la morphine**. Il est strictement réservé à l'analgésie opératoire, sous strict contrôle de la fonction respiratoire.

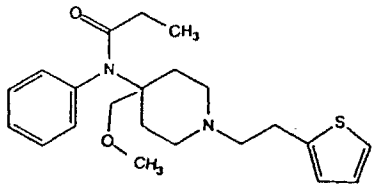
3.3.7.15 Fentanyl :



C'est un **agoniste morphinique 50 à 100 fois plus puissant que la morphine**. Il est utilisé au cours de la période périopératoire.

Il existe aujourd'hui sur le marché un patch de fentanyl : le DUROGESIC® réservé au traitement des douleurs cancéreuses.

3.3.7.16 Sufentanil :



C'est un **agoniste 10 fois plus puissant que le fentanyl**. Il est également réservé à l'analgésie périopératoire.

3.4 Les anesthésiques locaux :

Ce chapitre est établi à partir des références 16, 43.

3.4.1 Introduction :

Les anesthésiques locaux sont des substances, qui, placées à concentration suffisante au contact d'une structure nerveuse, bloquent de façon réversible la propagation des potentiels d'action au niveau des fibres sensitives, motrices et sympathiques.

3.4.2 Effets électrophysiologiques des anesthésiques locaux :

Les anesthésiques locaux réduisent la perméabilité du canal sodique à l'ion sodium, ce qui diminue le courant de dépolarisation, d'où un blocage de la propagation de l'influx. Le blocage du canal sodique par l'anesthésique local se fait au niveau d'un site spécifique.

Deux théories expliquent cette interaction :

- la théorie du récepteur modulé dit que l'affinité du récepteur pour son ligand varie avec l'état du canal ionique (état de repos, état ouvert, et état inactivé). L'affinité pour les anesthésiques locaux est basse au repos et élevée à l'état ouvert et inactivé. Si un potentiel d'action arrive avant que la totalité de la substance ne soit dissociée, il se produit un renforcement du bloc.
- la théorie du récepteur gardé dit que l'affinité du récepteur pour l'anesthésique local ne varie pas, mais que la possibilité d'accès au récepteur est variable selon la configuration de ce dernier.

Certains anesthésiques locaux se comportent aussi comme des inhibiteurs des canaux potassiques et calciques.

Les mécanismes exacts de fixation ne sont pas encore connus. On sait cependant que la fixation de l'anesthésique local sur le récepteur empêcherait tout changement de conformation du récepteur.

3.4.3 Relation structure/activité :

La structure générale se définit par :

- un pôle hydrophile (groupement amine tertiaire ou secondaire),
- un pôle hydrophobe (cycle aromatique),
- une chaîne intermédiaire avec une liaison ester ou une liaison amide.

La variation de structure chimique est à l'origine de la variation de la puissance d'activité, de la toxicité et de la durée d'action.

	Liaison amide (amino-amides)	Liaison ester (amino-esters)
Molécule	Lidocaïne Mépivacaïne Prilocaïne Bupivacaïne Etidocaïne Ropivacaïne	Procaïne Chlorprocaïne Tétracaïne

Classification des principaux anesthésiques locaux (43).

3.4.4 Distribution locale :

Elle n'est pas tout à fait connue et dépend de nombreux facteurs liés à la molécule elle-même, aux conditions d'injection, aux sites d'injection.

3.4.5 Absorption systémique :

Le passage systémique est facilité par la liposolubilité de la molécule et par la densité capillaire. Cette absorption peut être modifiée par l'addition de vasoconstricteurs.

Certains anesthésiques locaux possèdent des actions sur la vascularisation locale. Certains sont vasoconstricteurs alors que d'autres sont plus vasodilatateurs.

Le site d'injection intervient également.

La vitesse de résorption varie selon la figure ci-dessous :

Vitesse de résorption faible

- Blocs tronculaires du membre inférieur
- Blocs tronculaires du membre supérieur
- Anesthésie caudale
- Anesthésie péridurale
- Blocs intercostaux et paravertébraux
- Analgésie interpleurale
- Anesthésie topique des voies aériennes

Vitesse de résorption élevée

On peut également administrer certains anesthésiques locaux en crème pour une action topique.

3.4.6 Distribution systémique :

Après absorption, les anesthésiques locaux sont captés par le poumon, mais cette action est saturable et les anesthésiques locaux seront relargués dans la circulation générale.

Les anesthésiques locaux passent la barrière placentaire.

Les anesthésiques locaux à structure amino-amides sont liés principalement à l'albumine et à l'α1glycoprotéine acide. Ils ne sont pas du tout liés aux β-globulines et le sont faiblement aux α2-glycoprotéines.

3.4.7 Métabolisation :

- Pour les amino-esters :

La dégradation est effectuée par les pseudocholinestérases plasmatiques, mais aussi par celles du foie, en quantité moindre.

- Pour les amino-acides :

Ils sont métabolisés par les enzymes des microsomes hépatiques en composés conjugués.

3.4.8 Elimination :

- Pour les amino-amides :

L'élimination est ralentie chez le sujet âgé.

Elle dépend du débit sanguin hépatique et est donc diminuée en cas d'insuffisance cardiaque.

Elle se fait au niveau rénal, biliaire sous forme de dérivés conjugués, mais aussi sous forme inchangée pour la voie rénale uniquement.

3.4.9 Les effets indésirables :

3.4.9.1 Réactions allergiques :

Elles se produisent surtout avec les amino-esters et sont plutôt rares avec les amino-amides.

Les symptômes sont classiques à titre de rash cutané, œdème de Quincke, bronchospasme et choc anaphylactique.

3.4.9.2 Méthémoglobinémie :

C'est un effet indésirable rare, dû à un métabolite de la prilocaïne oxydant l'hémoglobine et la méthémoglobine. Ceci se voit chez les nourrissons dont les globules rouges contiennent moins de méthémoglobine réductase. C'est pourquoi, l'usage de la crème EMLA® est contre-indiqué chez le nourrisson de moins de 3 mois.

3.4.9.3 Toxicité locale :

Des arachnoïdites ont été rapportées après rachianesthésie continue utilisant des microcathéters, mais aussi après rachianesthésie classique.

3.4.9.4 Les accidents neurotoxiques :

L'action des anesthésiques locaux sur le SNC dépend de leur concentration plasmatique.

Chez les sujets prémédiqués, on observe des convulsions précédées de somnolence, de céphalées, d'acouphènes, de goût métallique dans la bouche et de paresthésies buccales.

Le traitement est d'abord une oxygénation pour lutter contre l'hypoxie induite par les convulsions. Ensuite, les convulsions seront traitées par des benzodiazépines.

Si les troubles du gaz du sang persiste, il peut être nécessaire d'intuber le patient.

3.4.9.5 Les accidents cardiotoxiques :

Ils sont dûs à la modification du seuil d'activation par les anesthésiques locaux. Ceci se traduit par des troubles de la contraction myocardique. Les manifestations cliniques sont de la bradycardie pouvant évoluer jusqu'à l'asystolie, mais aussi des blocs auriculo-ventriculaires.

Ces accidents cardiotoxiques peuvent être aggravés par l'hypoxie, l'hypercapnie, l'acidose, l'hyperkaliémie, l'hyponatrémie et l'hypothermie, mais aussi par la neurotoxicité induite par les anesthésiques locaux. Les β-bloquants, les inhibiteurs calciques, les antiarythmiques de la classe1 et les antidépresseurs tricycliques augmentent la toxicité cardiaque des anesthésiques locaux.

La bradycardie peut être corrigée par l'atropine. Les troubles du rythme ventriculaire seront corrigés par l'association lidocaïne/choc électrique externe.

La dépression de la contractilité peut être traitée par la dobutamine ou l'adrénaline, bien que cette dernière entraîne une tachycardie pouvant aggraver les troubles de la conduction.

3.4.10 Conclusion :

Le choix d'un anesthésique local repose sur sa toxicité, sa puissance, son délai et sa durée d'action. La lidocaïne, la mépivacaïne et la prilocaïne sont des anesthésiques locaux de puissance et de durée d'action moyennes. La bupivacaïne, l'étidocaïne et la ropivacaïne sont des anesthésiques locaux puissants de durée d'action longue.

L'action différentielle des anesthésiques locaux est importante dans le choix. En effet, certains anesthésiques locaux bloquent préférentiellement les fibres motrices, d'autres les fibres sensitives.

Ceci est important lorsqu'on veut éviter un bloc moteur lors de l'analgésie post-opératoire ou lors de l'analgésie obstétricale.

3.5 Les co-antalgiques :

Ce chapitre est établi à partir des références 3, 6, 8, 16, 18, 22, 23, 24, 39.

Certains médicaments ne sont pas des antalgiques au sens pharmacologique. Ils ne seront pas détaillés ici ; cependant ils sont capables de diminuer la douleur seuls ou en association avec les antalgiques.

3.5.1 Les AINS :

Ils sont souvent utilisés dans les protocoles de prise en charge de la douleur post-opératoire pour réduire l'œdème consécutif à l'opération.

Ce sont : l'indométacine, le sulindac, l'acide tiaprofénique, l'alminoprofène, le diclofénac, l'étodolac, le flurbiprofène, l'ibuprofène, le kétoprofène, le naproxène, le méloxicam, le piroxicam, le ténoxicam, le fenbufène, l'acide niflumique et la phényl-butazone.

3.5.2 Les glucocorticoïdes :

Ce sont des anti-inflammatoires stéroïdiens agissant au niveau de la voie de la cyclo-oxygénase et de la lipo-oxygénase.

Ils sont utilisés pour leurs propriétés :

- Anti-inflammatoires sur les œdèmes post-opératoires et ceux liés à la compression tumorale
- Antalgiques sur les douleurs osseuses, musculaires, articulaires par compression
- Anticachectisantes, on observe une amélioration de l'état général
- Euphorisantes.

Les molécules utilisées sont : la cortisone, l'hydrocortisone, la prednisone, la prednisolone, la méthylprednisolone, la betaméthasone, la déxaméthasone, la triamcinolone, le cortivasol et la paraméthasone.

3.5.3 Les antispasmodiques :

Ils sont utilisés dans les douleurs spasmodiques, notamment d'origine viscérale. Les molécules sont classées selon leur propriété atropinique ou non.

Les non-atropiniques sont : le phloroglucinol, la trimébutine, le pinavérium, l'alvérine, la mébévérine et la camylofine.
Les molécules à composante atropinique sont : le tiémonium, la dihéxyvérine, le prifinium.

3.5.4 Les antibiotiques :

En luttant contre l'infection, ils vont diminuer l'inflammation réactionnelle et la compression, ce qui permet de réduire la douleur. Dans les infections profondes, l'association amoxicilline-métronidazole a fait ses preuves.

3.5.5 Les psychotropes :

3.5.5.1 Introduction :

Un certain nombre de douleurs (notamment les douleurs chroniques) n'était pas soulagées par les antalgiques classiques. La prescription de psychotropes a alors été proposée. Toutes les classes ont été utilisées, mais seul un petit nombre d'entre eux a montré une amélioration de la symptomatologie. Ce sont surtout les antidépresseurs, les antiépileptiques, les anxiolytiques et les neuroleptiques.

3.5.5.2 Les antidépresseurs :

3.5.5.2.1 Molécules utilisées :

La première à être utilisée était l'imipramine. Ensuite, l'usage à été étendu à la clomipramine et à l'amitriptylline.
Les antidépresseurs possèdent leur AMM dans le cadre des douleurs rebelles aux antalgiques classiques, en particulier les douleurs par désafférentation. La posologie est faible, de l'ordre de 10 à 75 mg/j, en une à deux prises.
Les inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine ont été beaucoup moins étudiés et les résultats ne semblent pas être en faveur de leur utilisation.

3.5.5.2.2 Mécanisme de l'action antalgique :

Cette action s'exerce par deux mécanismes : direct et indirect.

3.5.5.2.2.1 L'action indirecte liée à son activité antidépressive :

En clinique, il est souvent observé une association entre douleur chronique et dépression. Cependant, l'effet thymoanaleptique des antidépresseurs n'est pas le seul facteur expliquant l'antalgie, puisque tous les malades douloureux chroniques ne sont pas dépressifs. Il a été montré que l'efficacité antalgique n'est pas significativement différente :

- qu'il s'agisse de patients déprimés ou non,
- en présence ou en absence d'effet thymoanaleptique,
- que les doses soient inférieures ou égales aux doses thymoanaleptiques,
- selon la nature psychogène ou organique de la douleur.

3.5.5.2.2.2 L'action directe sur le mécanisme douloureux :

Il a été montré que les antidépresseurs, administrés en dose unique ou en doses répétées, exercent un effet antinociceptif.

3.5.5.2.3 Le site d'action des antidépresseurs :

Ces produits sont dénués d'action périphérique. L'effet psychotrope suggère une action centrale, mais le niveau spinal et/ou supraspinal de cette action n'est pas encore clairement établi.

3.5.5.2.4 Le mécanisme pharmacologique d'action :

3.5.5.2.4.1 Sur la recapture de la sérotonine :

Les antidépresseurs augmentent la transmission sérotoninergique par inhibition de la recapture de la sérotonine. L'utilisation d'inhibiteurs de la recapture d'antagonistes sérotoninergiques ou d'inhibiteurs de synthèse a permis de confirmer l'hypothèse ci-dessus.

3.5.5.2.4.2 Sur la recapture de la noradrénaline :

Les antidépresseurs inhibitant la recapture de la noradrénaline se sont également révélés efficaces.

Puisque les deux systèmes sont impliqués, il semblerait que les produits possédant cet effet inhibiteur mixte soient plus efficaces que les produits spécifiques de chaque neurotransmetteur.

3.5.5.2.4.3 Sur les récepteurs aux opioïdes :

Les effets antinociceptifs des antidépresseurs sont antagonisables par la naloxone, ce qui conduit à penser qu'il existe une action sur les récepteurs aux opiacés.
Les antidépresseurs augmentent les taux de met et leu-enképhaline dans certaines régions du SNC. Ils possèdent une action directe sur les récepteurs aux opiacés en déplaçant les ligands de leur site. Une interaction avec la morphine a été mise en évidence. Le mécanisme de cette interaction varie avec le type d'antidépresseur.

3.5.5.2.4.4 Sur les récepteurs histaminergiques de type I, sur la substance P et sur les canaux calciques

Des études sont en cours pour approfondir ces mécanismes.

3.5.5.2.4.5 Sur les complexes au NMDA :

Les antidépresseurs tricycliques possèdent une forte affinité pour les récepteurs aux NMDA où ils jouent une fonction d'antagoniste. Cette action s'exerce pour des concentrations provoquant l'inhibition des monoamines. Son administration intrathécale permet de diminuer l'hyperalgésie spinale par son action antagoniste sur les récepteurs au NMDA.

3.5.5.3 Les antiépileptiques :

3.5.5.3.1 Les molécules utilisées :

La carbamazépine, le clonazepam, la phénytoïne et l'acide valproïque sont des molécules utilisées dans le traitement de la douleur.

Molécule	Posologie
Clonazepam	0.5 à 4 mg/j
Acide valproïque	?
Phénytoïne	2 à 6 mg/kg/j sans dépasser 6 comprimés/j
Carbamazépine	600 à 800 mg/j sans dépasser 2000 mg/j

Tableau des antiépileptiques utilisés comme antalgiques et la posologie correspondante (42)

3.5.5.3.2 Les indications :

Elles peuvent être utilisées dans la névralgie facile (carbamazépine, phénytoïne), dans la neuropathie diabétique (carbamazépine, phénytoïne), dans la prévention de la migraine après échec des autres thérapies (carbamazépine, acide valproïque), dans les douleurs fulgurantes de désafférentation (clonazepam).

3.5.5.4 Les anxiolytiques benzodiazépiniques :

En clinique, la douleur et l'angoisse sont souvent associées. Il semble que l'anxiété augmente le caractère désagréable de la douleur. En réduisant cette anxiété, on pourrait jouer sur la composante affective de la douleur. Dans le cas de la douleur aiguë, les benzodiazépiniques réduisent l'anxiété liée à des gestes thérapeutiques douloureux. En ce qui concerne la douleur chronique, il semble qu'ils soient utilisés plus pour le confort du patient que pour une discutable action antalgique.

3.5.5.5 Les neuroleptiques :

Ils ont été utilisés dans le traitement des douleurs chroniques, mais leur place dans l'antalgie est discutée.

Le tiapride est utilisé les algies rebelles et intenses ainsi que dans les névralgies faciales à la posologie de 200 à 400 mg/j.

La levopromazine est utilisée dans les névralgies faciales, algies du zona et algies rebelles notamment néoplasiques. La posologie d'attaque est comprise entre 100 à 500 mg/j, puis elle est diminuée pour atteindre 75 mg/j.

3.5.5.6 Le lithium :

Il semble avoir une action dans l'algie vasculaire de la face.

3.5.5.7 Les nooanaleptiques :

Ils améliorent le quotidien des patients.

3.5.5.8 La caféine :

Elle posséderait une action antalgique. En effet, elle agit au niveau périphérique en bloquant les récepteurs de l'adénosine, ce qui diminue la libération de certaines substances algogènes

impliquées dans les processus nociceptifs. Au niveau central, elle désinhibe les neurones noradrénergiques du locus coeruleus. Elle renforce les voies descendantes inhibitrices.(38)

3.5.6 Les agonistes des récepteurs α2 adrénergiques :

3.5.6.1 Localisation des récepteurs :

Ces récepteurs sont situés dans de nombreux tissus mais aussi au niveau des terminaisons nerveuses périphériques. Ils ont été identifiés dans les couches II et V de Rexed.

Ils sont localisés au niveau pré, post et extra-synaptiques. Ils sont séparés en différents sous-types : α2A, α2B et α2C codés par des gènes différents. Ce sont des protéines transmembranaires couplées aux protéines G.

3.5.6.2 Mode d'action :

La fixation de l'agoniste sur son site récepteur active la protéine G qui va agir directement sur l'effecteur ou indirectement en inhibant l'adénylcyclase (d'où une diminution de l'AMP cyclique). Il en résulte un blocage des canaux calciques et potassiques conduisant à une hyperpolarisation membranaire.

Les agonistes α2 adrénergiques se fixent sur les récepteurs de la corne dorsale de la moelle épinière et reproduisent l'action de la noradrénaline libérée lors de l'activation des voies inhibitrices spinales issues du locus coeruleus.

3.5.6.3 Molécules disponibles :

La seule molécule disponible est la clonidine. La dexmédétomidine issue de la Pharmacopée vétérinaire est actuellement en étude sur l'homme.

3.5.6.4 Voie d'administration :

La clonidine peut s'administrer aussi bien par voie systémique que par voie centrale. L'utilisation de clonidine intraveineuse pendant l'opération permet de diminuer la consommation de morphine à la période post-opératoire. Ces agonistes peuvent également être utilisés par voie médullaire. Cependant, ils sont responsables d'un bon nombre d'effets indésirables, notamment sédation et troubles hémodynamiques.

3.5.7 Les antagonistes du récepteur au NMDA :

La stimulation du récepteur au NMDA provoque une diminution de l'efficacité des morphiniques.
L'utilisation de kétamine ou de sulfate de magnésium va inhiber ces récepteurs de façon plus ou moins spécifique.

L'association par PCA intraveineuse de kétamine et de morphine a permis de soulager des patients non soulagés par la morphine seule. Des résultats semblables ont été obtenus avec le sulfate de magnésium.

3.5.8 Le Nefopam :

Voir ANNEXE 27
Sa structure est dérivée de la benzoxacine. C'est un antalgique non opiacé. Il agit en inhibant le recaptage de la dopamine, de la sérotonine et de la noradrénaline au niveau synaptique. Il possède une action anticholinergique. Il n'a aucune action anti-inflammatoire ou antipyrétique. Il n'entraîne pas de dépression respiratoire, ni de troubles de la motricité gastrique. Il ne provoque ni accoutumance, ni dépendance. Son utilisation prolongée n'est pas suivie d'un épuisement de son activité antalgique.

3.5.9 Gaz médical : protoxyde d'azote 50% - oxygène 50% :

Il est conditionné dans des bouteilles blanches barrées de bleu.

3.5.9.1 Indication :

A l'origine réservé pour calmer les douleurs de l'accouchement, il est aujourd'hui employé dans les soins douloureux en pédiatrie, pour les pansements, les douleurs chroniques cancéreuses, en soins dentaires et les soins d'urgence.

3.5.9.2 Pharmacologie :

C'est à partir de la dose de 50% que le protoxyde d'azote est responsable de somnolence, d'une amnésie et d'une analgésie complète.

Son mode d'action n'est pas totalement connu : il agirait directement comme agoniste des récepteurs aux opioïdes ou indirectement par stimulation de la libération des opioïdes endogènes.

3.5.9.3 Pharmacocinétique :

- Gaz peu soluble et très diffusible.
- La pression d'équilibre est atteinte en moins de 5 minutes.
- Pas de biotransformation.
- Elimination rapide par voie pulmonaire.
- 20% de protoxyde d'azote fournit une analgésie identique à celle provoquée par 15 mg de morphine.

3.5.9.4 Contre-indications :

Pneumothorax, pneumopéritoine, emphysème pulmonaire, car le protoxyde d'azote augmente la pression au niveau des cavités.

3.5.9.5 Posologie :

Inhalation de 15 min 1 à 6 fois/j.

4 Matériel et étude

4.1 L'hôpital de Moûtiers

4.1.1 Situation géographique

L'hôpital de Moûtiers est situé en Savoie, au cœur des stations de ski de Tarentaise.
L'activité très inégale suivant les périodes de l'année est liée à l'économie saisonnière de la région. Les pathologies traitées sont souvent dues à des accidents de montagne et on rencontre dans cet hôpital des patients de toute nationalité.

4.1.2 Description de l'hôpital

La première pierre du nouvel hôpital a été posée le 29 avril 1989 et les locaux ont pu être occupés en mars 1991. 240 personnes en moyenne sur l'année y travaillent.
Il compte au total 216 lits répartis en 6 services.

Les différents services :

Chirurgie A : avec le Docteur Hebette comme chef de service parti en retraite cette année, remplacé par le Dr Chatelier, et le Dr Zouaoui comme assistant. Ce service possède 30 lits + 10 lits tiroirs.

Chirurgie B : avec le Dr Gautheron comme chef de service et président de la CME, et le Dr Benammar comme assistant.

30 lits

La maternité avec le Dr Martin possède 11 lits.

Le service de Médecine avec le Dr Calloud comme chef de service et le Dr Cosnier contient 35 lits.

Le long séjour est suivi par le Dr Mertuk (médecin de ville) et représente 30 lits

La maison de retraite est également annexée à l'hôpital. Elle est suivie par les Dr Mertuk et Blanc. On y retrouve 80 lits.

Le service de réanimation a comme chef de service le Dr Palachkowski et possède 4 lits de soins intensifs et 4 lits de réveil.

Le tout fonctionne en coopération avec les urgences, le bloc opératoire et les consultations.

4.2 Déroulement de l'étude (réunion, mise en place de l'étude)

Dans un premier temps, nous avons cherché à savoir si le sujet intéressait le personnel soignant et les médecins. Il aurait été impossible de mettre au point un tel travail sans leur collaboration. L'accréditation des hôpitaux est un sujet de préoccupation dans les services car ils vont devoir rédiger un certain nombre de protocoles et prouver le bon fonctionnement de leur hôpital. Nous leur avons donc présenté cette étude du traitement de la douleur comme le début d'un long travail pour l'obtention des accréditations.

De plus la lutte contre la douleur est un sujet d'actualité. Les médecins se sont montrés très enthousiastes à cette étude, et plusieurs se sont présentés à nous comme référant sur le sujet. La multiplicité des personnes intéressées, et cet engouement pour le sujet furent un frein à notre travail dans un premier temps. Les infirmières (et infirmiers) s'étant retrouvées avec une charge de travail considérable à faire en plus pour chaque anesthésiste, il n'a plus été possible de mettre en place les échelles d'évaluation comme il était prévu initialement. Il a donc fallu modifier notre étude.
Nous avons du nous adapter aux fluctuations des saisons. A partir du 10 avril, l'activité a fortement chutée ce qui ralentit notre travail au lit du malade.

Notre étude devait se dérouler initialement de la façon suivante :

- une information aux médecins et aux personnels soignants
- la mise en place du questionnaire qui impose donc un passage quotidien dans les chambres
- modification si nécessaire du questionnaire et de sa réalisation
- arrêt du questionnaire
- première analyse sommaire des résultats
- réunion conviant les médecins, le personnel soignant et toutes autres personnes intéressées par cette étude. La présentation a été faite par Monsieur Gunther Eric du laboratoire UPSA à l'aide de diapositives.
- distribution des passeports contre la douleur aux patients dés leur entrée dans les services de chirurgie
- Mise en place du système d'évaluation de la douleur à l'aide des échelles EVA.

- Reprise des questionnaires
- Analyse du tout

En réalité nous avons du effectuer quelques changements dans notre programme.
Comme il a été précisé initialement, les médecins et le personnel soignant ont été très enthousiastes devant le projet. Il a été mis en place un questionnaire rédigé par le laboratoire UPSA après quelques légères adaptations. Il a fallu passer quotidiennement dans les chambres des patients sortants. Or il s'est avéré que 100% des malades étaient satisfaits du traitement de la douleur. Donc soit le questionnaire n'était pas adapté, soit la méthode de passage était mauvaise.

J'ai donc refait un questionnaire beaucoup plus simple avec des questions aisément interprétables. Les passages quotidiens avaient lieu auprès de tous les patients et non plus seulement des sortants. En effet, ceux-ci ne peuvent quitter l'établissement qu'une fois la douleur tombée en dessous d'un certain niveau. Il y avait là un biais qui ne permettait pas de juger efficacement du traitement de la douleur administré.

Les résultats paraissaient alors beaucoup plus probants. Cette partie de l'étude a été réalisée en période de très forte activité, de décembre à février.
Les personnels très occupés ailleurs ne pouvaient pas participer à l'enquête. Aucune participation n'a donc été demandée pour le remplissage du questionnaire. Cela avait aussi l'avantage de ne pas influencer les patients, et assurait une interprétation plus homogène des réponses.

A l'issue du questionnaire, Monsieur Gunther est venu faire une présentation de l'étude et une explication sur la mise en place de l'évaluation de la douleur par les différentes méthodes existantes et plus particulièrement par l'échelle EVA. Il n'y a eu aucune infirmière ni surveillante des deux services les plus concernés c'est à dire des chirurgies. Les deux anesthésistes sont venus chacun leur tour et ont présenté leurs idées. Le Dr Chatelier est venu, ainsi qui le Dr Cosnier de Médecine. Nous étions au total une quinzaine de personnes. Monsieur Gunther qui a l'habitude de ce genre de réunion nous a certifié que c'était un nombre très probant.

Je suis passée faire une présentation rapide de l'étude aux deux chefs de service de chirugie absents lors de l'intervention de Monsieur Gunther. Je leur ai aussi présenté la méthode d'évaluation à l'occasion de la relève, seul moment de la journée où toutes les infirmières de jours et toutes les aides soignantes sont présentes. Il s'agissait de leur faire accepter ce travail supplémentaire non pas comme une charge en plus mais comme un outil d'aide (si la douleur du patient était bien évaluée, elle serait bien traitée et donc l'infirmière serait moins souvent appelée par des malades de mauvaise humeur et souffrant). Nous avons établi ensemble le support de travail qu'elles désiraient.

Cette évaluation n'a pu se mettre en place par un manque de temps des médecins. Il n'y a pour l'instant dans l'établissement qu'un seul protocole de prise en charge de la douleur post-opératoire et celui-ci date d'avril 1998. De plus les médecins doivent prendre l'habitude de regarder les cotations notées par le personnel soignant qui très vite s'est posé la question suivante : » A QUOI SERT L'EVALUATION DE LA DOULEUR ? »

Récemment, une importante réunion eut lieu à l'hôpital de Moûtiers regroupant plusieurs établissements de Savoie et organisée par l'ANFH des Alpes Les différents participants ont présenté l'état des lieux actuels sur la prise en charge de la douleur dans l'hôpital qu'il représentait. Par exemple, M X anesthésiste à l'hôpital d'Alberville a créé avec un petit groupe de personnes une association (ASPAD) de lutte contre la douleur depuis 1993. Leurs travaux étaient tout à fait similaires à notre étude. De plus ils ont rencontré le même type de problèmes que nous, c'est à dire qu'un tel travail demande l'implication et la motivation de tous.
Nous avons ressenti après cette réunion la frustration de ne pas avoir pu aller plus loin dans notre étude, mais également la grande satisfaction d'avoir apporté le matériel nécessaire, même si nous ne disposons pas des moyens.

A la suite de cela, j'ai obtenu une entrevue avec M. Gabry anesthésiste et chef de service aux urgences et au bloc opératoire, afin de lui exposer tous nos travaux et peut être relancer le système.

4.3 Le questionnaire

Cette partie de l'étude nous a permis d'observer la prise en charge de la douleur actuellement en place.

Il faut rappeler que le questionnaire a été posé uniquement dans les services de chirurgie afin d'étudier la douleur postopératoire ou donc aiguë. Le premier questionnaire ne concernait que les patients sortants, or on peut se rendre compte que la douleur aiguë est assez rapidement oubliée ce qui faussait les résultats. Pour le deuxième questionnaire, je passais environ trois fois par semaine dans toutes les chambres. Rappelons que dans les services de chirurgie, la durée moyenne de séjour est assez courte.

Il était clair que les patients préféraient répondre à mes questions plutôt que de remplir seuls, mon questionnaire. Il faut savoir que la plupart des patients hospitalisés en chirurgie dans cette période de l'hiver, concerne le plus souvent des accidents de skis au cours de vacances. Il est donc agréable de discuter un peu.

Afin de ne pas influencer les réponses que l'on m'apportait, j'ai essayé de rester le plus neutre possible. De plus, pour atténuer leurs réticences à critiquer le personnel soignant, ce qui aurait faussé les résultats, je précisais que les questionnaires restaient dans l'anonymat.

J'ai pu me rendre compte lors de mon passage que la campagne médiatique à propos d'une meilleure prise en charge de la douleur a bien été reçue. Très souvent, le patient me faisait part de son opinion sur le sujet. Désormais les malades veulent moins souffrir.

A l'issue de ce questionnaire, j'ai pu établir une table de données dans excel. Les graphiques les plus intéressants à interpréter ont ensuite été intégrés dans la partie «résultats et interprétations ».

4.4 La consommation des médicaments

L'Hôpital de Moûtiers est équipé depuis 1989, d'OPHELIE comme logiciel de gestion des médicaments. Nous gérons les stocks de l'achat au mandatement. Les sorties et les entrées de médicaments et de matériels sont facilement enregistrées. Ce programme permet d'éditer les bons de commandes. Nous pouvons également tenir à jour un descriptif des laboratoires et des produits. Il est possible d'effectuer une analyse statistique sur les consommations des produits.

Pour notre étude, j'ai édité les consommations des dernières années concernant les différents antalgiques souhaités. Le traitement des données a été fait sur Excel.

Nous avons étudié les produits satellites (ou de référence) tels que la Morphine, la Nalbuphine (Nubain®), l'association Dextropropoxyphène-Paracétamol dans Di-Antalvic®, le Chlorhydrate de Tramadol (Topalgic®), l'association Paracétamol-Codéine (Efferalgan codéiné®), le paracétamol seul (Doliprane®).
Il s'agissait d'analyser les évolutions de consommation depuis la mise en place de la prise en charge de la douleur.
Une comparaison des deux services de chirurgie est également intéressante à faire, car chaque médecin a ses propres habitudes de prescriptions.
L'importance de l'activité de la région a été démontrée par une analyse sur l'année.

4.5 L'évaluation de la douleur

Cette partie est établie à partir des références 9, 10, 16, 33 et 35

4.5.1 Qu'est ce que l'évaluation de la douleur ?

L'évaluation de la douleur correspond à une quantification et une qualification du phénomène douloureux.

« on ne peut concevoir un traitement de la douleur sans faire référence à un diagnostic aussi minutieux et rigoureux que possible » (F. Boureau)

Il s'agit donc d'un complément de l'examen clinique essentiel. La douleur doit être perçue dans son intégralité c'est à dire son intensité, son siège, ses irradiations, son type et son retentissement.

4.5.2 A quoi sert l'évaluation de la douleur ?

Le phénomène douloureux est un «signal d'alarme » pour l'organisme et un symptôme d'appel au diagnostic pour le personnel soignant. Il peut devenir nocif pour le malade et laisser des traces sur le psychisme, sur la mémoire, sur le comportement. Plus la durée et l'intensité de la douleur auront été importantes, car négligées, méconnues ou mises en doute, et plus les séquelles seront profondes.

L'atteinte de l'appareil locomoteur s'exprime par une attitude antalgique, un comportement de fuite, une hypermobilité.

La personne souffrante présente également les symptômes suivants :

- une accélération de la fréquence cardiaque
- une augmentation du débit cardiaque
- une élévation de la tension
- une accélération de la fréquence respiratoire
- une transpiration abondante
- des nausées
- des tremblements

Cette atteinte du système neurovégétatif procure une sensation de mal-être pour le malade.

Au niveau cortical, on aura trois sortes de projection.

- pariétales avec perception et localisation de la douleur
- frontales avec identification de l'influx nociceptif comme une sensation désagréable
- temporales avec mémorisation de la douleur.

Le patient exprimera alors sa douleur à sa façon par des cris, des pleurs, des plaintes, une mimique douloureuse, des attitudes marquées d'appréhension physique. Celle-ci est souvent décelée par le kinésithérapeute.

Au niveau sous cortical et limbique, on retrouve des troubles de l'humeur avec une anxiété d'autant plus importante que le phénomène douloureux échappe au sujet. Puis, une composante émotionnelle transformera la douleur en souffrance.

Faciès de la douleur aiguë

Faciès de la douleur chronique

Certains ne voudront pas se plaindre, dissimuleront leur malaise. Il est important de les mettre en confiance afin de pouvoir les soulager. L'évaluation de la douleur systématique permet d'identifier ce groupe de malades. La communication entre le malade et le soignant se trouve également améliorée car une personne qui a appris à utiliser une méthode d'évaluation sait mieux ultérieurement communiquer sa douleur. Il en est de même pour la relation médecin, malade si l'on montre au patient que l'on croit à sa plainte.

La douleur est un phénomène subjectif, complexe, polymorphe, et multifactoriel qu'aucune mesure objective ne permet réellement de quantifier.

Jusqu'ici, dans la plupart des situations cliniques douloureuses, les seules informations sur la douleur étaient obtenues grâce au rapport verbal du patient et l'observation de son comportement par les soignants. Il devient indispensable aujourd'hui de mettre en place des outils fiables et reproductibles.

L'évaluation de la douleur permet de trouver le traitement adéquat mais aussi de juger de l'efficacité de celui-ci. Au même titre que d'autres variables telles que la température ou la pression artérielle, elle doit être notée dans le dossier du malade afin d'être prise en compte par l'ensemble des intervenants.

4.5.3 Comment évaluer la douleur ?

Il existe de très nombreux moyens d'évaluation de la douleur. Il s'agit de choisir celui qui convient le mieux au service. Il doit être facile à utiliser et à interpréter, il doit être reproductible.
L'évaluation de la douleur passe toujours dans un premier temps par un examen clinique complet du patient. Il permettra de déceler les localisations et les causes des douleurs qui peuvent être multiples. Et comme le patient est mieux à même que tout autre d'exprimer sa douleur, nous utiliserons le principe de l'auto-évaluation pour quantifier cette douleur.

Notre but dans cette partie est de vous exposer les différentes méthodes d'auto-évaluation de la douleur en s'attardant sur les plus courantes.

Des échelles comportementales et des questionnaires très élaborés de la douleur, prenant en compte l'ensemble du comportement douloureux sont possibles. Mais, il est beaucoup plus fréquent d'utiliser des échelles plus simples. Ce sont les échelles unidimensionnelles d'auto-évaluation de la douleur. Elles ont pour avantages d'être bien comprises par les utilisateurs et être efficaces. Il s'agit des échelles verbales, des échelles numériques et des échelles visuelles analogiques.

4.5.3.1 Les échelles verbales :

Les échelles verbales comportent une série variable de qualificatifs hiérarchiques parmi lesquels le patient choisit celui qu'il juge correspondre le mieux à la douleur ressentie au

moment de l'évaluation. Certaines de ces échelles ont un nombre trop restreint de qualificatifs et par conséquent, ne sont pas assez sensibles. Au contraire un nombre trop important de qualificatifs peut induire un manque de compréhension de l'utilisateur. En effet, il devient parfois difficile de faire la distinction entre deux qualificatifs. C'est le cas de l'échelle en 17 points. Il convient donc d'utiliser une échelle intermédiaire, par exemple en 7 points.

1-Douleur absente
2-Douleur très légère
3-Douleur légère
4-Douleur modérée
5-Douleur marquée
6-Douleur très marquée
7-Douleur insupportable

Ces échelles verbales ne permettent pas une analyse de la variation de l'intensité de la douleur par des courbes. Les intervalles entre deux qualificatifs ne sont pas égaux. Passer d'une douleur marquée à modérée n'équivaut pas à passer d'une douleur très légère à l'absence de douleur.

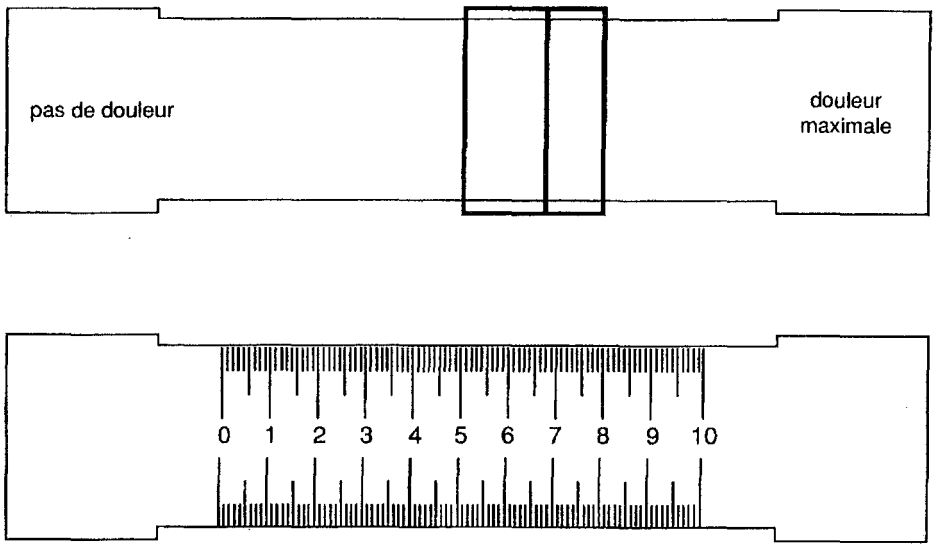
4.5.3.2 Les échelles numériques :

Le patient devra coter sa douleur entre 0 et 5 par exemple. Contrairement aux échelles verbales les intervalles sont égaux mais on remarque une mémorisation possible de la dernière cotation donnée avec une attirance ou une préférence systématique des patients pour certaines valeurs.

4.5.3.3 Les échelles visuelles analogiques :

Ce sont les plus utilisées. Elles sont fiables, sensibles et de manipulation facile. Ces EVA correspondent à des segments de 100 mm exactement et peuvent être verticales ou horizontales. Elles peuvent être dessinées sur une feuille de papier mais il existe des réglettes à double face que tout praticien devrait maintenant avoir dans sa poche. Le patient déplacera le curseur entre l'extrémité «absence de douleur » et l'extrémité «douleur inimaginable » sans en voir les graduations. Il suffira de mesurer la distance parcourue par le curseur. Son utilisation facile permet de l'utiliser fréquemment.

Il faut remarquer que certains voient dans l'échelle verticale la figuration d'un rachis. Ainsi s'ils souffrent des cervicales, ils auront tendance à coter vers le haut. Pour toutes ces EVA, il faut faire attention aux troubles visuels et aux tremblements qui peuvent fausser les résultats. Ces EVA sont appropriées pour des enfants à partir de 5 ans. L'échelle horizontale, sans graduation coté patient, ni descriptif semble être la meilleure.



Ces trois types d'échelles, EVA, numériques et verbales ont les caractéristiques suivantes :

- elles ne donnent pas d'information sur la nature de la plainte douloureuse ;
- elles ne peuvent pas servir à comparer 2 patients ;
- les valeurs obtenues permettent des comparaisons intra-individuelles uniquement ;
- elles aident à identifier le malade exigeant un traitement de la douleur ;
- elles ont une implication limitée pour la décision thérapeutique ;
- elles facilitent le suivi du patient ;

4.5.3.4 Les échelles comportementales :

Elles permettent d'apprécier les répercussions de la douleur. Celle de Bourhis explore l'envahissement du langage par la plainte douloureuse, le retentissement sur les activités du patient, et la demande d'antalgiques.

Envahissement du langage par la plainte

1. Pas de plainte, même à l'interrogatoire
2. Plainte uniquement à l'interrogatoire
3. Plainte spontanée, mais peu fréquente, et s'adressant seulement à certaines personnes de l'entourage
4. Envahissement partiel du langage par la plainte : le patient se plaint à tout le monde tout le temps mais est tout de même capable de parler d'autres choses
5. Envahissement complet du langage par la plainte

Réduction des activités spontanées

1. Activité normale le patient se rend au travail
2. Activité extérieure partielle : le patient abandonne certains travaux et distractions habituelles
3. Activité d'intérieure seule
4. Activité de la chambre
5. Confinement au lit : malade grabataire

Demande d'antalgiques

1. Demande nulle
2. Demande ≤ 3 fois/24 h d'antalgique per os
3. Demande ≥ 3 fois/24 h d'antalgique per os
4. Demande ≤ 3 fois/24 h d'antalgique injectable
5. Demande ≥ 3 fois/24 h d'antalgique injectable

4.5.3.5 Les questionnaires de la douleur :

Le questionnaire de référence en ce domaine, est le Mc Gill Pain Questionnaire (annexe 29). Il comporte 82 qualitatifs repartis en 20 sous-groupes et expriment les aspects qualitatifs, évaluatifs, sensoriels et affectifs de la douleur. Le patient cote en intensité les qualificatifs qui lui semblent le mieux représenter sa douleur. Le Questionnaire Douleur de Saint-Antoine (annexe 30) est une adaptation française de ce dernier. Il est constitué de 61 qualificatifs repartis en 17 sous-classes. Contrairement aux EVA, ils ont une valeur d'orientation diagnostique et même une certaine valeur prédictive de l'efficacité thérapeutique des

antalgiques. Les décisions thérapeutiques découleront de l'intensité notée mais on pourra également apprécier le vécu de cette douleur et son retentissement.
Ses inconvénients principaux sont sa difficulté de compréhension pour certains et sont moins rapides d'utilisation que les EVA.

Dans certains contextes cliniques, le rapport verbal n'est pas possible : jeune enfant, personnes âgées atteintes de troubles cognitifs...On se basera le plus souvent sur les manifestations comportementales. En ce qui concerne les enfants, pendant longtemps, on a pensé que le bébé, immature neurologiquement ne pouvait pas souffrir. Alors pourquoi crie-t-il lorsqu'on le pique au talon ? Il est important de savoir évaluer la douleur chez l'enfant.

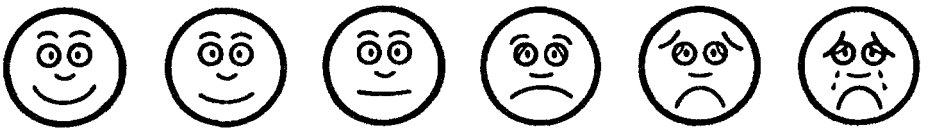
-Echelle douleur enfant Gustave Roussy. Annexe 31.
Il se base sur trois critères. Les signes directs de douleur comportent les items suivants : Position antalgique au repos, protection spontanée des zones douloureuses, attitudes antalgiques dans le mouvement, contrôle exercé par l'enfant quand on le mobilise et réactions à l'examen des zones douloureuses. Les expressions volontaires de douleur se retrouvent dans les items plaintes somatiques et localisation des zones douloureuses par l'enfant. Les items, manque d'expressivité, désintérêt pour le monde extérieur et lenteur et rareté des mouvements constitue le troisième critère, l' atonie psycho motrice.

-Score Amiel-Tison. Annexe 32.
Il s'adresse à des enfants de 0 à 3 mois. Il cote la douleur post-opératoire entre 0 (douleur maximale) et 20 (pas de douleur). Un score inférieur à 15 nécessite une thérapeutique antalgique adaptée. Il est basé sur les comportements de l'enfant tels que les mimiques, les cris, la succion.

-Echelle comportementale de l'enfant
Celle-ci est plus simple et plus rapide d'utilisation que les deux précédentes, mais moins précise.

-Echelle de mimique. Annexe.

Il s'agit d'une planche comportant une série de dessins représentant un visage à des degrés différents de mécontentement. L'enfant choisira le visage qui correspond le mieux à la douleur qu'il ressent. Ce test ne peut être pratiqué qu'en situation émotionnelle et affective stable dés l'âge de 3 ans.



-Evaluation comportementale de la douleur de la personne âgée (annexe 33)

Ce test est basé sur les retentissements somatiques, psychomoteurs, et psychosociaux de la douleur chez le sujet âgé. Il donne un score entre 0 et 30 et permet de noter l'évolution dans le temps.

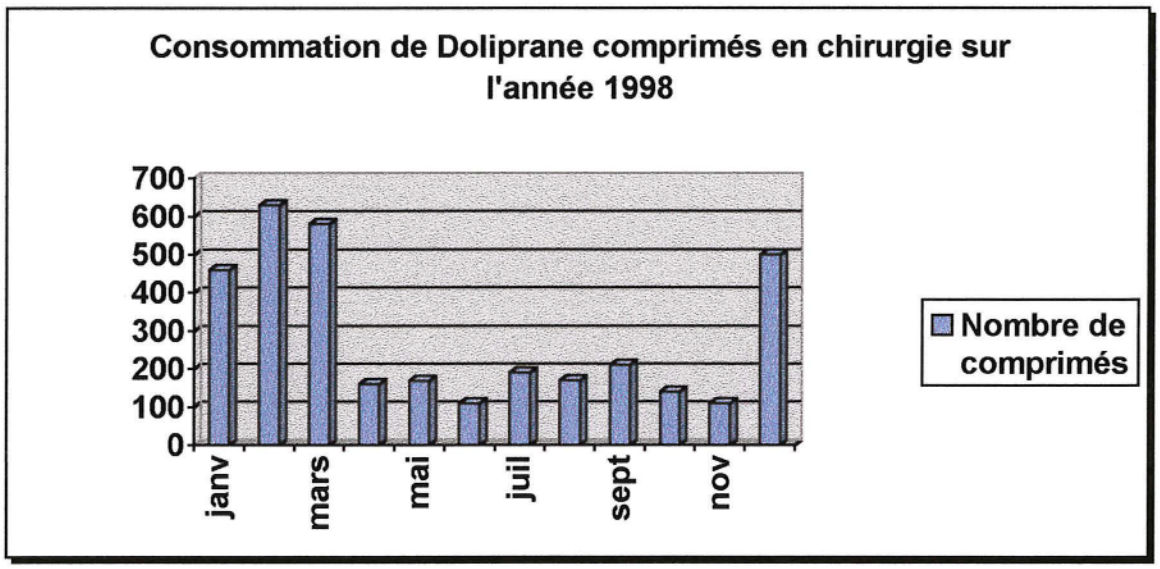
De nombreux moyens d'évaluation existent. Chaque service utilisera celui ou ceux qui lui correspondent le mieux. Les critères de choix sont souvent la facilité d'utilisation, la rapidité et la reproductibilité.

5 Résultats et interprétations

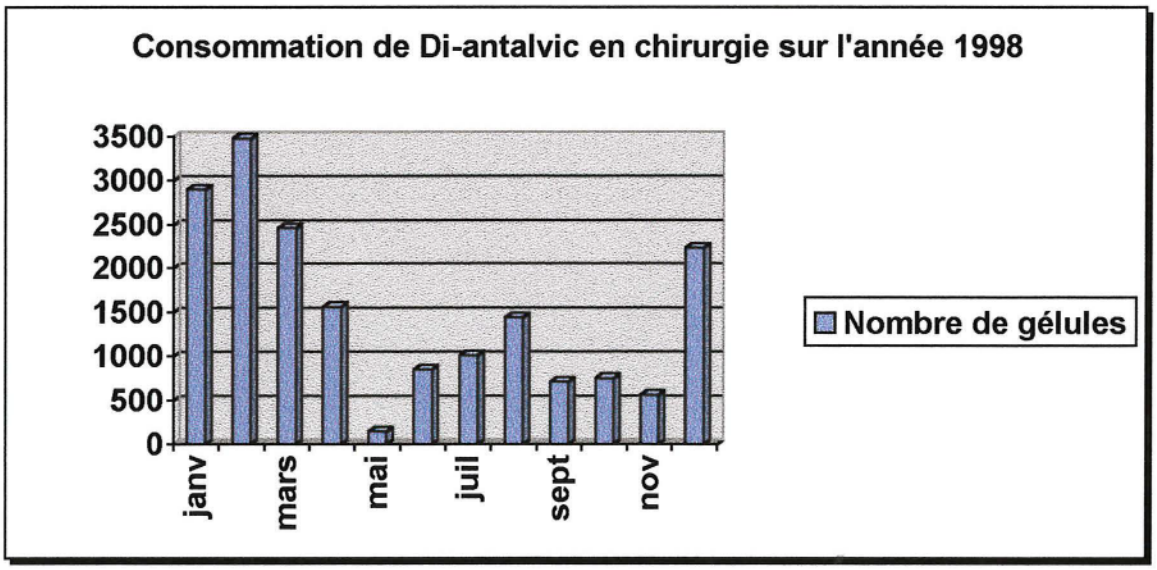
5.1 Consommation de médicaments

- Variation de la consommation de quelques antalgiques sur une année.

Doliprane

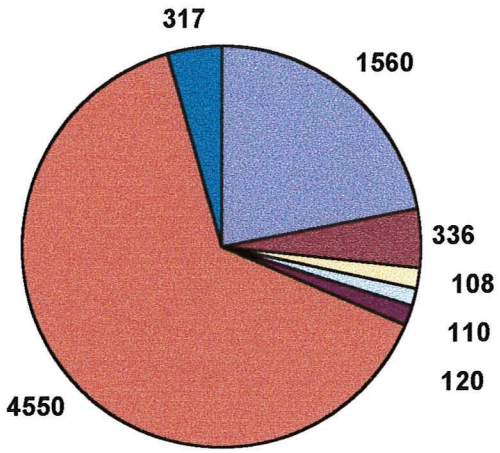


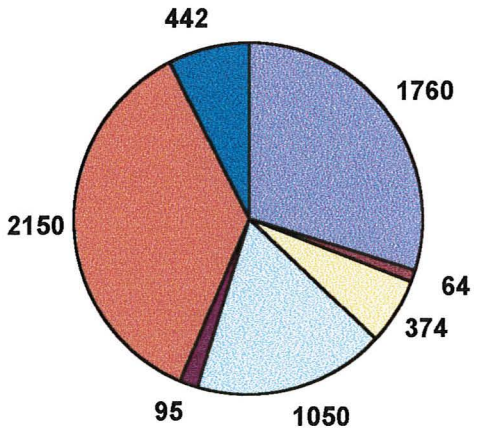
Di-antalvic



Comparaison des deux services pour la consommation entre janvier et mars 1999 de différents antalgiques. Les valeurs inscrites sont les unités médicamenteuses (nombre d'ampoules, de comprimés…)

CHIRURGIE A





CHIRURGIE B

Les premiers histogrammes de consommation d'antalgiques sur une année, nous confirme l'activité de l'hôpital de Moûtiers en parallèle à l'économie de la région. Les fluctuations tout au long de l'année correspondent aux saisons touristiques et aux périodes creuses. Pour les mois d'avril, mai, juin, septembre, octobre, novembre, les deux services de chirurgie sont regroupés en un seul. La fermeture de l'activité chirurgicale durant ces mois est en cours de discussion pour l'hôpital de Bourg-saint-Maurice, avec un transfert sur Moûtiers.

Concernant l'hôpital de Moûtiers, nous pouvons comparer les consommations en antalgiques des deux services de chirurgie. Ainsi nous observons les habitudes de prescriptions des médecins qui y travaillent. Nous nous sommes basés sur une période de forte activité, c'est à dire entre janvier et mars 1999.

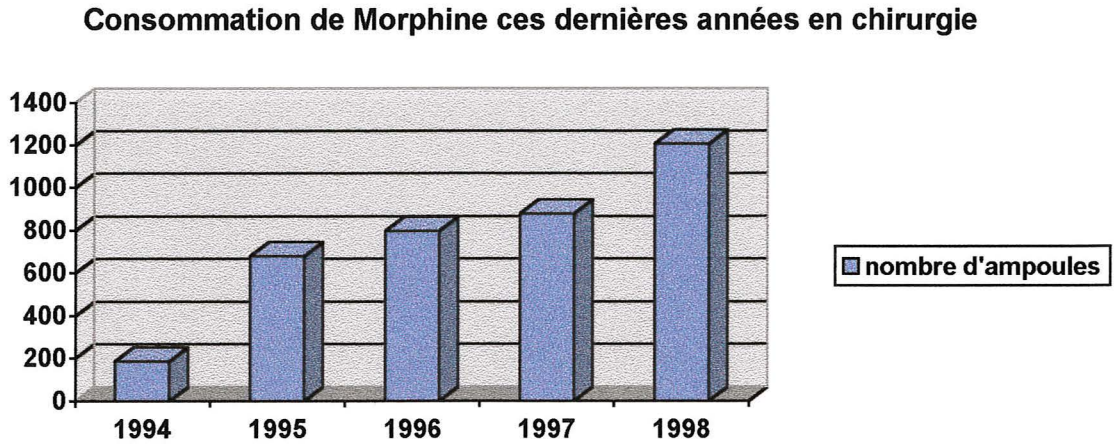
Ces graphiques en secteurs nous montrent bien des proportions comparables d'antalgiques de paliers I, II, et III de l'OMS pour les deux services. Seule la morphine pour le palier III est plus fréquemment prescrite en chirurgie B avec les Dr Gautheron et Benammar.

Pour le palier II, nous retrouvons le Di-Antalvic ®, le Topalgic ®, et l'Efferalgan codéiné ®. Les Dr Chatellier et Zouaoui restent de grands prescripteurs de l'association dextropropoxyphène-paracétamol. Pour le service de chirurgie B, on note une translation vers le Topalgic nouvellement prescrit à l'hôpital de Moûtiers. Il faut noter que les premières prescriptions de chlorhydrate de Tramadol dans cet établissement datent seulement de décembre 1998. Les proportions d'Efferalgan codéiné ® sont faussées par les distributions non comptabilisées de Dafalgan Codéiné ® offerts par le laboratoire.

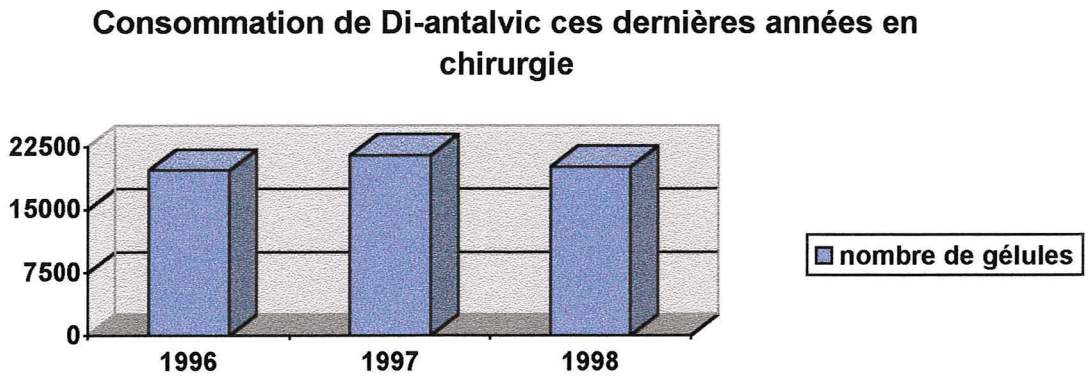
Pour les antalgiques de paliers I, nous utilisons majoritairement le paracétamol. Le service de chirurgie A prescrit également le Nalgésic ®.

- Analyse des variations de consommation d'antalgiques ces 5 dernières années.

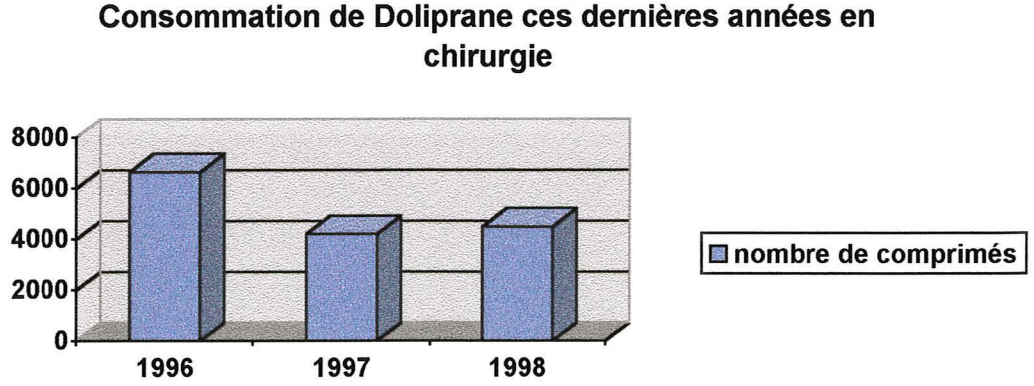
Morphine



Di-antalvic



Doliprane



Ces trois histogrammes, nous permettent d'observer les changements attendus concernant les consommations des dernières années.

Depuis 1994, nous pouvons remarquer une nette augmentation de la prescription de morphine en analgésie postopératoire. Les campagnes médiatiques ont eu un impact notable dans le domaine de la prise en charge de la douleur. Les réticences à l'utilisation de la morphine diminuent peu à peu, mais il persiste encore quelques craintes. Nous pouvons les ressentir à travers la difficulté à mettre en place les PCA.

En ce qui concerne le dextropropoxyphène et le paracétamol, nous pouvons noter une consommation constante sur les dernières années chiffrées. Avant les mesures gouvernementales de 1994, ces principes actifs étaient à la tête de l'antalgie postopératoire avec les co-antalgiques. Désormais, ils sont le relais dans une prise en charge systématique et plus forte.

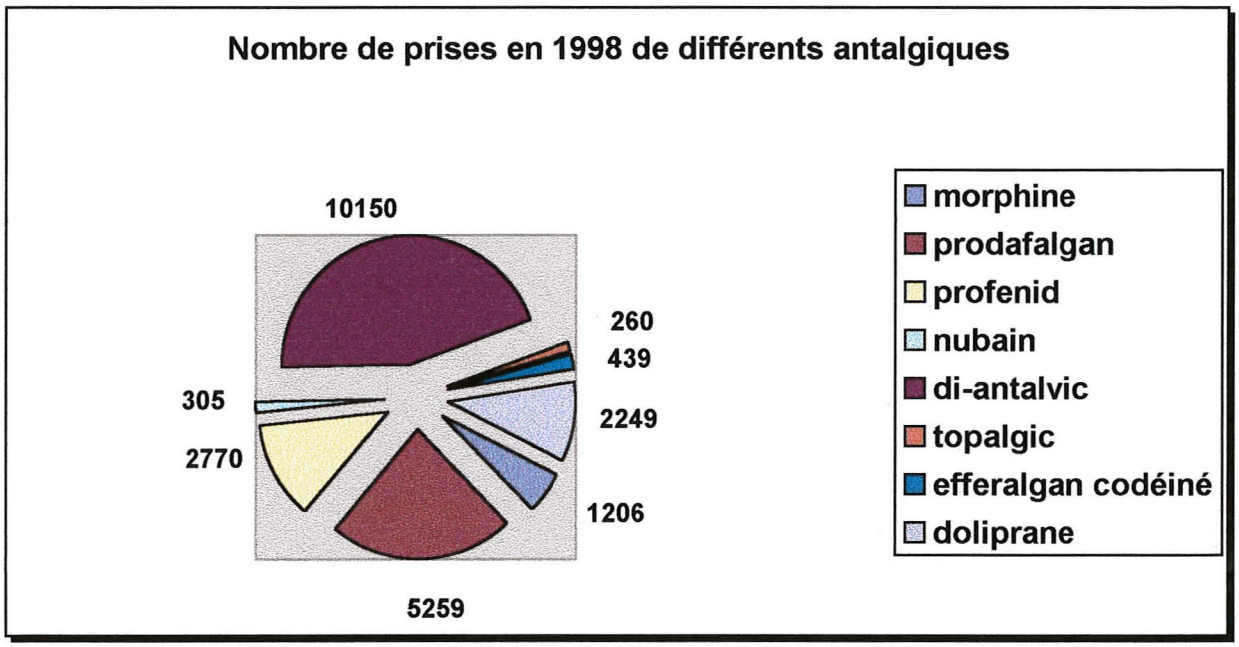
Les derniers graphiques qui vont suivre analysent pour les deux services de chirurgie regroupés, la consommation des antalgiques et co-antalgiques les plus utilisés. Afin d'obtenir des données comparables, il a fallu transposer les valeurs unitaires en nombres de prises. Par exemple, on considère qu'une administration de Doliprane 500 ® correspond à deux comprimés ou encore qu'une prise de Topalgic ® équivaut à 100mg de chlorhydrate de Tramadol soit une ampoule ou deux gélules.

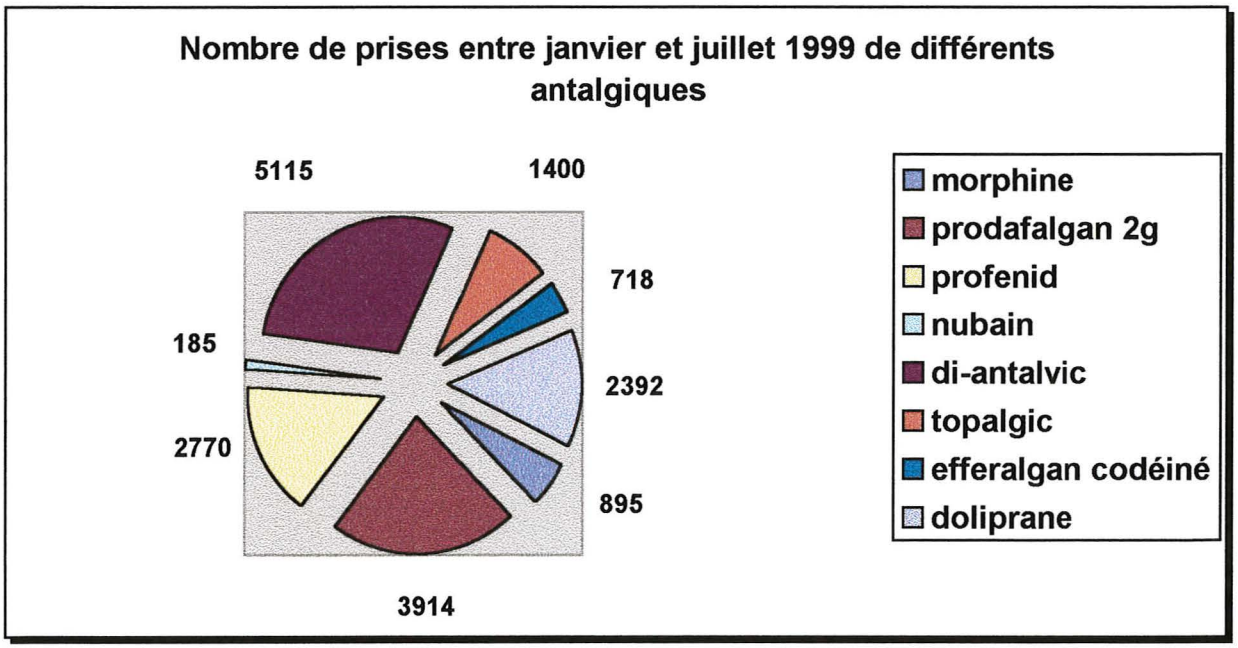
Les figures pour les deux années, 1998 et 1999, sont superposables, à la seule différence du Topalgic ® prescrit récemment.

Le Di-antalvic ® reste majoritairement prescrit. Le Prodafalgan 2g ® et le Profenid 100mg ® font partie du protocole d'analgésie préopératoire et postopératoire pour la traumatologie. Ils sont administrés quasi systématiquement. La morphine fait également partie de ce protocole mais avec la mention «si besoin », ce qui explique cette faible proportion.

On peut noter le fort pourcentage global d'antalgiques de palier II de l'OMS. Ceux-ci permettent d'obtenir une analgésie correcte dans la majorité des cas, tout en évitant les effets indésirables de la morphine. Cette forte proportion est également expliquée, par le fait qu'en traumatologie, la douleur maximale apparaît le plus souvent, après la chute ou après l'opération. Les antalgiques de palier III sont rapidement remplacés par ceux de palier II, que l'on garde plus longtemps.

- Comparaison de la consommation des services de chirurgie en antalgiques les plus fréquemment utilisés à Moûtiers. Les données sont rapportées en nombre de prises :
- Morphine, prodafalgan 2 g®, profenid 100mg®, nubain®, une ampoule à chaque prise
- Di-antalvic®, efferalgan codéiné ®, topalgic 50mg®, doliprane 500mg®, deux gélules ou comprimés à chaque prise.



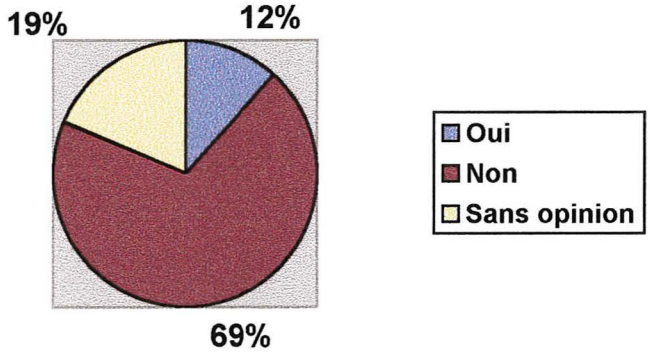


5.2 Mémoire d'Yves Desprets

Une étude sur la prise en charge de la douleur a déjà été faite à l'hôpital de Moûtiers. Il s'agit du mémoire soutenu le 24 juin 1998, de M. Yves Desprets, élève cadre infirmier. A travers une enquête effectuée auprès des professionnels médecins et infirmiers, il mit à jour une insuffisance d'évaluation et de prise en charge, et objective l'absence de structure d'accueil.

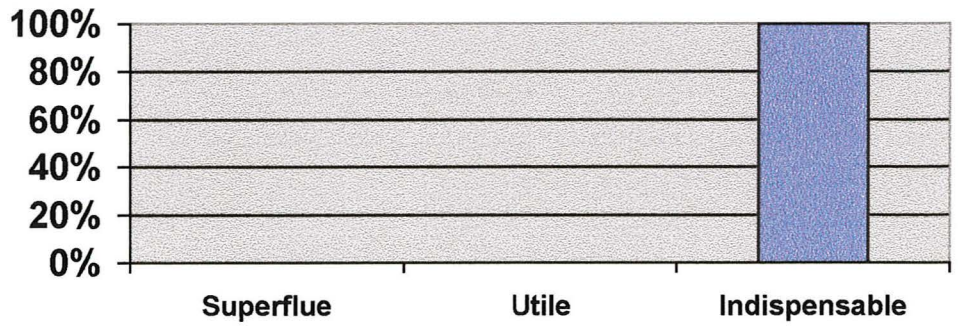
Le nombre global de questionnaires exploités fut de 43. Ils furent envoyés à des médecins, des assistants, des infirmiers(ères) anesthésistes, et des infirmiers(ères).

La douleur représente-t-elle pour vous une fatalité ?

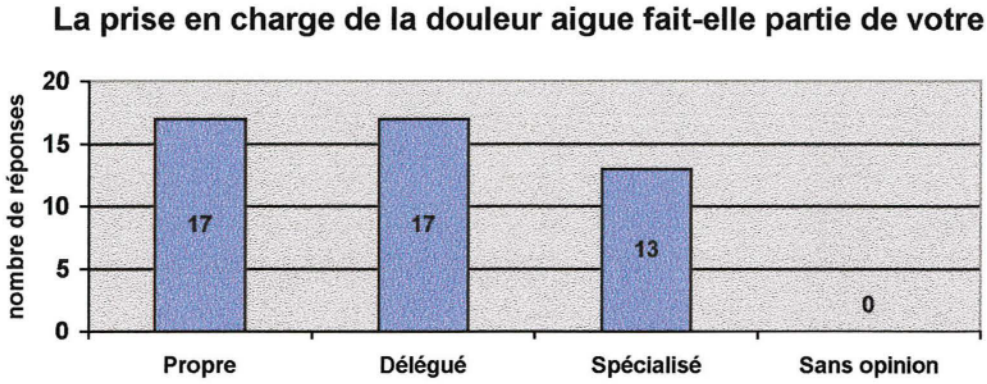


Pour 75% des soignants interrogés, la douleur n'est pas une fatalité et peut être gérée.

Pensez-vous que pour la qualité du soin, la prise en charge de la douleur aiguë soit :



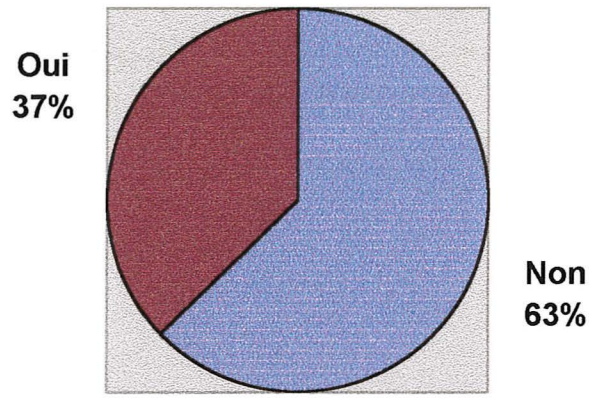
On constate que pour la totalité des personnes interrogées, la prise en charge de la douleur est indispensable. On ne dénie plus son existence et on désire agir contre elle.



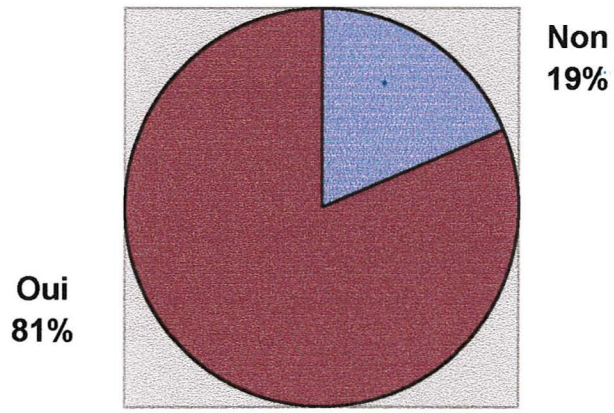
Le rôle propre des personnels soignants semble mal cerné. Le savoir-faire infirmier a beaucoup de mal à s'exprimer.

On ressent à travers ce questionnaire, que dès 1998, il existe une prise de conscience du phénomène douloureux. Une grande majorité des soignants interrogés affirment que la douleur n'est pas une fatalité. Pour la totalité une prise en charge est indispensable. Malgré cette volonté, l'information sur le sujet semble encore limitée, puisque le rôle propre de chacun paraît mal cerné.

Avez-vous déjà participé à une formation sur le thème de la douleur aiguë ?

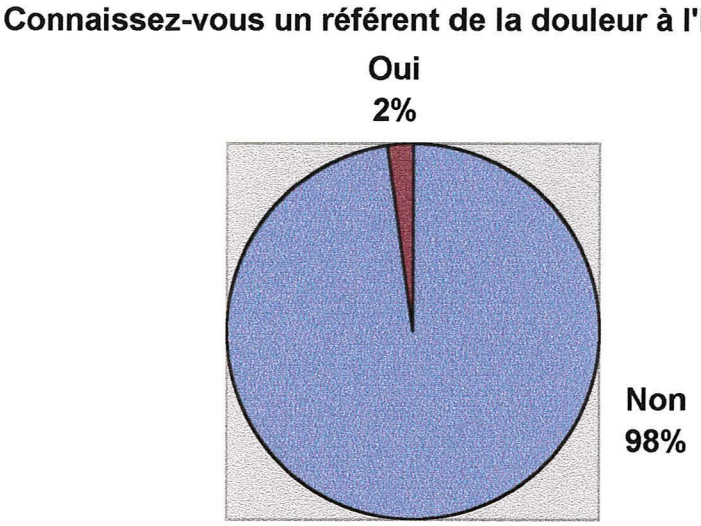


Souhaitez-vous recevoir des informations concernant la prise en charge et les traitements de la douleur aiguë ?

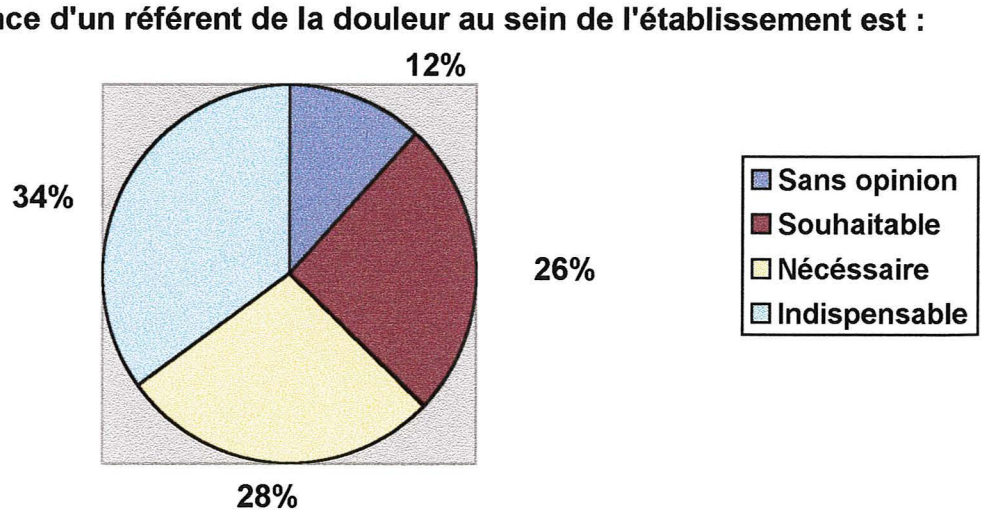


Seuls 37% des soignants avouent avoir déjà participé à une formation sur le thème de la douleur aiguë. Il est souhaitable qu'aujourd'hui, ce chiffre puisse être augmenté. Mais après la formation, il doit y avoir l'application, ce qui est rarement le cas. Leur bonne volonté est également démontrée puisque la majorité désire recevoir des informations concernant la prise en charge et les traitements de la douleur aiguë.

Etat des lieux dans la lutte anti-douleur en 1998 :



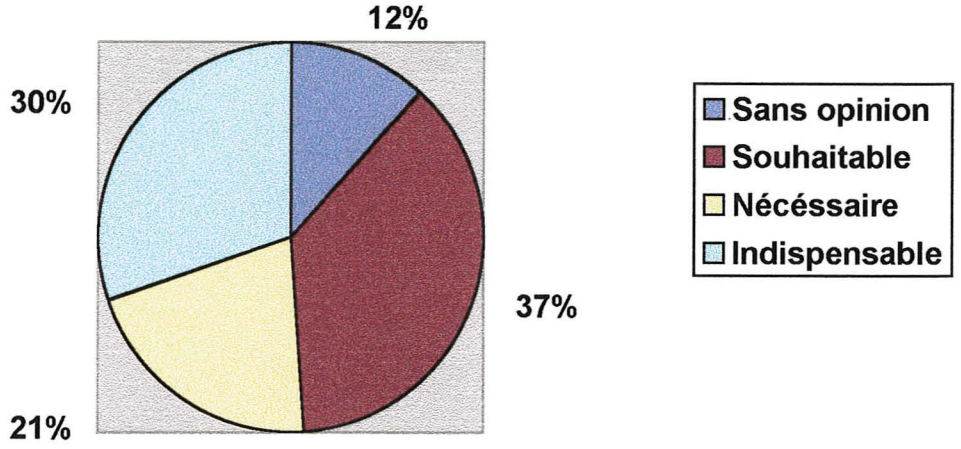
On constate l'absence de référent de la douleur.



Cette série de questions nous permet de voir l'état d'avancement de la lutte anti-douleur en 1998. Une seule personne sur 43 connaît un référent de la douleur au sein de son établissement. 63% des personnes interrogées ont un mauvais ressenti de cette absence et en réclame la présence.

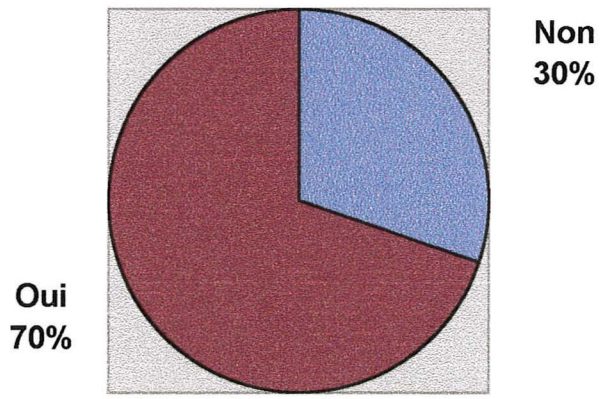
Une grande majorité réclame la mise en place d'une unité d'évaluation et de prise en charge de la douleur.

Pensez-vous que l'existence d'une unité d'évaluation et de prise en charge de la douleur à l'hôpital soit :



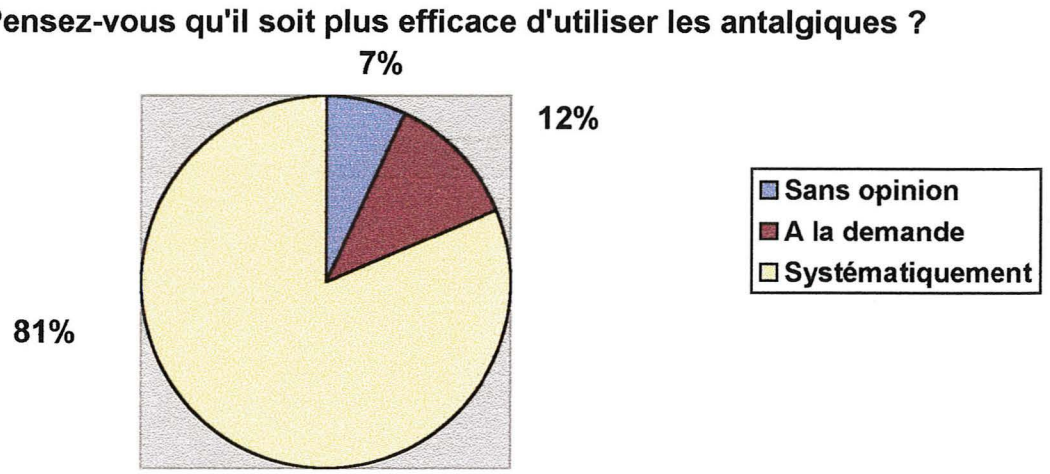
Les réponses ont été les mêmes pour les trois questions suivantes :

Etes-vous amené à évaluer la douleur aiguë ?
Etes-vous amené à participer au traitement de la douleur aiguë ?
Pouvez-vous évaluer votre efficacité dans le traitement de la douleur aiguë ?

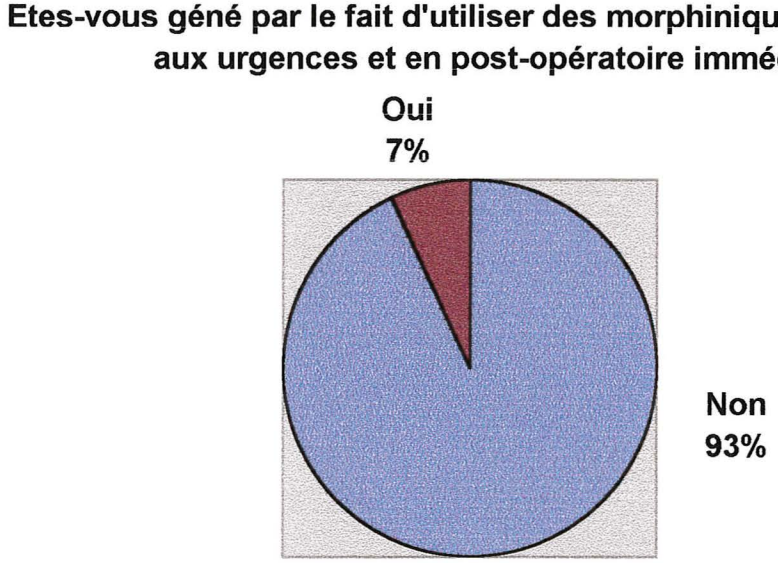


Une grande majorité exprime une réelle volonté d'optimisation par la mise en place d'unité d'évaluation et de prise en charge de la douleur. Mais, encore 30% avouent ne jamais évaluer la douleur aiguë, ne pas participer au traitement de la douleur aiguë et ne pas savoir évaluer son efficacité dans le traitement de celle-ci.

Opinions sur les traitements antalgiques :



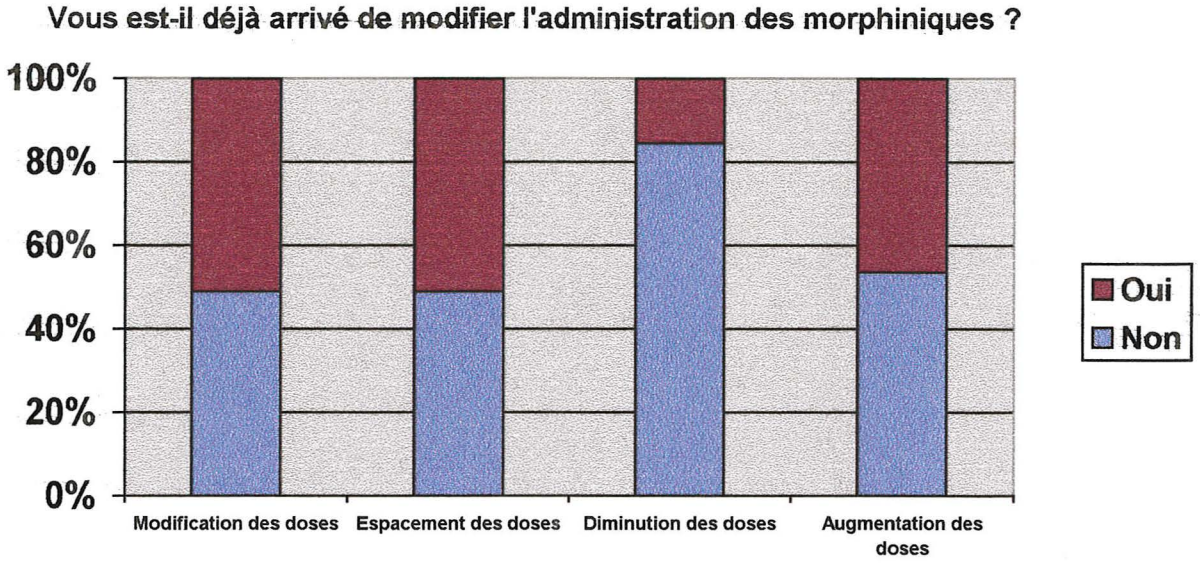
81% des personnes interrogées sont pour l'utilisation des antalgiques en systématique.

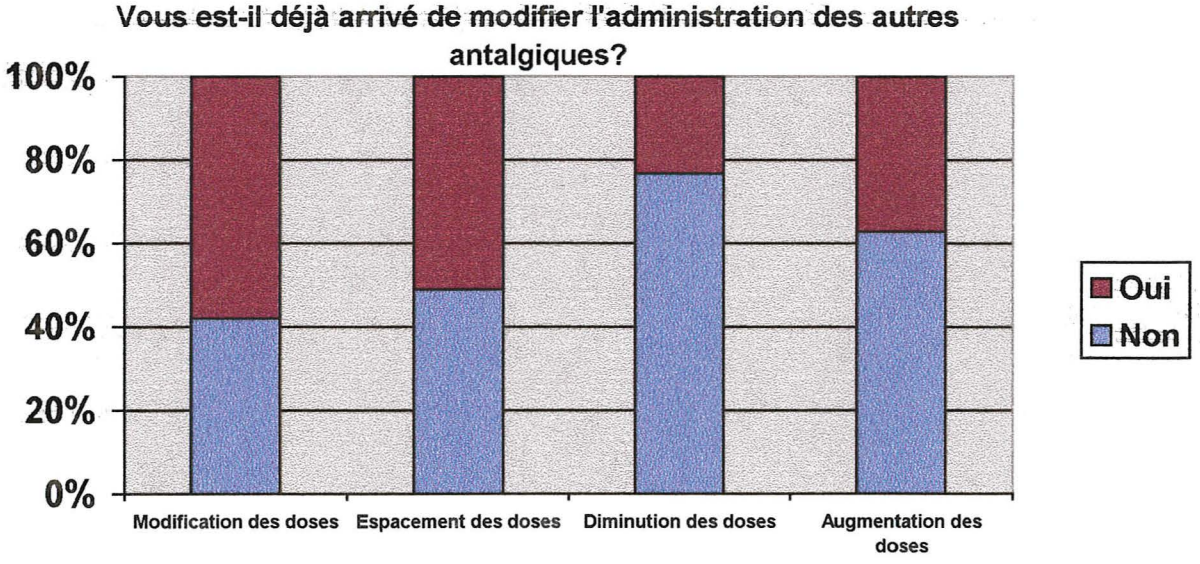


81% des soignants affirment qu'il est plus efficace d'utiliser les antalgiques systématiquement. Mais encore 12% pensent qu'il est préférable de les donner à la demande, et 7% sont sans opinion. De même, 7% sont gênés d'administrer des morphiniques dès l'arrivée aux urgences et en postopératoire.

Or, on sait aujourd'hui que pour être au maximum de son efficacité, l'analgésie doit être proactive. Le blocage précoce du message douloureux va nécessiter des quantités moindres d'antalgiques et va inhiber les effets nociceptifs plus difficiles à juguler dès lors qu'ils sont déjà installés.

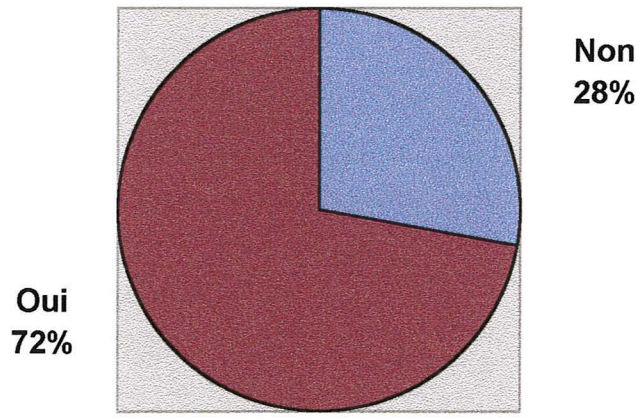
Modification d'administration des antalgiques :



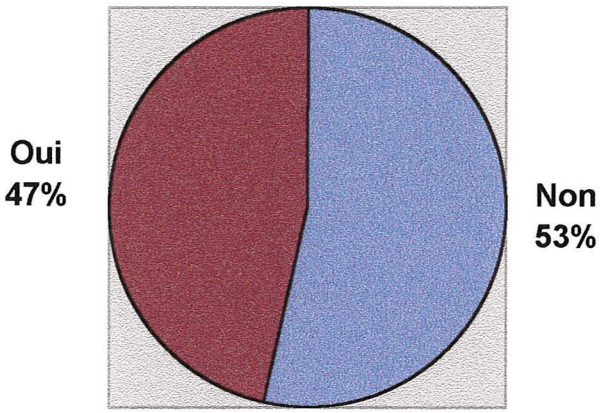


La comparaison des deux graphiques sur la modification d'administration des morphiniques et des autres antalgiques, nous montre que dans l'ensemble, le personnel soignant modifie plus volontiers l'administration des antalgiques non morphiniques. Il existe toujours des réticences au cours de la manipulation des morphiniques.

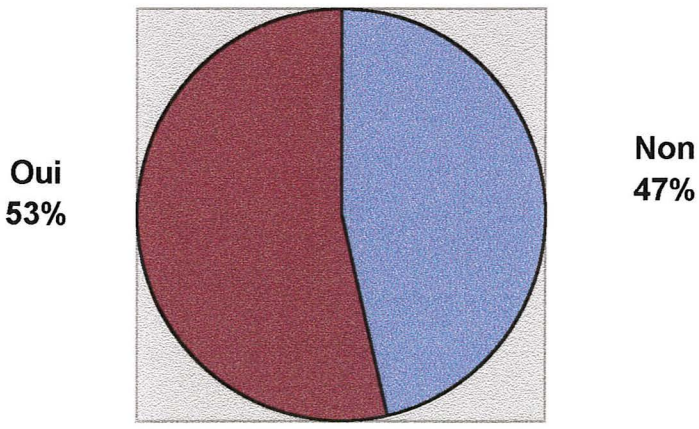
Avez-vous entendu parler de l'analgésie contrôlée par le patient ?



Avez-vous déjà utilisé cette méthode ?



Hormis les médicaments, connaissez-vous d'autres moyens de lutte contre la douleur aigue ?



72% des soignants affirment avoir déjà entendu parler de l'analgésie contrôlée par le patient, et seulement 47% disent l'avoir déjà utilisé. Je pense qu'aujourd'hui le résultat serait beaucoup plus probant, ne serait ce que par le passage des représentants des PCA. A l'hôpital de Moûtiers, le système des PCA a été mis en place cet hiver 1999. Il fut bien utilisé dans les premiers temps, mais le manque d'habitude, de temps et de persévérance la mis en retrait. L'efficacité de cette méthode de traitement de la douleur a été évaluée par les échelles visuelles analogiques. De plus les patients sous PCA exprimaient leur satisfaction et leur bien être. Le résultat fut très probant. A ce jour, nous avons signalé aux médecins anesthésistes le ressenti des personnes soulagées par cette technique. Ceux-ci vont donc reprendre leur utilisation.

53% des soignants interrogés connaissent d'autres moyens de lutte contre la douleur aiguë. Il s'agit du yoga, de l'éléctro-stimulation, de la relaxation, de la sophrologie et respiration prophylactique, de la kinésithérapie, de l'utilisation thermique (chaud et froid), de l'acupuncture, de la neurochirurgie, et de l'hypnose. Lors d'une réunion j'ai pu me rendre compte de leur connaissance dans ces domaines mais ils reconnaissent ne pas s'en servir et le regrette.

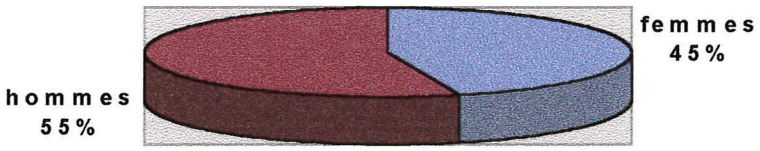
Conclusion :

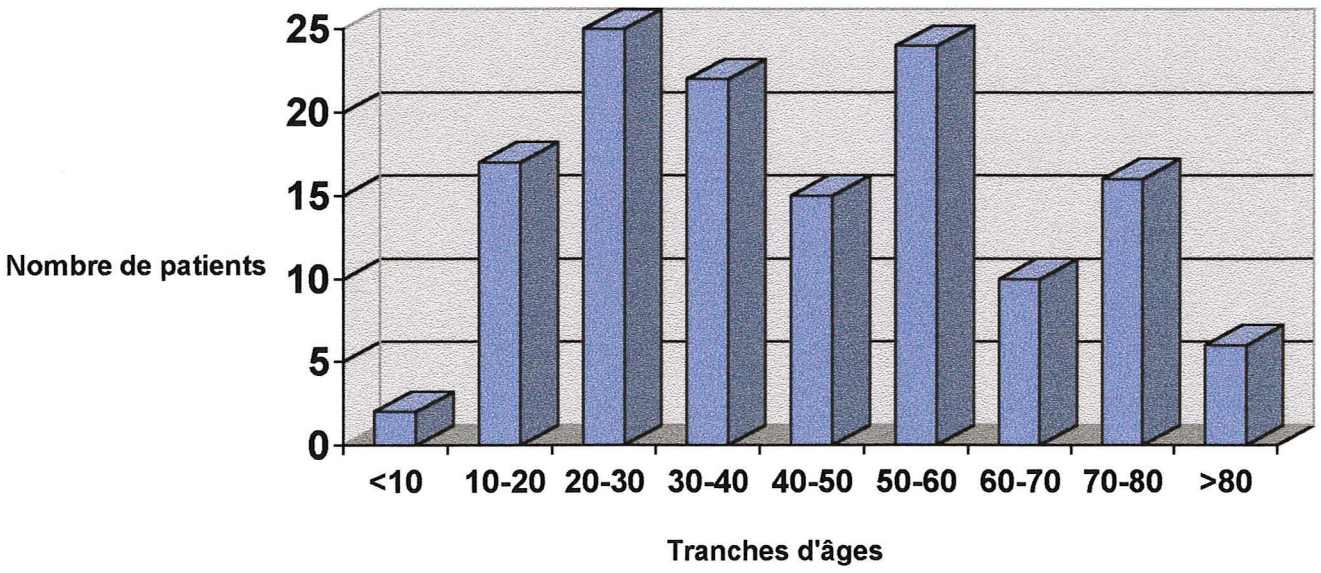
Cette étude fut intéressante à présenter, car elle complète le questionnaire que nous avons mis en place. Nous avons ainsi les deux points de vues, c'est à dire le ressenti des patients mais également celui du personnel soignant.

5.3 Questionnaire

5.3.1 Description de la population concernée par l'enquête :

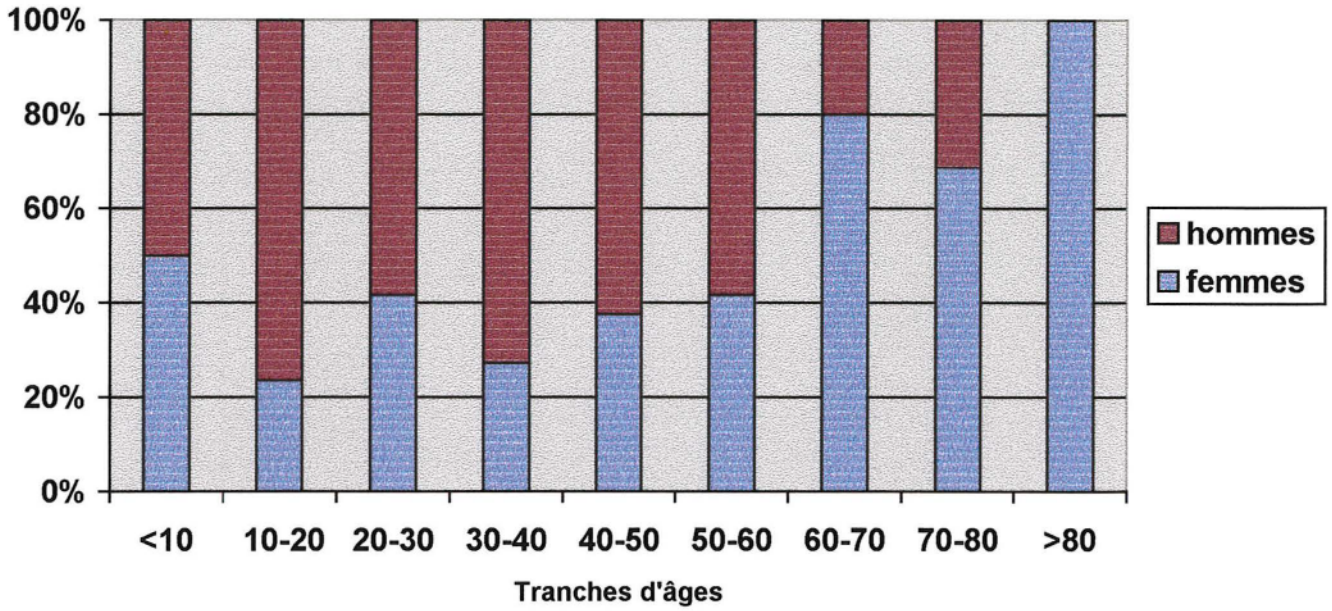
Graphique 1, 2 :





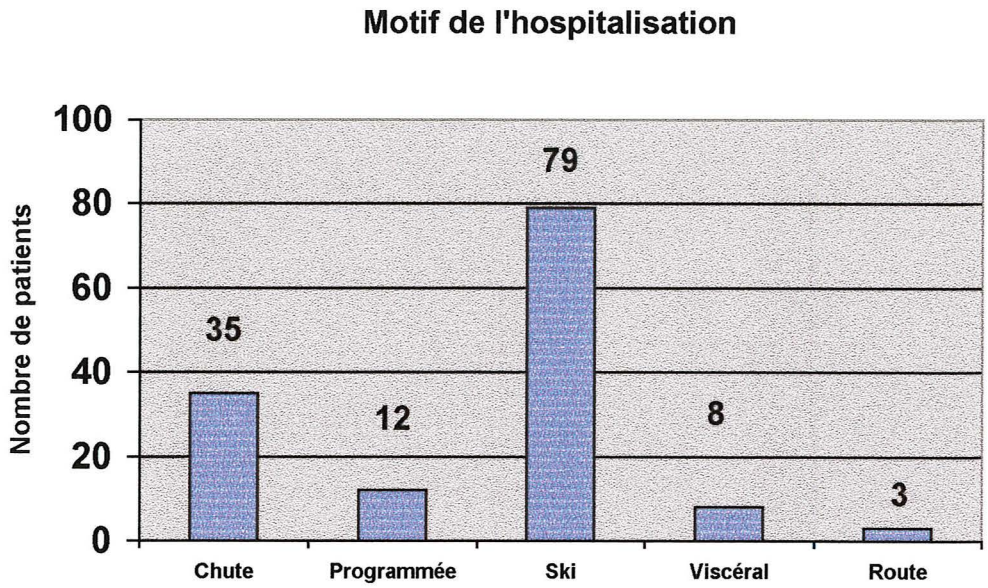
Le nombre global de questionnaires exploités est de 137. Il concerne 62 femmes, c'est à dire 45% des personnes interrogées. Ils touchent des patients compris entre 5 ans et 82 ans. Nous pouvons facilement observer la répartition en tranche d'âge par le graphique 2 avec les plus grandes portions pour les 20-40 et les 50-60 ans.

Graphique 3 :



Ce graphique, nous montre l'augmentation de la proportion de femmes dans les tranches d'âges croissantes. Les six personnes de plus de 80 ans sont des femmes. Jusqu'à un certain âge les hommes sont plus nombreux dans les services de chirurgie. Ceux-ci prennent plus de risques sur les pistes de skis et dans les activités de la vie quotidienne. Puis, à partir de 50-60 ans, nous retrouvons des personnes hospitalisées à la suite de chutes. Il s'agit de fractures diverses, le plus souvent dues à une perte de l'équilibre et à la fragilité des os, avec une forte proportion de femmes.

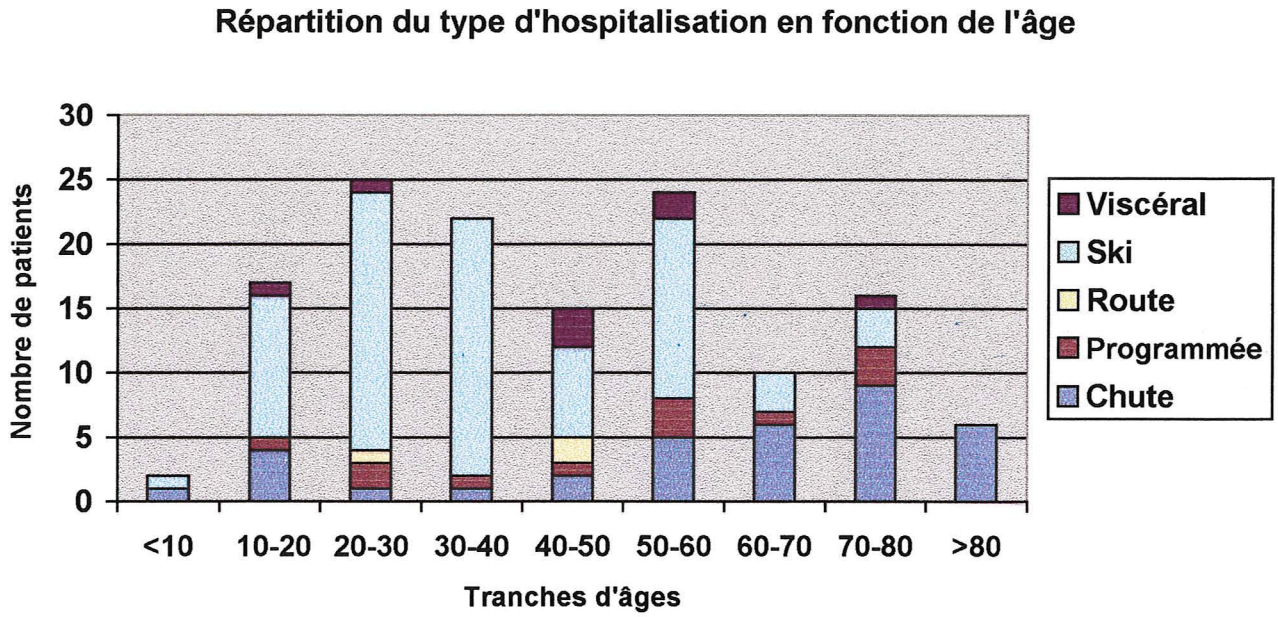
Graphique 4 :



Le 4ième graphique nous donne les motifs d'hospitalisation. 58% des personnes interrogées ont été hospitalisées à la suite d'un accident de ski et 26% à la suite d'une chute en dehors du ski. Nous pouvons préciser que les questionnaires ont été remplis pour la grande majorité entre le 06/01/1999 et le 09/02/1999. Seuls 12 questionnaires ont été faits pendant la période estivale et ne concernent pas du tout le ski. Ces pourcentages sont bien représentatifs de l'influence de l'économie touristique sur l'activité de l'hôpital.

La catégorie «programmée » comprend les cataractes et les retraits de clous ou de plaques d'accidents plus anciens.

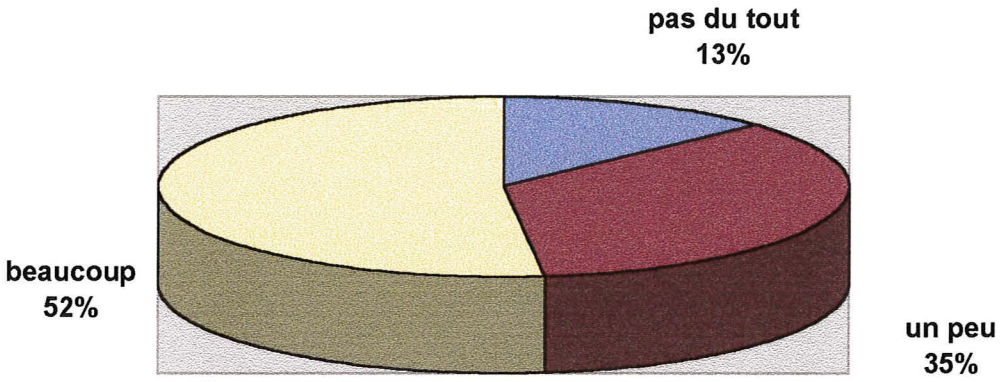
Graphique 5 :



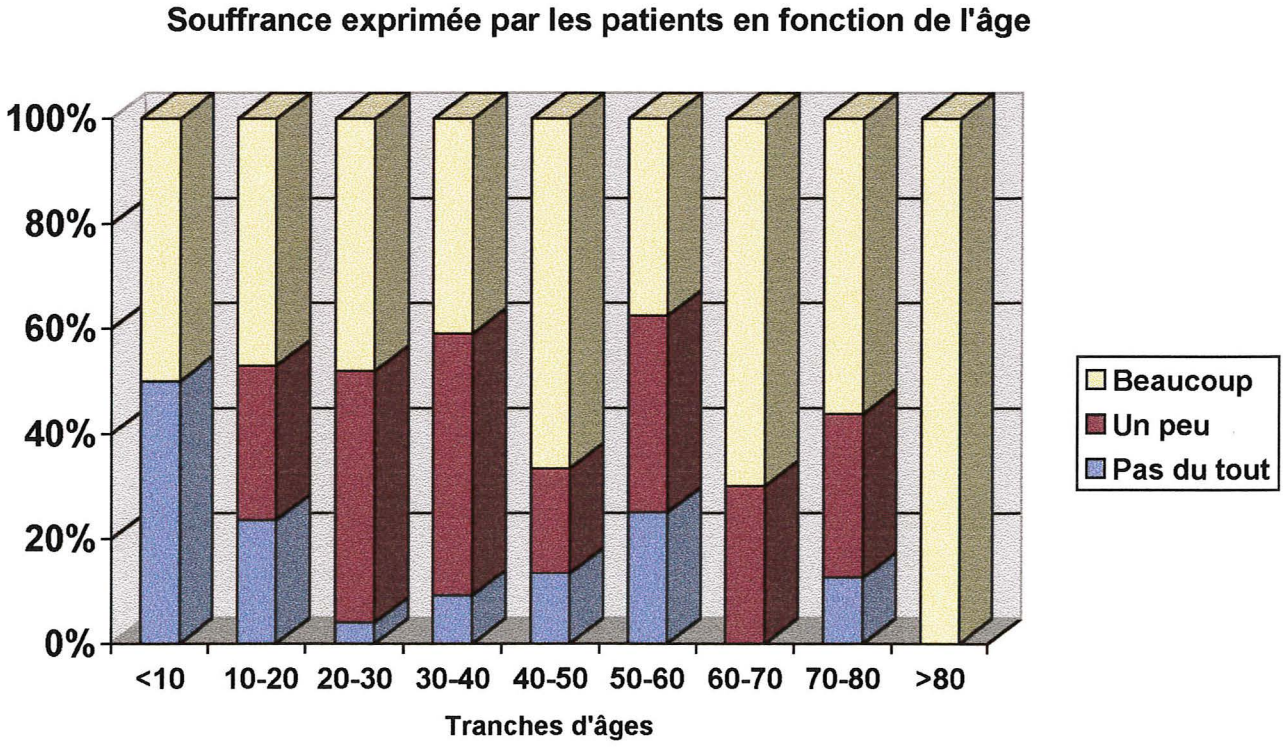
Le graphique 5 représente les motifs d'hospitalisation en fonction de l'âge. Entre 10 et 60 ans, on retrouve une forte proportion de skieurs avec une nette augmentation des chutes à partir de 50 ans.

5.3.2 Question 1 : Globalement, avez-vous souffert pas du tout, un peu, beaucoup ?

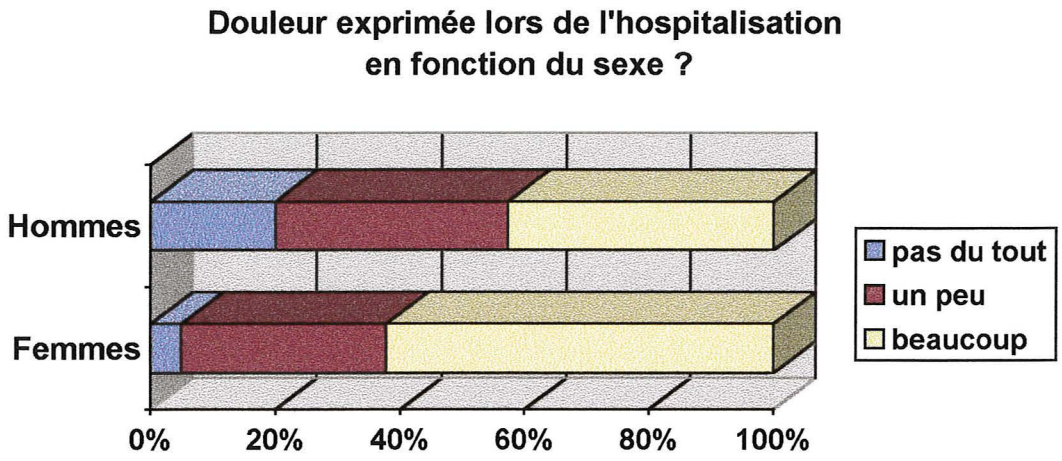
Graphique 6 :



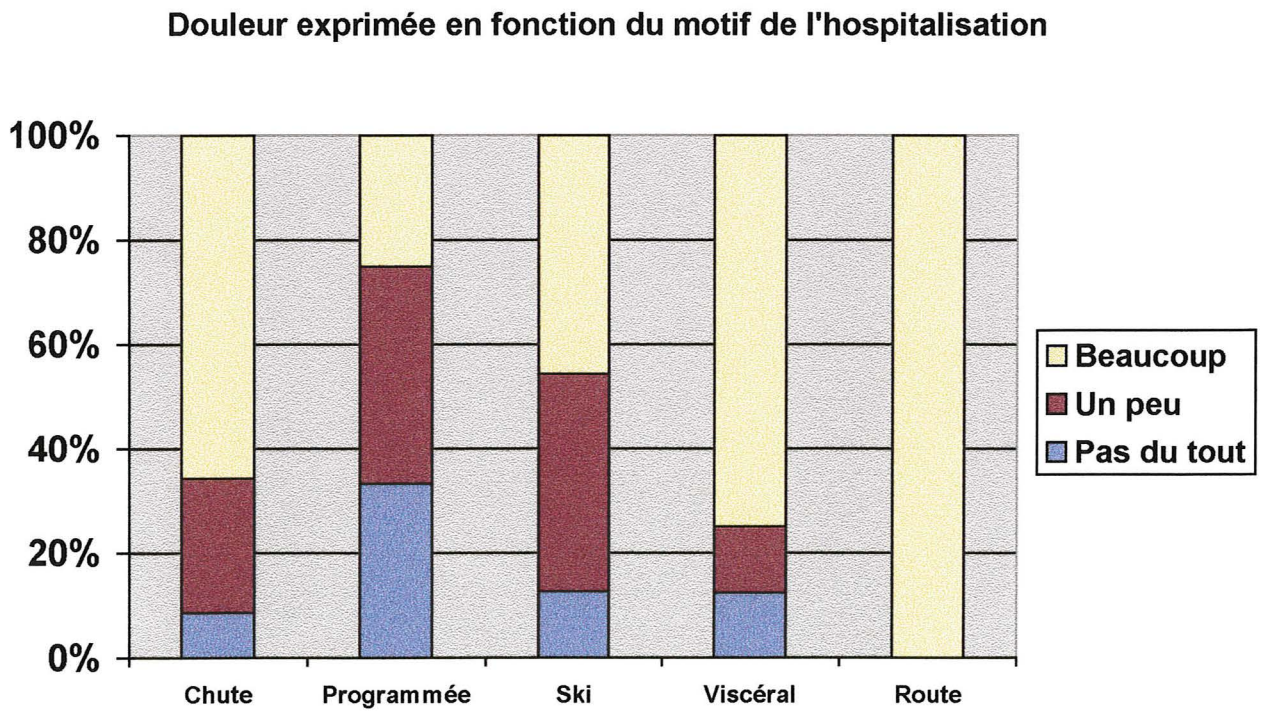
Graphique 7 :



Graphique 8 :



Graphique 9 :



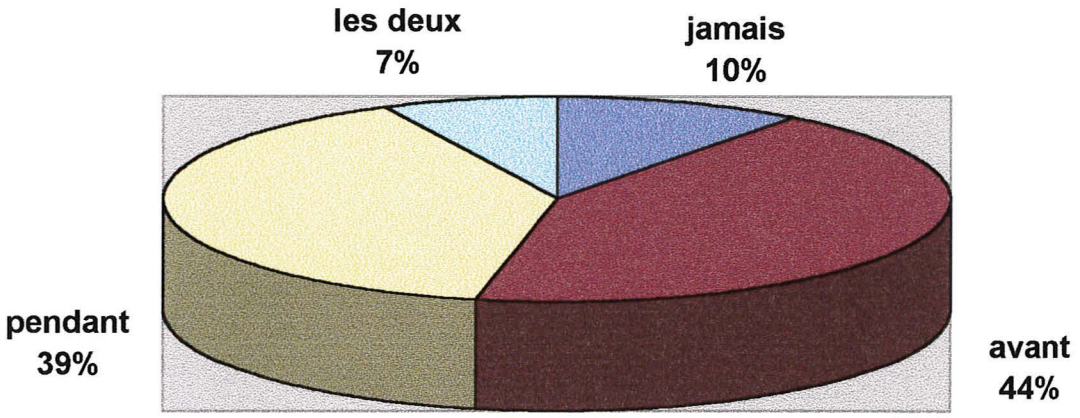
Question 1 : Globalement avez-vous souffert, pas du tout, un peu, beaucoup ?

52 % des personnes interrogées disent avoir globalement beaucoup souffert depuis leur accident, et seulement 13% affirment ne pas avoir eu mal. Ces résultats ne portent pas atteinte à l'hôpital puisqu'ils englobent le ressenti avant l'arrivée dans l'établissement.
On constate à travers le 7ième graphique, que les personnes âgées ressentent une douleur plus importante alors que les résultats des premières tranches d'âges sont moins significatifs.
62% des femmes interrogées disent avoir ressenti une douleur globale importante contre 43% des hommes interrogés. Lors de la mise en place du questionnaire, il était évident que les femmes avait plus de facilité à exprimer ce qu'elles ressentaient. Il est difficile de faire la part entre la douleur réelle et la douleur exprimée. La douleur est propre à chacun. Les femmes ont-elles physiologiquement plus mal ? Ou expriment-elles différemment ce qu'elles ressentent ?

Dans le graphique 9, il est logique de retrouver le plus fort pourcentage de douleur globale nulle dans la catégorie des programmés. Les hospitalisés pour cataracte ne souffrent jamais. Les retraits de clous ou de plaques donnent des douleurs modérées. Les douleurs importantes ont été notées pour une opération au genou, une prothèse de hanche totale. Les plus forts pourcentages de fortes douleurs ont été ressenties après les accidents de la route (concernant deux motards et un automobiliste), pour les crises de colites néphrétiques et appendicites et en troisième position à la suite d'une chute.

5.3.3 Question 2 : Quand avez-vous ressenti la douleur maximale ? Avant ou pendant l'hospitalisation, ou lors des deux, ou jamais ?

Graphique 10 :



Pour 44% des personnes interrogées, la douleur maximale a été ressentie avant l'hospitalisation. Le plus souvent, il s'agissait de la douleur ressentie à la chute, mais le transport a été à plusieurs reprises mentionné. Il est également apparu un problème important pour les personnes âgées, qui lors d'une chute, attendent plusieurs heures voire même plusieurs jours par terre chez elles, avant de recevoir de l'aide.

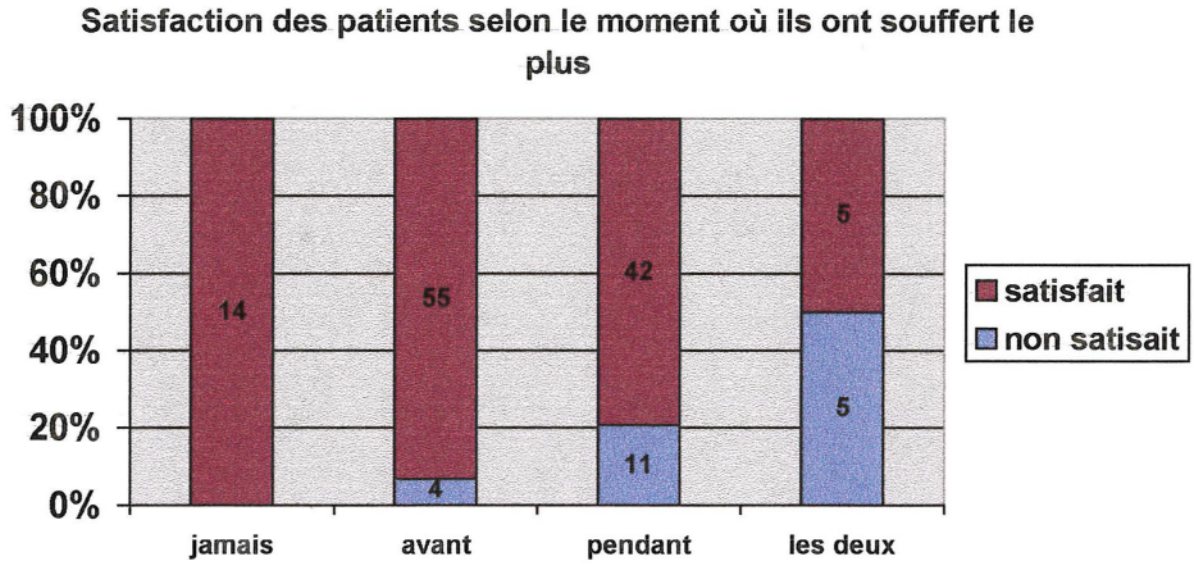
39% des personnes interrogées ont ressenti la douleur maximale pendant l'hospitalisation. Ce chiffre semble important si l'on considère que la douleur doit être prévenue avant son apparition. Plusieurs plaintes concernaient plus particulièrement les urgences, et les manipulations.

10% des sujets n'ont jamais eu mal. Il s'agit le plus souvent d'hommes et concerne des traumatismes divers, jambes cassées, doigt, traumatisme crânien, cataracte...

On retrouve tout de même 7% de patients qui disent avoir toujours ressenti une douleur importante et n'avoir jamais eu d'apaisement.

Graphique 11 :

Les valeurs indiquées sur le graphique correspondent au nombre de patients.

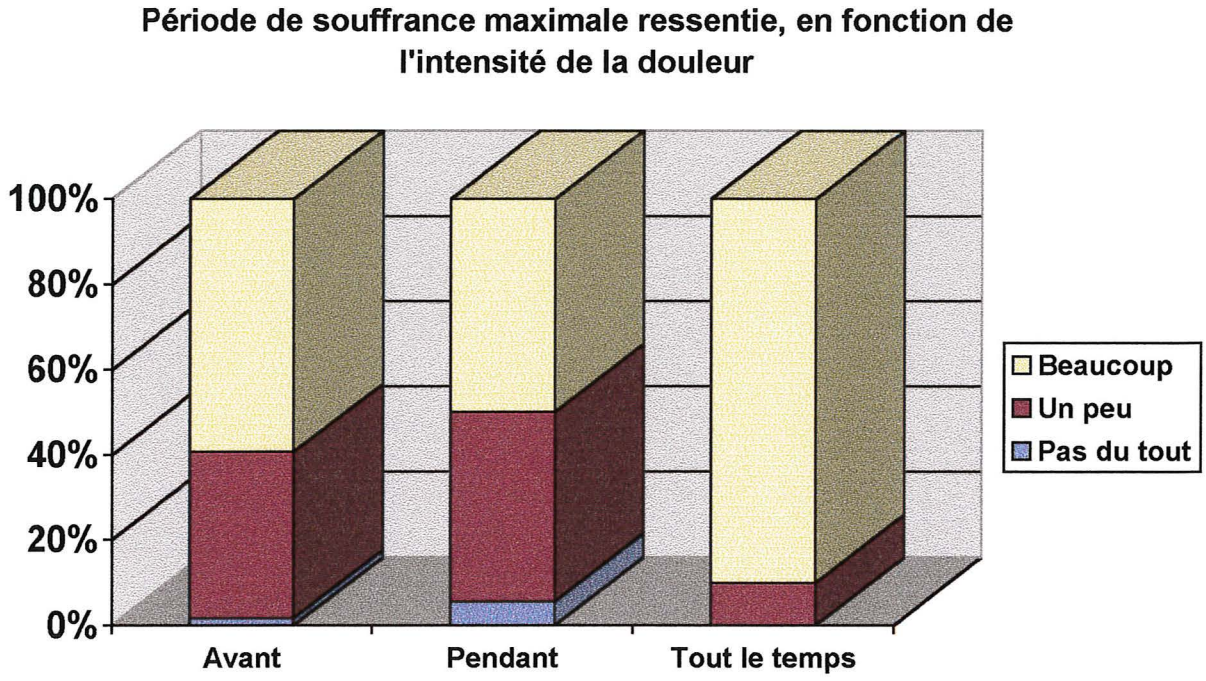


Cet histogramme est tout à fait représentatif, avec une insatisfaction croissante entre les personnes qui n'ont jamais eu mal et celles qui ont toujours souffert.

Les patients qui n'ont jamais eu mal sont bien évidemment satisfaits de la prise en charge de la douleur. 7% des personnes qui ont ressenti leur douleur maximale avant leur arrivée à l'hôpital sont insatisfaits du traitement antalgique qu'ils ont reçu. Parmi les 53 personnes ayant ressenti leur douleur maximale à l'hôpital, 21 % disent être insatisfaits de la prise en charge de la douleur.

Le résultat le plus marquant est donné par les 10 patients qui n'ont jamais eu de soulagement. 50% se disent tout de même satisfaits de la prise en charge de la douleur. Il existe toujours d'une part une hésitation à critiquer, mais aussi un manque d'informations sur les moyens actuels dans la lutte anti-douleur. La réelle volonté d'améliorer les qualités de soins est peut-être encore trop récente. Certains patients restent convaincus qu'il est normal de souffrir. D'autres avoueront ne pas vouloir appeler le personnel soignant. Ils ne veulent pas déranger ou ils ne veulent pas recevoir de médicaments.

Graphique 12 :

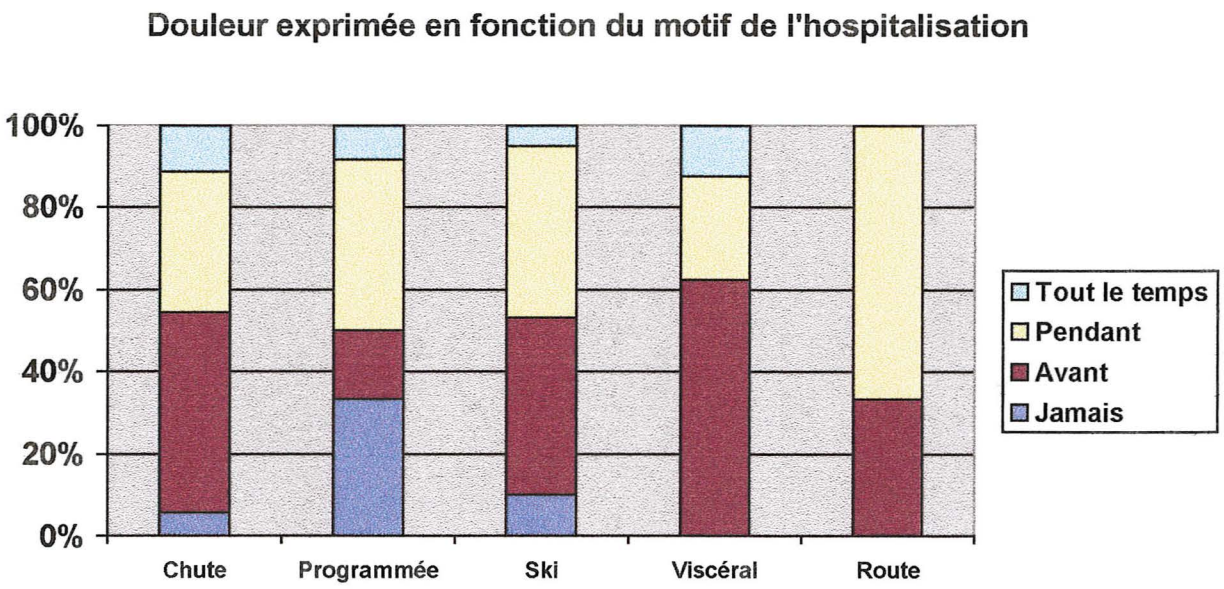


Cette figure analyse l'intensité globale de la douleur ressentie depuis l'accident par rapport à la période de douleur maximale.

90% des patients qui n'ont jamais perçu de soulagement ont affirmé avoir eu «beaucoup » mal. Il est inquiétant de savoir que 7% des sujets hospitalisés en chirurgie disent ressentir une douleur importante sans amélioration.

Nous pouvons d'autre part comparer les catégories de pics maximaux de douleur survenue avant et pendant l'hospitalisation. La part de douleur importante avant l'hospitalisation (59%) est supérieure à celle pendant l'hospitalisation (50%). Après leur arrivée à l'hôpital, les blessés sont pris en charge mais l'on aurait pu s'attendre à une différence plus nette.

Graphique 13 :



Ce graphique nous donne la période de douleur maximale par rapport au motif d'hospitalisation.

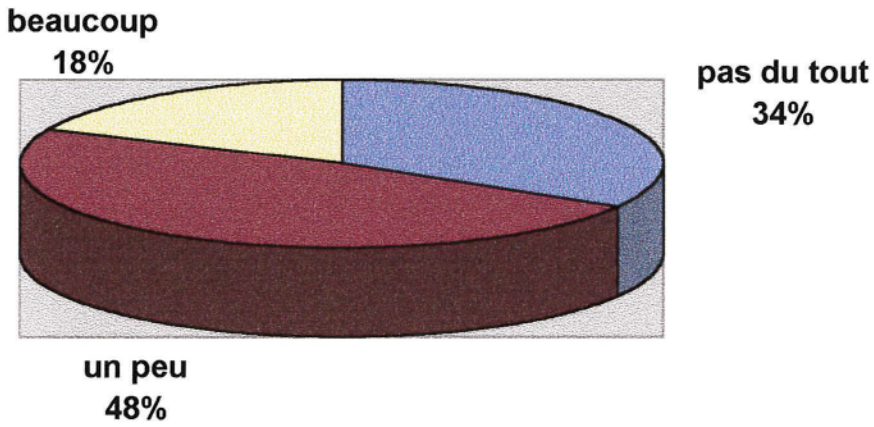
On remarque des résultats comparables entre les chutes et les accidents de skis. Les traumatismes qui en découlent sont tout à fait similaires avec des fractures diverses.

Dans la catégorie viscérale, le pic d'intensité maximale est observé dans 62.5% des cas avant l'hospitalisation. Les personnes hospitalisées pour une crise d'appendicite ou de colite néphrétique arrivent aux urgences lorsqu'ils ne supportent plus leur douleur.

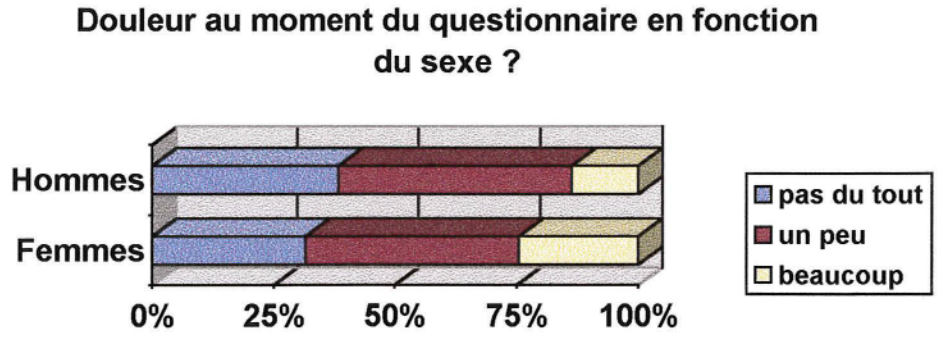
Au contraire, les programmés arrivent sans avoir mal et ressentent de la douleur après l'opération en ce qui concerne par exemple les retraits de broche. Dans 33% des cas, ils n'ont même jamais eu mal. Dans le cas des hospitalisations programmées, les douleurs ressenties seront d'intensité modérée.

5.3.4 Question 3 : Aujourd'hui, souffrez-vous pas du tout, un peu ou beaucoup ?

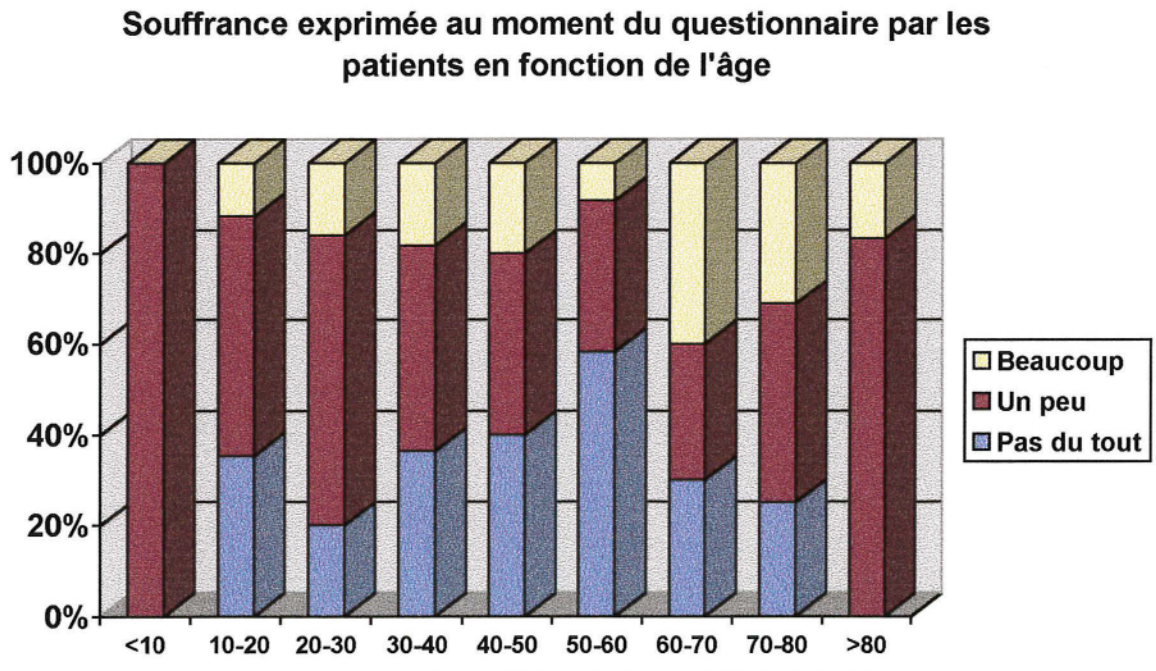
Graphique 14 :



Graphique 15 :



Graphique 16 :



Question 3 : Aujourd'hui souffrez-vous pas du tout, un peu ou beaucoup ?

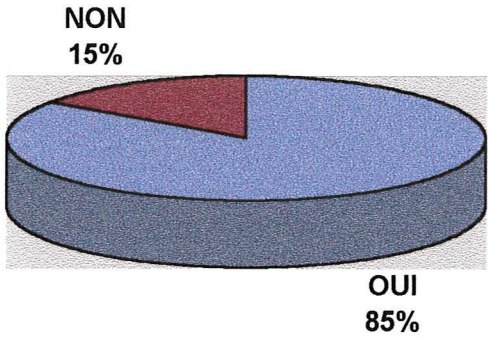
Il était intéressant de poser cette question, pour voir l'état d'esprit du patient au moment du questionnaire. Ainsi, il est possible de se rendre compte de l'influence de ce dernier sur les réponses.
Nous avons pu également comparer l'état du patient le jour de notre passage (graphique 14) par rapport à l'intensité de la douleur globale perçue (graphique 6). 52% des personnes interrogées disent avoir globalement beaucoup souffert. Alors que 18% affirment beaucoup souffrir le jour du questionnaire. Parallèlement on passe de 13% de souffrance globale nulle à 34% «aujourd'hui ». Il existe donc bien une prise en charge de la douleur. Mais, parmi ces résultats, une part appartient à l'amélioration de l'état du patient tout au long de son séjour. Il est difficile de se rendre compte de la réelle volonté de prise en charge de la douleur par le personnel soignant.

Comme pour le graphique 8, le graphique 15 nous confirme que les femmes souffrent plus que les hommes. 25% des femmes disent encore avoir beaucoup mal contre 14% des hommes. Si l'on compare les deux graphiques 8 et 15, on note une nette amélioration. 43% des hommes répondent avoir ressenti une douleur globale importante contre 14% le jour du questionnaire. Pour les femmes, on passe de 62% à 25%. On remarque également une nette augmentation des réponses «pas du tout ».

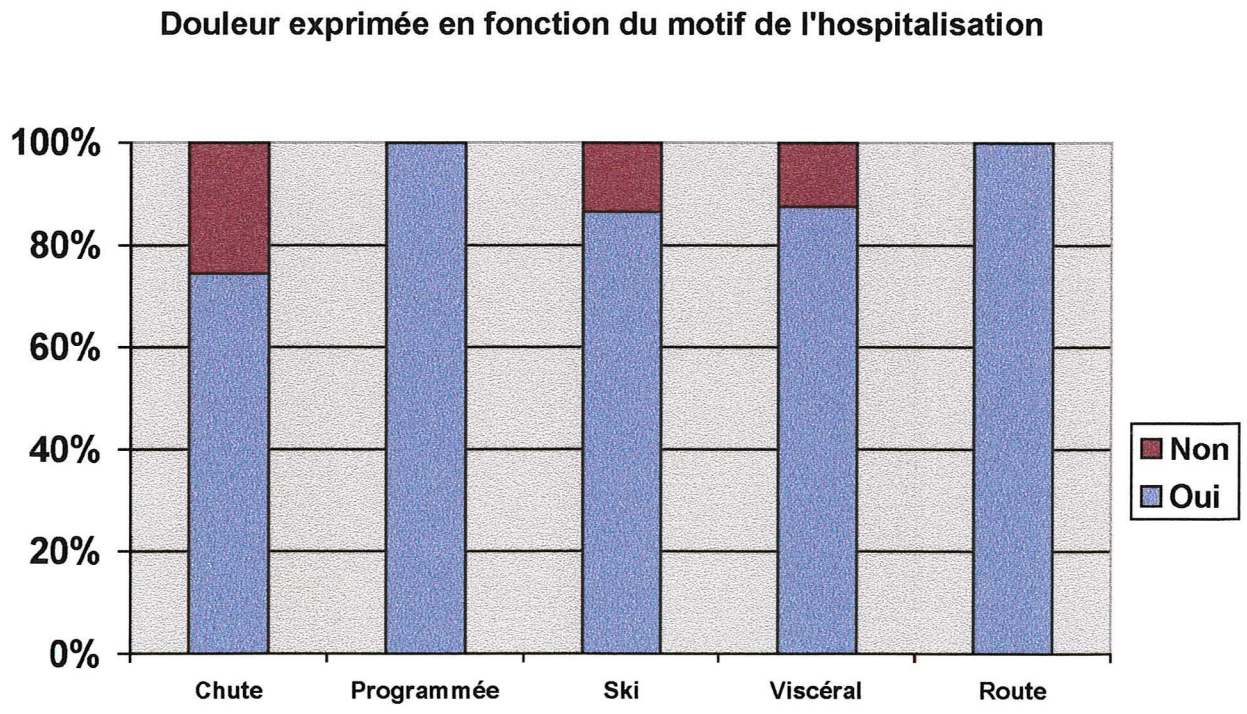
Le graphique 16 ne montre pas de différence significative de la douleur «aujourd'hui » par rapport aux tranches d'âges. On peut tout de même observer une similarité entre le graphique 7 et le 16 avec une diminution d'intensité de la douleur.

5.3.5 Question 4 : «Etes-vous satisfait du traitement de la douleur ? » Oui ou non ?

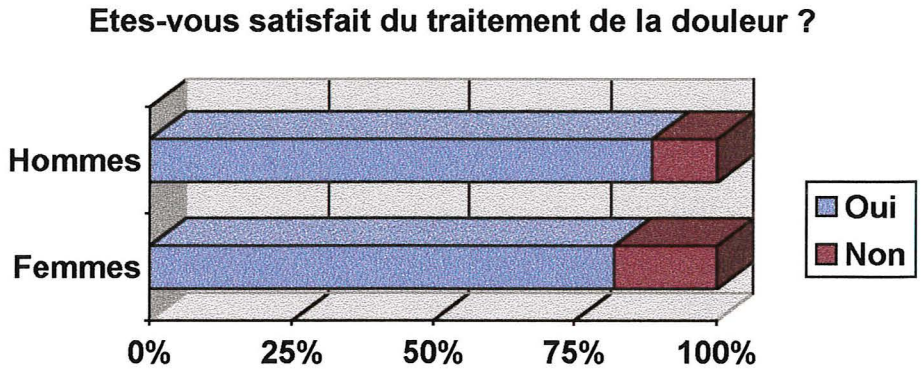
Graphique 17 :



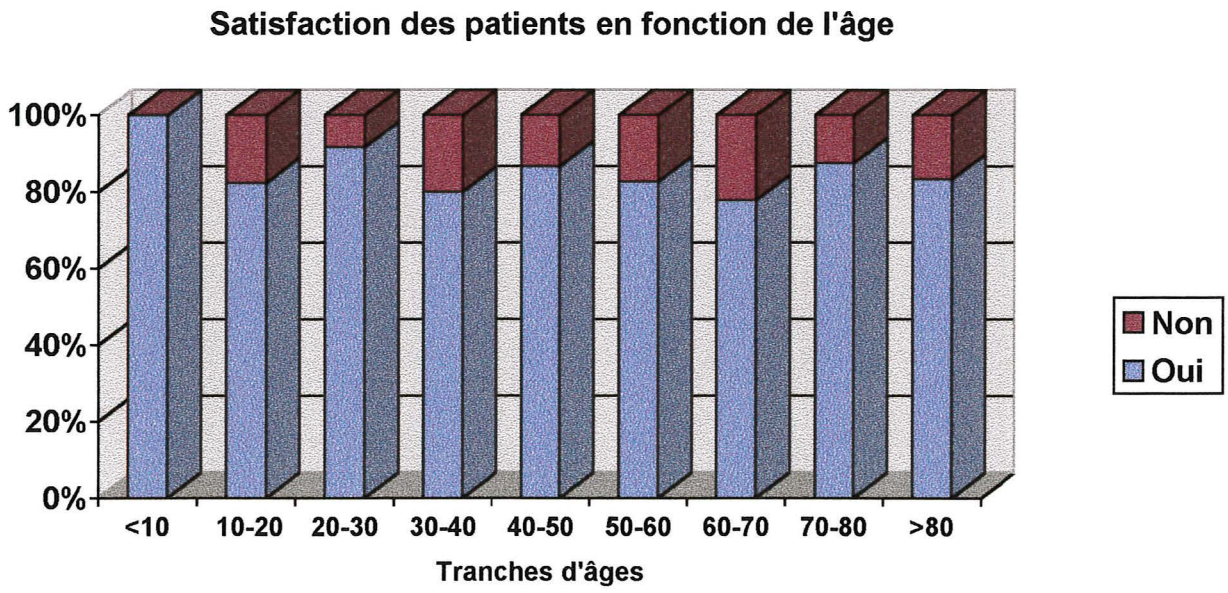
Graphique 18



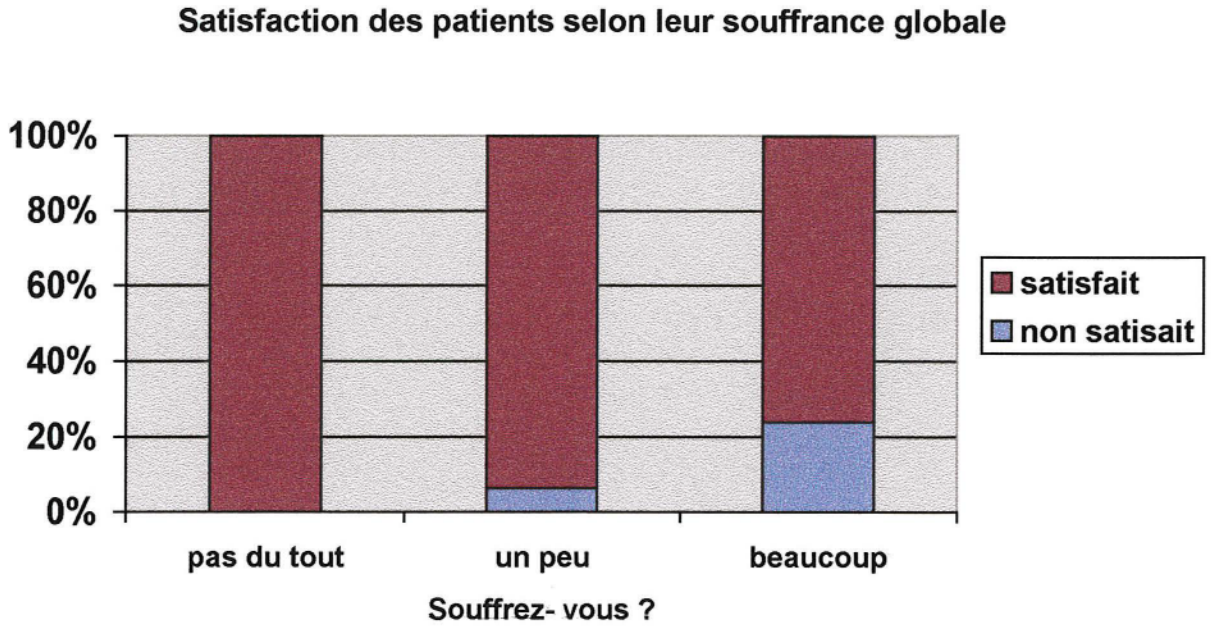
Graphique 19 :



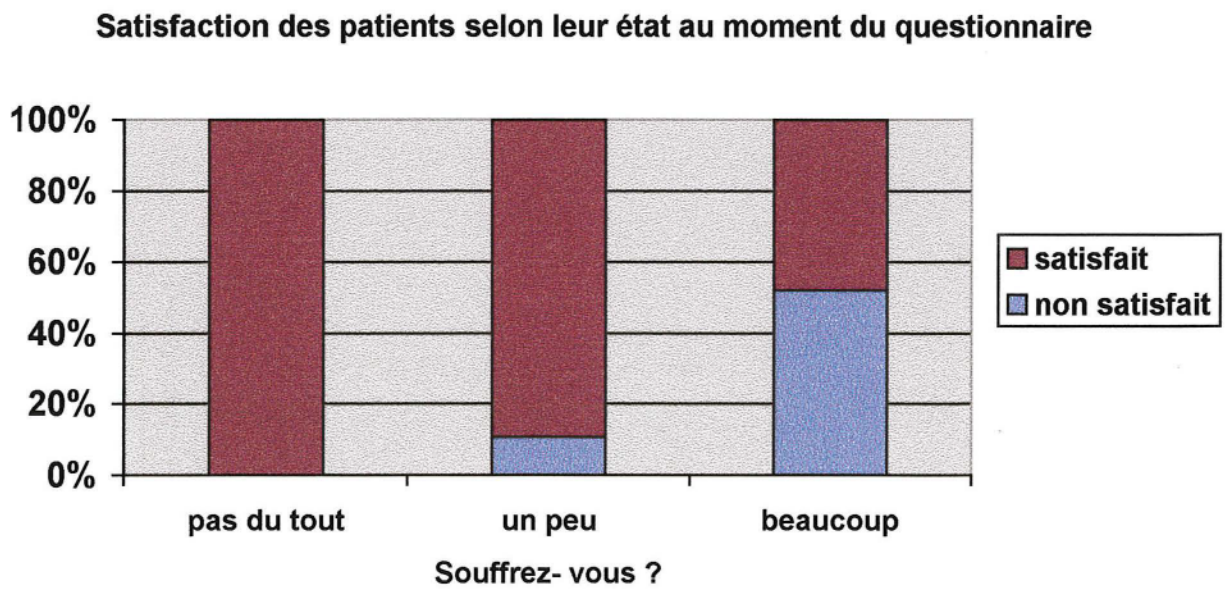
Graphique 20 :



Graphique 21 :



Graphique 22 :



Question 4 : Etes-vous satisfait du traitement de la douleur ? Oui ou non ?

Cette question est une des plus intéressantes à analyser. De la satisfaction des patients découle de nombreux points importants : pour le personnel soignant, une meilleure ambiance de travail, pour l'établissement hospitalier, une bonne réputation.

Le graphique 17 nous montre que 85% des patients interrogés sont satisfaits de la prise en charge de la douleur à l'hôpital de Moûtiers. Malgré le fort pourcentage de personnes ayant beaucoup souffert, seuls 15% affirment être insatisfaits.
Il existe toujours une réticence à critiquer. Nous pouvions observer un temps de réflexion, une hésitation. Certaines personnes ne savaient pas quoi répondre par manque d'informations sur les moyens actuels et par manque de comparaison par rapport aux autres établissements hospitaliers.
Le graphique 19 nous montre que les femmes sont plus souvent insatisfaites, mais ceci correspond également à une douleur plus importante.
Le graphique 20 ne permet pas de conclure sur un rapport direct entre les tranches d'âge et la satisfaction. L'âge et donc les différences de mentalité n'ont pas d'influence sur leur opinion.

Les graphiques 18, 21 et 22 sont très parlants. Les plus fortes proportions d'insatisfaction sont obtenues pour les pourcentages élevés de douleur importante.
Sur le graphique 18, les tracés d'insatisfaction sont superposables aux tracés de fortes douleurs du graphique 9, à l'exception des accidents de la route.
La comparaison du graphique 21 avec le 22 nous montre bien l'influence de l'état du patient au jour du questionnaire sur sa satisfaction. Même si 52% des patients affirment avoir beaucoup souffert globalement, seul 24% sont insatisfaits. Alors que «aujourd'huii » sur les 18% qui souffrent toujours beaucoup, 52% sont mécontents. La douleur aiguë est donc un phénomène éphémère qui est vite oublié. On prend souvent l'exemple des naissances. Malgré les souffrances de l'accouchement, les femmes ont le plus souvent plusieurs enfants et oublient facilement les mauvais moments.

5.3.6 Conclusion générale du questionnaire :

Ce questionnaire nous a permis de voir l'importance de la douleur au sein des services de chirurgie. Malgré une réelle volonté du personnel soignant d'améliorer la prise en charge de la douleur, il persiste encore de nos jours un pourcentage élevé de forte douleur. La lutte doit être renforcée et passera avant tout par une motivation encore croissante des acteurs.
Les patients pour leur part montrent parfois des réticences à dire leur douleur. Ils ne veulent pas déranger ou ne veulent pas de médicaments. Ils gardent des à priori sur les traitements anti-douleur tel que la dépendance aux morphiniques, et des restes des anciennes mentalités tel que «souffrir endurci ».
Il faut donc mieux les informer. Les campagnes médiatiques qui passent régulièrement ont déjà donné leur fruit, mais il reste à faire.

Le taux de satisfaction des patients est tout à fait positif pour l'établissement de Moûtiers et motivant pour le personnel soignant. Mais, il ne faut jamais perdre l'objectif 100% de satisfaits.

Les remarques les plus frappantes sont données sur le manque de personnel. Certains malades se plaignent d'un manque de contact et de dialogue avec les médecins. Des insatisfactions sur le service des urgences ont également été notées, avec des souffrances importantes non traitées et des douleurs aux manipulations. Ces plaintes doivent certainement concorder avec les débordements en périodes de fortes activités. Des solutions doivent être envisagées à ce niveau. La prise en charge doit être faite dès l'arrivée à l'hôpital.

Le bien être du patient et donc sa satisfaction passe par un tout : la bonne ambiance, le dialogue, la lutte anti-douleur, et même par de bons repas. Là aussi, beaucoup reste à faire.

6 Conclusion

THESE SOUTENUE PAR : Laurence MOUGEL et Nelly PASTRE

TITRE : Prise en charge de la douleur : cas particulier de l'hôpital de Moutiers (Savoie).

CONCLUSION :

La physiopathologie de la douleur semble maintenant connue. Il reste cependant quelques points à préciser, notamment en ce qui concerne l'implication du cortex, le rôle des morphiniques endogènes et celui de certains neuropeptides.

Dans le domaine des antalgiques, la recherche s'oriente sur le plan chimique vers des salicylés et des AINS plus sélectifs, possédant moins d'effets indésirables. Pour les morphiniques, la galénique propose des formes à libération prolongée pour diminuer le nombre de prises et ainsi faciliter l'observance des traitements. L'éventail de molécules est large mais l'antalgique idéal n'existe encore pas, donc de nouvelles techniques et voies d'administration sont à l'étude.

Le respect des paliers d'antalgiques à franchir lorsque la douleur n'est plus soulagée permet de mieux gérer les prescriptions d'antalgiques.

A ce jour, l'hôpital de Moûtiers dispose de tout le matériel nécessaire pour une bonne prise en charge de la douleur. Le questionnaire a permis de déceler les points forts et les points faibles du fonctionnement actuel. Nous savons désormais sur quels problèmes porter nos efforts.

Le service des urgences doit pouvoir faire face aux débordements d'activité liés aux saisons.

La prise en charge de la douleur doit se faire dès l'arrivée à l'hôpital. Le manque de personnel est un problème permanent, et ce, dans tous les services.

La communication doit également être mise en avant. Le manque de temps consacré au patient est souvent mal ressenti. Comme nous l'avons vu précédemment, le bien être du malade est fondé sur un tout. Le patient vivra d'autant plus mal sa douleur, s'il ne peut l'exprimer librement. Ce malaise aura des répercutions sur son moral, et l'on verra un allongement du temps de séjour.

Avec la collaboration des laboratoires UPSA, nous avons pu mettre à la disposition des services tous les outils nécessaires pour la lutte anti-douleur. Des passeports sont désormais distribués dès l'arrivé du patient. Dans ce petit livret, il trouvera des renseignements concernants la douleur : comment agir, ce qu'il faut faire et ne pas faire, ainsi que les précautions à prendre contre la douleur.

De nombreuses réglettes sont mises à la disposition du personnel soignant, ainsi que les fiches établies ensembles (annexe 34).

L'évaluation basée sur l'utilisation de PCA montre le soulagement rapide et durable apporté par cette méthode, mais aussi la satisfaction des patients.
Lorsqu'on installe une PCA, l'intensité de la douleur est systématiquement évaluée à l'aide des réglettes, au même titre que la conscience, la tension artérielle, la fréquence cardiaque et respiratoire.

En ce qui concerne la rédaction de protocoles, il existe à ce jour un protocole d'analgésie préopératoire et postopératoire dans le domaine de la traumatologie (annexe 35). Il fut rédigé en avril 1998. Il laisse à l'infirmière une souplesse d'action pour la morphine qui ne sera administrée que si le besoin se fait sentir. En règle générale, il s'avère que la quasi-totalité des patients ressentant une forte douleur postopératoire, bénéficie de ce traitement.
Les infirmières demandent désormais des protocoles pour d'autres domaines d'activités, par exemple en chirurgie ophtalmique.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le 27 septembre 1999

LE DOYEN

P. DEMENGE

FACULTÉ DE PHARMACIE - UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER - GRENOBLE 1 - FACULTÉ DE PHARMACIE

LE PRESIDENT DE THESE

P.DEMENGE

FACULTÉ DE PHARMACIE - UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER - GRENOBLE 1 - FACULTÉ DE PHARMACIE

7 Bibliographie

1. Anonyme : Décret n°99-486 du 11 juin 1999 relatif aux spécialités génériques et au droit de substitution du pharmacien et modifiant le code de santé publique et le code de la sécurité sociale. *Journal officiel de la République Française du 12 Juin 1999* : 8583-8618.
2. Anonyme : Dictionnaire LAROUSSE en 5 volumes, 1984 (4) : 2404.
3. Anonyme : Indications antalgiques de certains antiépileptiques. *La revue Prescrire*, 1999, **19** : 217-218.
4. Anonyme : Vaincre la douleur : votre arsenal. *Pharmacie rurale*, 1998, 49 : 24-29.
5. BEAVER W.T., Mild analgesics : a review of their clinical pharmacology (Part II). *Am. J. Med. Sciences*. 1966 ; 251 : 576-599.
6. BERGEGO C., DEMARIA C., GROB R., QUEINNEC J.Y., ROBAIN G., ROBY-BRAMI A. : La douleur, *in* : GODEAU P., PIETTE J.C., HERSON S.,eds. *Traité de médecine*. Editions Médecine-Sciences-Flammarion, Paris, 1992 : 2884-2895.
7. BESSON J.M., GUILBAUD G., ABDELMOUMENE M., CHAOUCH A. Physiologie de la nociception. *J. Physiol.* 1982, **78**, 7-107.
8. BONNET F., VESINET C. : Propriétés analgésiques des agonistes alpha 2 adrénergiques, *in* : BRASSEUR L., CHAUVIN M., GUILBAUD G., eds. *DOULEURS*. Editions MALOINE, Paris, 1997 : 167-173.
9. BOUREAU F. : Douleur : pourquoi et comment évaluer son intensité. *La revue du praticien médecine générale*, 1998, **12** : 15.20.
10. BOUVENOT G. : Evaluation de la douleur : les méthodes, *in* : QUENEAU P., OSTERMAN G., eds. *Le médecin, le patient et sa douleur*. Editions MASSON, Paris, 1994 : 53-59.
11. BRILLOUET S., FRADET E. : Les antalgiques de palier I : le paracétamol, l'ibuprofène et l'aspirine. *Actualités pharmaceutiques*, 1999, 373 : 35-48.
12. BRUNE K. : Antipyrétiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens, *in* : BRASSEUR L., CHAUVIN M., GUILBAUD G., eds. *DOULEURS*. Editions MALOINE, Paris, 1997 : 123-133.
13. CESSELIN F. : Endomorphines, récepteurs des opioïdes et nociception, *in* : BRASSEUR L., CHAUVIN M., GUILBAUD G., eds. *DOULEURS*. Editions MALOINE, Paris, 1997 : 65-76.
14. CHAUVIN M. : Pharmacologie des morphiniques et antagonistes de la morphine, *in* : BRASSEUR L., CHAUVIN M., GUILBAUD G., eds. *DOULEURS*. Editions MALOINE, Paris, 1997 : 135-150

15. COLLIN E. : Tolérance aux effets analgésiques de la morphine vis-à-vis des douleurs chroniques. Mythe ou réalité ?, *in* : BRASSEUR L., CHAUVIN M., GUILBAUD G., eds. *DOULEURS.* Editions MALOINE, Paris, 1997 : 175-182.
16. COUTURIER M. *La douleur. Place des antalgiques.* Editions de l'interligne, 1992.
17. DE CASTRO J., ANDRIEU S., BOOGAERTS J. : Buprénorphine, 6th European Congress of Anesthesiology. Londres 1982.
18. DERRIER M., MERCATELLO : Place des anti-inflammatoires non stéroïdiens en période périopératoire. Intérêt et limites. *Ann. Fr. Anesth. Réanim.*, 1997 : **16** : 498-520.
19. DICKENSON A.H. : Mécanisme et site d'action des opioïdes, *in* : BRASSEUR L., CHAUVIN M., GUILBAUD G., eds. *DOULEURS.* Editions MALOINE, Paris, 1997 : 199-206.
20. DICKENSON A.H., CHAPMAN V. : Neurotransmetteurs et neuromodulateurs de la douleur au niveau spinal, *in* : BRASSEUR L., CHAUVIN M., GUILBAUD G., eds. *DOULEURS.* Editions MALOINE, Paris, 1997 : 40-45.
21. DOROSZ P. : *Guide pratique des médicaments.* Editions MALOINE, Paris, 1999.
22. EISENACH J.C., GEBHART G.F : Intrathecal Amitriptylline Act as an N-Methyl-D-Asparate Receptor Antagonist in the Presence of Inflammatory Hyperalgesia in Rats. *Anesthesiology*, 1995, **83** : 1046-1054.
23. ESCHALIER A., ARDID D., DUBRAY C. : Pharmacologie des psychotropes, *in* : BRASSEUR L., CHAUVIN M., GUILBAUD G., eds. *DOULEURS.* Editions MALOINE, Paris, 1997 : 151-156.
24. FIELDS H.L., MARTIN J.B. : La douleur physiopathologie et prise en charge, *in* : ISSELBACHER K. J., BRAUNWALD E., WILSON J. D., MARTIN J. B., FAUCI A. S., KASPER D. L., eds. *HARRISON MEDECINE INTERNE 13ème Edition.* Editions ARNETTE : 49-54.
25. GOURLAY G.K. : Opioïdes par voie rachidienne dans le traitement de la douleur post-opératoire, *in* : BRASSEUR L., CHAUVIN M., GUILBAUD G., eds. *DOULEURS.* Editions MALOINE, Paris, 1997 : 229-241.
26. GOURLAY G.K. : Utilisation au long cours des morphiniques par voie spinale, *in* : BRASSEUR L., CHAUVIN M., GUILBAUD G., eds. *DOULEURS.* Editions MALOINE, Paris, 1997 : 791-806.

27. GUILBAUD G., BESSON J.M. : Physiologie du circuit de la douleur, *in* : BRASSEUR L., CHAUVIN M., GUILBAUD G., eds. *DOULEURS.* Editions MALOINE, Paris, 1997 : 7-22.
28. JÄNIG W. : Bases physiologiques du rôle du système nerveux sympathique dans le contrôle de la douleur, *in* : BRASSEUR L., CHAUVIN M., GUILBAUD G., eds. *DOULEURS.* Editions MALOINE, Paris, 1997 : 47-59.
29. JESSEL T.M., IVERSEN L.L. : Opiate analgesics inhibit substance P release from rat trigeminal nucleus. *Nature.* 1977, 268 : 549-551.
30. JORIS J. : Les associations thérapeutiques, *in* : BRASSEUR L., CHAUVIN M., GUILBAUD G., eds. *DOULEURS.* Editions MALOINE, Paris, 1997 : 243-251.
31. LEBARS D., VILLANUEVA L., CHITOUR D. : Mécanismes physiologiques de contrôle de la douleur, *in* : BRASSEUR L., CHAUVIN M., GUILBAUD G., eds. *DOULEURS.* Editions MALOINE, Paris, 1997 : 23-37.
32. LEHMANN K.A. : Concepts et indications de l'analgésie contrôlée par le patient ,*in* : BRASSEUR L., CHAUVIN M., GUILBAUD G., eds. *DOULEURS.* Editions MALOINE, Paris, 1997 : 217-227.
33. MARCHAND S. : *Le phénomène de la douleur. Comprendre pour soigner.* Editions MASSON, Paris, 1998.
34. Mc QUAY H.J. : Les nouvelles voies d'administration, *in* : BRASSEUR L., CHAUVIN M., GUILBAUD G., eds. *DOULEURS.* Editions MALOINE, Paris, 1997 : 807-809.
35. PICHARD-LEANDRI E., GAUVAIN-PIQUARD A. : L'enfant et sa douleur. La reconnaître. La traiter, *in* : QUENEAU P., OSTERMAN G., eds. *Le médecin, le patient et sa douleur.* Editions MASSON, Paris, 1994 : 234-248.
36. QUENEAU P., LAURENT B., PERPOINT B. : La douleur, *in* : HILLON P., LE JEUNNE CL., AUBERT P., eds. *THERAPEUTIQUE De la physiologie au traitement.* Editions FRISON-ROCHE, Paris, 1994 : 3-10.
37. RICHARDSON P.H., RICHARDSON I.H. : L'effet placebo, *in* : BRASSEUR L., CHAUVIN M., GUILBAUD G., eds. *DOULEURS.* Editions MALOINE, Paris, 1997 : 183-188.
38. SAWYNOK J., REID A., DOAK G. : Caffeine antinociception in the rat hot-plate and formalin test and locomotor stimulation : involvement of noradrenergic mecanisms. *Pain,* 1995 ; 61 : 203-213.

39. SCHORDERET M. : Physiologie de la douleur, *in Pharmacologie des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques*. Editions FRISON-ROCHE, Paris, 1989 : 524-526.
40. TJOLSEN A., LUND A., HOLE K. : Antinociceptive effect of paracetamol in rats is partly dependant of spinal serotoninergic systems. *Eur. J. Pharmacology*. 1991 ; 193 (2) : 193-201.
41. VIDAL : *Dictionnaire des médicaments*. Editions OVP, Paris, 1998.
42. VIDAL : *Dictionnaire des médicaments*. Editions OVP, Paris, 1999.
43. VIEL E., BRUELLE P., DE LA COUSSAYE J.E., ELEDJAM J.J. : Pharmacologie des anesthésiques locaux, *in* : BRASSEUR L., CHAUVIN M., GUILBAUD G., eds. *DOULEURS*. Editions MALOINE, Paris, 1997 : 157-165.

8 ANNEXES

SOMMAIRE :

Les annexes concernant les fiches produits ont été établies à partir des références 1, 11, 16, 17, 21, 41, 42.

ANNEXE 1 : Charte du patient hospitalisé.
ANNEXE 2 : Schéma de biosynthèse des prostaglandines.
ANNEXE 3 : Mode d'action des différents antalgiques.
ANNEXE 4 : Evaluation de la douleur chez des patients traités par PCA.
ANNEXE 5 : Les salicylés.
ANNEXE 6 : Le diflunisal.
ANNEXE 7 : L'ibuprofène.
ANNEXE 8 : Le kétoprofène.
ANNEXE 9 : Le fénoprofène.
ANNEXE 10 : L'acide méfénamique.
ANNEXE 11 : Le paracétamol.
ANNEXE 12 : La noramidopyrine.
ANNEXE 13 : La floctafénine.
ANNEXE 14 : Vue d'ensemble des actions pharmacologiques des morphiniques.
ANNEXE 15 : La codéine.
ANNEXE 16 : L'hydrocodéine.
ANNEXE 17 : Le dextropropoxyphène.
ANNEXE 18 : Le tramadol.
ANNEXE 19 : La buprénorphine.
ANNEXE 20 : La pentazocine.
ANNEXE 21 : La nalbuphine.
ANNEXE 22 : La morphine.
ANNEXE 23 : La péthidine.
ANNEXE 24 : Le dextromoramide.
ANNEXE 25 : L'oxycodone.
ANNEXE 26 : La poudre d'opium.
ANNEXE 27 : Le néfopam.
ANNEXE 28 : Le questionnaire
ANNEXE 29 : Questionnaire de Mc Gill
ANNEXE 30 : Questionnaire Douleur de St-Antoine
ANNEXE 31 : Echelle douleur enfant Gustave Roussy
ANNEXE 32 : Test d'Amiel-Tison
ANNEXE 33 : Echelle Doloplus
ANNEXE 34 : Fiche d'évaluation de la douleur
ANNEXE 35 : Protocole d'analgésie en traumatologie

ANNEXE 1 : CHARTE DU PATIENT HOSPITALISE : PRINCIPES GENERAUX

Charte du patient hospitalisé annexée à la circulaire ministérielle n°95-22 du 6 mai 1995 relative aux droits des patients hospitalisés.

1. Le service public hospitalier est accessible à tous et en particulier aux personnes les plus démunies. Il est adapté aux personnes handicapées.

2. Les établissements de santé garantissent la qualité des traitements, des soins, de l'accueil. **Ils sont attentifs au soulagement de la douleur**.

3. L'information donnée au patient doit être accessible et loyale. Le patient participe aux choix thérapeutiques qui le concernent.

4. Un acte médical ne peut être pratiqué sans le consentement libre et éclairé du patient.

5. Un consentement spécifique est prévu notamment pour les patients participant à une recherche biomédicale, pour le don et l'utilisation des éléments et produits du corps humain et pour les actes de dépistage.

6. Le patient hospitalisé peut, à tout moment, quitter l'établissement sauf exceptions prévues par la loi, après avoir été informé des risques éventuels qu'il encourt.

7. La personne hospitalisée est traitée avec égards. Ses croyances sont respectées. Son intimité doit être préservée ainsi que sa tranquillité.

8. Le respect de la vie privée est garanti à tout patient hospitalisé ainsi que la confidentialité des informations personnelles, médicales et sociales qui le concernent.

9. Le patient a accès aux informations contenues dans son dossier notamment d'ordre médical par l'intermédiaire d'un praticien qu'il choisit librement.

10. Le patient hospitalisé exprime ses observations sur les soins et l'accueil et dispose du droit de demander réparation des préjudices qu'il estimerait avoir subis.

ANNEXE 2

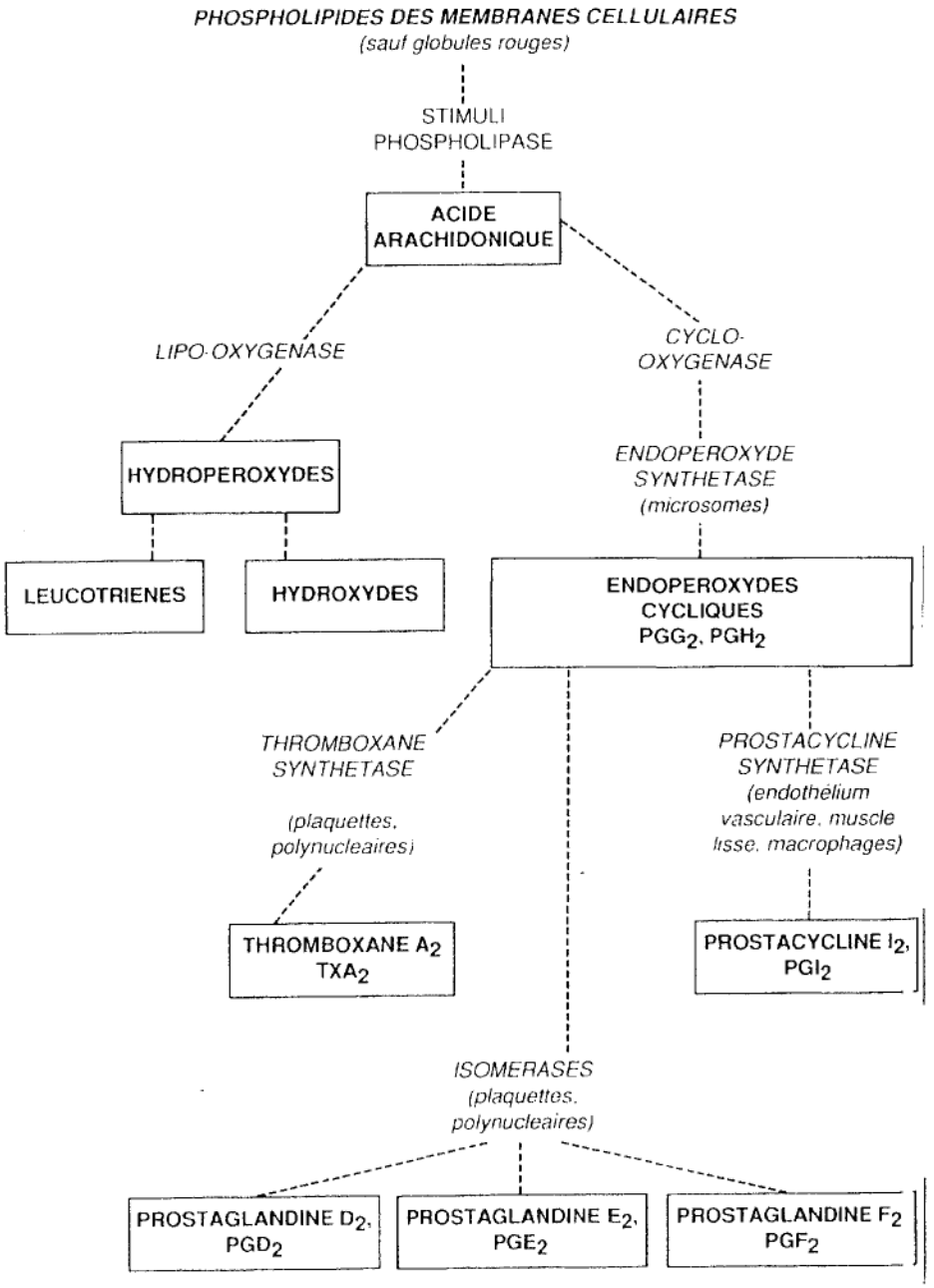


Schéma récapitulatif de biosynthèse des prostaglandines et des leucotriènes (16).

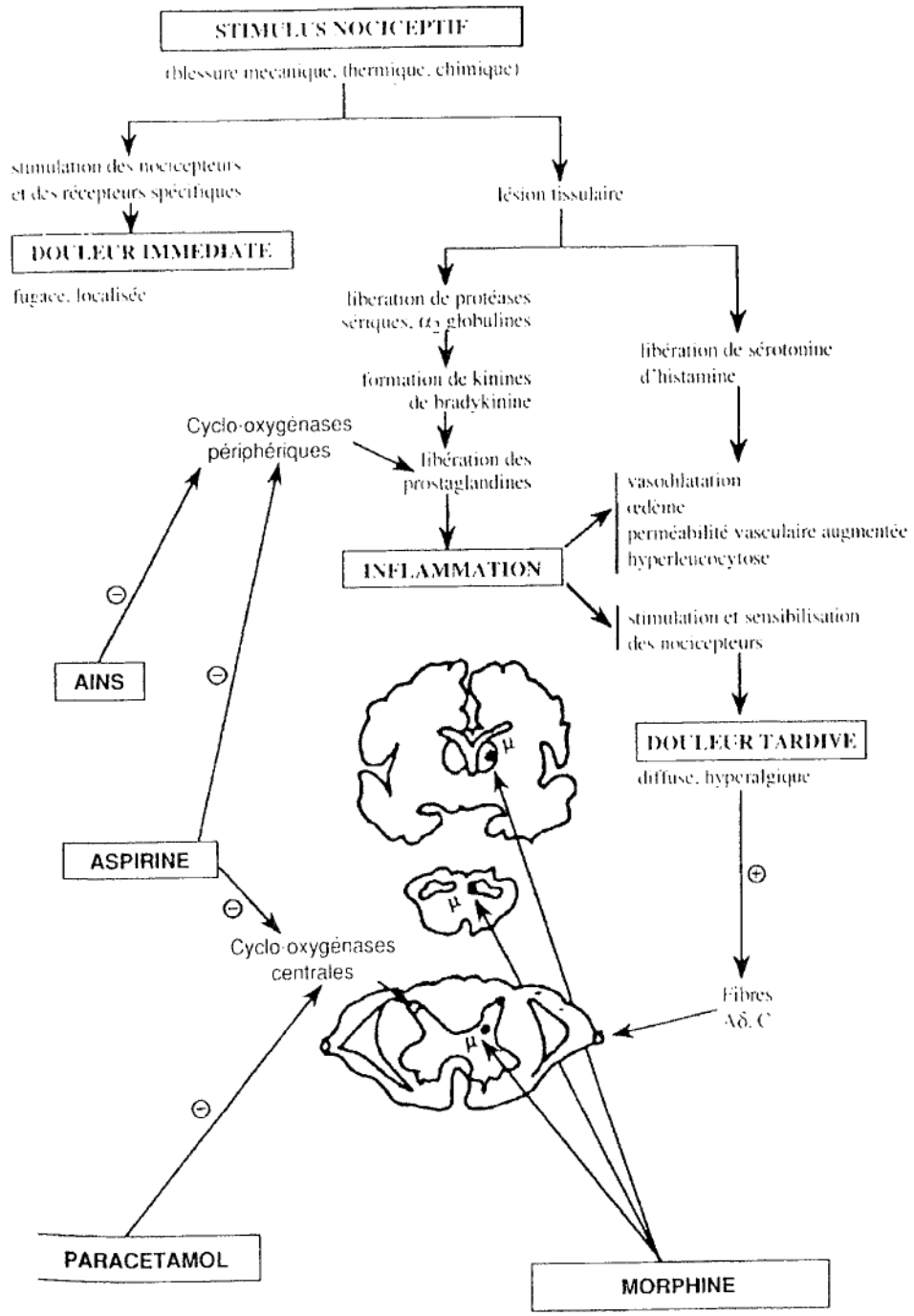


Schéma des différents lieux d'action des principaux antalgiques (16)

233 P

FEUILLE DE SURVEILLANCE DE PCA

NOM : **Prénom :** Michel **Sexe :** M **Diagnostic :** # plateau tibiale 6/1

HEURE	21h H0	22h H1	0h H2	3h H3	6h H6	7h30 H9	12h H12	15h H15	19h H18	21h45 H24	6h H30	15h H36	7h H42	18h H48	19h30
Conscience *	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
TA	147/81	118/61	116/65	13	12	14	12/7	13	13/8	13	13	13/9	13,5/9	12/8	12/9
Fréquence card/min	55	61	71	60	60	60	80	72			80			80	80
Fréquence resp/min		8													
EVA de 1 à 10	0	0	0	5	1	[illegible]	2,5		8	0	8	2,5	2	2	2

* conscience normale 1, patient stuporeux 2, coma 3

Prévenir l'infirmier anesthésiste si :

TA inférieure à 90
FC inférieure à 50 et supérieure à 120
FR inférieure à 10/mn

Altération de l'état de conscience.

Noter un éventuel changement de la PCA (effets indésirable, nausées..) :

Appréciation globale du patient :

Très satisfait :	
Moyennement satisfait	
Non satisfait	

ANNEXE 4 : EVALUATION DE LA DOULEUR CHEZ LES PATIENTS TRAITES PAR PCA

FEUILLE DE SURVEILLANCE DE PCA

NOM : F **Prénom :** **Sexe :** F **Diagnostic :** # fémur D 26/12 ↑ PCA le 27/1 à 7h

↓ action PCA ↓ 24.12.98 25/12 ~~26/1~~ 26/1 à 15h

HEURE	H0	H1	22H H2	0H H3	3H00 H6	6H H9	7H H12	H15	15H H18	22H H24	H30	H36	H42	H48	15h
Conscience *	1 Dort	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
TA	115/60	110/59	10/6	12/6	10/6	9/5	9/5	9/5	10	10/5	10	11/6	10/6	13/6	10/6.
Fréquence card/min	66	67	68	80	80	90	70	74		85	88	100	100	72	70
Fréquence resp/min	20											24	22	22	22.
EVA de 1 à 10	2	0	0	0	2	2	7,5	0	4	0	0	0	0	4	4

↓ Nausées Vomissem^t ↓ Douleur positionnelle

* conscience normale 1, patient stuporeux 2, coma 3

Prévenir l'infirmier anesthésiste si :

TA inférieure à 90
FC inférieure à 50 et supérieure à 120
FR inférieure à 10/mn

Altération de l'état de conscience.

Noter un éventuel changement de la PCA (effets indésirable, nausées..) :

Appréciation globale du patient :

Très satisfait :	X
Moyennement satisfait	
Non satisfait	

ANNEXE 5 : LES SALICYLES

DCI	NOM	FORME	DOSAGE	POSOLOGIE
Acide acétyl-salicylique	ASPIRINE UPSA®	Comprimé effervescent	1000, 500 mg	**Adulte** : 0.5 à 1 g, 1 à 3 fois/j sans dépasser 3 g/j Séparer les prises de 4 h **Enfant** : 25 à 50 mg/kg/j en 3 à 4 prises **Sujet âgé** : 2 g/j maximum **Prendre au cours des repas pour améliorer la tolérance digestive**
	ASPRO®	Comprimé	500, 320mg	
		Comprimé effervescent	500 mg	
	SARGEPIRINE®	Comprimé à croquer	500, 250 mg	
	ASPIRISUCRE®	Comprimé à croquer	400 mg	
	ASPIRINE pH 8® ASPIRINE ENTERIQUE®	Comprimé à délitement entérique	500 mg	
	RHONAL®	Comprimé sécable		
	ASPIRINE DU RHONE®	Comprimé à croquer ou comprimé		
	ASPIRINE BAYER®	Comprimé		
	CLARAGINE®	Comprimé effervescent		
	ASPIRINE DU RHONE VITAMINE C®	Comprimé effervescent	400 mg + 240 mg de vitamine C	
	ASPIRINE UPSA VITAMINE C®	Comprimé effervescent	330 mg + 200 mg de vitamine C	
	OBERLIN VITAMINE C®	Comprimé effervescent	500 mg + 200 mg de vitamine C	
	ASPRO VITAMINE C®	Comprimé effervescent	500 mg + 300 mg de vitamine C	
	DETOXALGINE®	Comprimé effervescent	375 mg + 200 mg de vitamine C + 200 mg de glucuronamide	
	AFEBRYL®	Comprimé effervescent	300 mg + 200 mg de paracétamol + 300 mg de vitamine C	
	ACTRON®	Comprimé effervescent	267 mg + 133 mg de paracétamol + 40 mg de caféine	
	ASPROACCEL®	Comprimé Comprimé effervescent	500 mg + 50 mg de caféine	
	CEPHYL®	Comprimé	300 mg + 36.6 mg de caféine + extraits de plantes	
	METASPIRINE®	Comprimé	475 mg + 25 mg de caféine	
	FINIDOL®	Comprimé sécable	350 mg + 25 mg caféine + 100 mg hydroxyde d'aluminium	
	POLYPIRINE®	Gélule	300 mg + 50 mg de caféine + 50 mg de reine des prés	
Acétylsalicylate de sodium	CATALGINE®	Sachets	1000, 500, 250, 100 mg	
Carbasalate calcique	SOLUPSAN®	Comprimé effervescent	1000, 500 mg	
Acétylsalicylate de lysine	ASPIRINE CORBIERE® ASPEGIC®	Sachets	1000, 500, 250, 100 mg	
	CEFAPYRINE®	Sachets	500 mg	
Bénorilate	SALIPRAN®	Sachets	2000 mg	2 g 2 fois/j **au cours des repas.**
Ethenzamide	TRANCALGYL®	Comprimé sécable	500 mg	500 mg à 1 g en 1 à 4 fois/j **au cours des repas.**

DCI	NOM	FORME	DOSAGE	POSOLOGIE
Acétylsalicylate de lysine	ASPEGIC®	Ampoule injectable (intramusculaire, intraveineuse)	500 mg/5 ml 1000 mg/5 ml	**Adulte** : 0.5 à 1 g toutes les 4 h sans dépasser 3 g/j **Sujet âgé** : ne pas dépasser 2 g/j

Pharmacocinétique :

Absorption	Rapide
Début d'action antalgique	15 à 30 min
Tmax	2 à 4 h, 7 h pour les formes entériques, 15 min pour les formes injectables
Durée d'action antalgique	4 à 6 h
½ vie plasmatique	3 à 9 h pour l'acide salicylique
Liaison aux protéines plasmatiques	80%
Métabolisation	En acide salicylique
Elimination	Urinaire

Contre-indications :

- Hypersensibilité à la molécule
- Maladies ulcéreuses gastroduodénales
- Maladies hémorragiques
- Enfant de moins de 15 ans pour les spécialités contenant de la caféine
- Dernier trimestre de grossesse, allaitement

Précautions d'emploi :

- Antécédents d'ulcères ou d'hémorragies digestives
- Insuffisance rénale, hépatique
- En cas de goutte, ménorragies, asthme

Effets indésirables :

- **Digestifs** : gastralgies, ulcération gastrique, hémorragies digestives patentes ou occultes
- **Hématologiques** : hémorragies
- **Allergiques** (0.2%), éruptions cutanées, bronchospasme, choc anaphylactique
- **Neurologiques** : bourdonnements d'oreille, céphalées
- **Extrêmement rare** : syndrome de Reye

Interactions médicamenteuses avec :

- **AVK** : interaction pharmacocinétique par déplacement des protéines plasmatiques. Surveiller le taux de prothrombine et l'INR.
- **Méthotrexate** : interaction pharmacocinétique par diminution de son élimination rénale d'où augmentation de sa toxicité hématologique. Renforcer la surveillance hématologique et rénale et séparer les prises de 12 heures.
- **Autres AINS** : interaction pharmacodynamique indirecte par potentialisation de l'ulcération digestive avec majoration possible des saignements. Utiliser un autre antalgique.
- **Héparine, pentoxifylline, ticlopidine, thrombolytiques** : interaction pharmacodynamique par majoration du risque de saignement. Renforcer la surveillance clinique et biologique.
- **Uricosuriques (benzbromarone, probénécide)** : interaction pharmacocinétique par compétition de l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux. Utiliser un autre antalgique.
- **Corticoïdes** : interaction pharmacocinétique par augmentation de l'élimination des salicylés et interaction pharmacodynamique indirecte par potentialisation de l'ulcération digestive. Utiliser si possible un autre antalgique, sinon renforcer la surveillance digestive.
- **Diurétiques, IEC** : risque d'insuffisance rénale aiguë par diminution de la synthèse des prostaglandines et de l'effet hypertenseur. Surveiller la tension artérielle.
- **Interféron α** : possibilité d'inhibition de son activité.
- **Sulfamides hypoglycémiants, insuline** : interaction pharmacocinétique par déplacement des sulfamides des protéines plasmatiques et interaction pharmacodynamique indirecte par potentialisation de l'hypoglycémie par les salicylés. Renforcer la surveillance glycémique.
- **Topiques gastro-intestinaux** : interaction pharmacocinétique par augmentation de l'élimination rénale des salicylés suite à l'alcalinisation des urines. Séparer les prises de 2 heures.
- **Tenir compte des interactions médicamenteuses liées à la caféine** (énoxacine, ciprofloxacine, norfloxacine, qui diminuent la métabolisation hépatique de la caféine, d'où augmentation de ses effets excitateurs).

ANNEXE 6 : LE DIFLUNISAL

NOM	FORME	DOSAGE	POSOLOGIE
DOLOBIS®	Comprimé	250 mg	**Adulte** : 500 mg, 2 fois/j sans dépasser 1.5 g/j **Avaler les comprimés sans les écraser ou les mâcher au cours des repas pour améliorer la tolérance digestive..** **Sujet âgé et insuffisant rénal** : adapter la posologie

Pharmacocinétique :

Absorption	Complète et rapide
Début d'action antalgique	1 h
Tmax	2 à 3 h
Durée d'action	12 h
½ vie plasmatique	8 à 12 h
Liaison aux protéines plasmatiques	Plus de 99%
Métabolisation	Hépatique en dérivés glucuronoconjugués
Elimination	Urinaire

Contre-indications :

- Hypersensibilité à la molécule et par précaution aux salicylés et aux AINS
- Hémorragies gastro-intestinales, ulcère évolutif
- Insuffisance rénale sévère (clairance à la créatinine inférieure à 10 ml/min)
- Femme enceinte ou allaitante

Précautions d'emploi :

- Antécédents d'ulcérations et d'hémorragies digestives
- Chez des patients traités par des anticoagulants
- Lithiase urique

Effets indésirables :

- **Digestifs** : nausées, vomissements, constipation, flatulences, dyspepsie, diarrhée, ulcérations digestives
- **Neurologiques** : céphalées, insomnie, somnolence, étourdissement, vertiges, fatigue, bourdonnement d'oreilles, parfois : hallucinations, troubles de la vision
- **Cutanés** : éruptions cutanées simples pouvant aller jusqu'à des éruptions bulleuses, prurit, hypersudation
- **Hématologiques** : thrombopénie, agranulocytose, anémie hémolytique
- **Urinaires** : dysurie, néphrite interstitielle, insuffisance rénale, hématurie
- **Allergiques** : hypersensibilité cutanée, bronchique pouvant évoluer jusqu'au choc anaphylactique
- **Extrêmement rare** : syndrome de Reye

Interactions médicamenteuses avec :

- **Méthotrexate** : interaction pharmacocinétique par diminution de son élimination rénale d'où augmentation de sa toxicité hématologique. Renforcer la surveillance hématologique et rénale et séparer les prises de 12 heures.
- **Autres AINS** : interaction pharmacodynamique indirecte par potentialisation de l'ulcération digestive
- **Anticoagulants, héparine, ticlopidine** : interaction pharmacodynamique indirecte par potentialisation du risque hémorragique et interaction pharmacocinétique par déplacement des protéines plasmatiques. Renforcer la surveillance clinique et biologique.
- **Uricosuriques (benzbromarone, probénécide)** : interaction pharmacocinétique par compétition de l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux. Utiliser si possible un autre antalgique.
- **DIU** : diminution de son efficacité. Ajouter temporairement une contraception locale.
- **Ciclosporine** : augmentation de sa toxicité par diminution de son élimination rénale due à la diminution de la vasodilatation par inhibition des prostaglandines rénales. Surveiller la fonction rénale.
- **Corticoïdes** : interaction pharmacocinétique par diminution de la salicylémie et interaction pharmacodynamique indirecte par potentialisation de l'ulcération digestive. Utiliser si possible un autre antalgique , sinon surveiller la tolérance digestive.
- **Diurétiques sauf hydrochlorothiazide** : diminution de la synthèse des prostaglandines vasodilatatrices donc risque d'insuffisance rénale aiguë. Surveiller la fonction rénale.
- **Hydrochlorothiazide** : augmentation de sa concentration plasmatique.
- **Interféron α** : risque d'inhibition de l'action de l'interféron.
- **Topiques gastro-intestinaux** : interaction pharmacocinétique par diminution de l'absorption : séparer les prises de 2 heures avec le DOLOBIS®.
- **Acide acétylsalicylique** : diminution des concentrations plasmatiques de diflunisal.

ANNEXE 7 : L'IBUPROFENE

NOM	FORME	DOSAGE	POSOLOGIE
ADVIL® NUREFLEX®	Comprimé enrobé Suspension buvable	200 mg 100 mg/5 ml	**Adulte** : 200 à 400 mg toutes les 4 à 6 heures sans dépasser 1200 mg/j. **Enfant** : 20 à 30 mg/kg/j en 4 prises espacées de 6 h minimum **Prendre au cours des repas pour améliorer la tolérance digestive** **Avaler avec un grand verre d'eau sans croquer les comprimés ni ouvrir les gélules.**
NUREFLEX LP®	Gélule	300 mg	
GELUFENE® ORALFENE® SOLUFENE Gé® IBUPROFENE RPG® TIBURON®	Gélule	200 mg	
HEMAGENE TAILLEUR® ALGIFENE® INTRALGIS® NUROFEN® ERGIX®	Comprimé enrobé		
UPFENE® ANTARENE® IBUPROFENE BIOGARAN® IBUPROFENE BOEHRINGER® IBUPROFENE MDS®	Comprimé pelliculé		
IBUALGIC® INTRALGIS®	Comprimé effervescent		
BRUFEN® NUREFLEX®	Comprimé enrobé	400 mg	

Pharmacocinétique :

Absorption	60% - Retardée par l'alimentation
Début d'action antalgique	15 à 30 min
Tmax	90 min
Durée d'action antalgique	4 à 6 h
½ vie plasmatique	2 h
Liaison aux protéines plasmatiques	Plus de 99 %
Métabolisation	Hépatique inactivante
Elimination	Urinaire

Contre-indications :

- Allergie au principe actif et par précaution aux AINS et salicylés
- Ulcère gastroduodénal évolutif
- Insuffisance rénale et/ou hépatique sévère
- Enfant de moins de 15 ans pour les comprimés et les gélules, enfant de moins de 6 mois pour la solution
- Troisième trimestre de grossesse (toxicité cardio-pulmonaire et rénale chez le fœtus), allaitement

Précautions d'emploi :

- Antécédents d'ulcères gastroduodénaux
- Surveiller la diurèse et la fonction rénale chez les patients insuffisants cardiaques, rénaux chroniques, les patients âgés, cirrhotiques, néphrotiques, les patients traités par diurétiques.
- Possibilité de réactions méningées bénignes chez les patient atteints dc LED

Effets indésirables :

- **Digestifs** : nausées, vomissements, diarrhée, constipation, dyspepsie, douleurs digestives ulcère et perforation digestive
- **Allergiques** : hypersensibilité cutanées et respiratoires
- **Neurologiques** : céphalées, vertiges
- **Exceptionnellement** : augmentation des transaminases, oligurie, insuffisance rénale, agranulocytose, anémie hémolytique, troubles de la vision

Interactions médicamenteuses avec :

- **AINS et salicylés** : interaction pharmacodynamique indirecte par potentialisation du risque ulcérogène digestif. Utiliser si possible un autre antalgique.
- **Ticlopidine, anticoagulants oraux, pentoxyfylline, héparines, thrombolytiques** : interaction pharmacodynamique indirecte par majoration du saignement du à l'effet ulcérogène et à l'inhibition de l'agrégation plaquettaire. Renforcer la surveillance clinique et biologique.
- **Lithium** : interaction pharmacocinétique par augmentation de la lithémie due à la diminution de l'excrétion rénale. Contrôler la lithémie et adapter la posologie.
- **Méthotrexate** : interaction pharmacocinétique par diminution de son élimination rénale d'où augmentation de sa toxicité hématologique. Renforcer la surveillance hématologique et rénale et séparer les prises de 12 heures.
- **Diurétiques, IEC** : interaction pharmacodynamique indirecte par augmentation de leur toxicité rénale consécutive à la diminution de la vasodilatation rénale due à la réduction de la synthèse des prostaglandines rénales par les AINS. Surveiller la fonction rénale.
- **Antihypertenseurs (β-bloquants, IEC, diurétiques)** : interaction pharmacodynamique indirecte par diminution de leurs propriétés hypotensives due à la diminution de la synthèse des prostaglandines vasodilatatrices. Surveiller la tension artérielle.
- **Dispositif intra-utérin (DIU)** : diminution de son efficacité. Ajouter une contraception locale.
- **Sulfamides hypoglycémiants** : interaction pharmacocinétique par déplacement des protéines plasmatiques d'où majoration de l'hypoglycémie. Renforcer la surveillance glycémique.
- **Digoxine** : interaction pharmacocinétique par diminution de son excrétion rénale d'où augmentation de son taux plasmatique. Surveiller la digoxinémie.
- **Zidovudine** : interaction pharmacodynamique indirecte par majoration de la toxicité au niveau des réticulocytes. Contrôler la NFS et le taux de réticulocytes 8 à 15 jours après le début du traitement.
- **Ciclosporine** : interaction pharmacodynamique indirecte par addition d'effets néphrotoxiques surtout chez le sujet âgé. Renforcer la surveillance de la fonction rénale.
- **Médicaments hyperkaliémiants** : interaction pharmacodynamique indirecte par majoration de l'hyperkaliémie (avec INTRALGIS®). Surveiller la kaliémie.

ANNEXE 8 : LE KETOPROFENE

NOM	FORME	DOSAGE	POSOLOGIE
TOPREC®	Comprimé	25 mg	**Adulte** : 1 comprimé 1 à 3 fois/j sans dépasser 75 mg/j **Prendre au cours des repas avec un grand verre d'eau** **Sujet âgé** : diminuer la posologie
ACTRONEFFIX®	Comprimé pelliculé		
PROFENID®	Ampoule injectable	100 mg	100 à 300 mg en perfusion intraveineuse sur 20 minutes pendant 48 heures au maximum

Pharmacocinétique :

Absorption	90% pour la voie orale
Début d'action antalgique	15 à 30 min pour la voie orale 5 min pour la voie IV
Tmax	45 min pour la voie orale
Durée d'action antalgique	6 à 8 h
½ vie plasmatique	90 à 120 min
Liaison aux protéines plasmatiques	99%
Métabolisation	Hydroxylation et glucuronoconjugaison
Elimination	Urinaire à 90% et fécale à 10%

Contre-indications :

- Allergie au principe actif et par précaution aux AINS et salicylés
- Ulcère gastroduodénal évolutif
- Insuffisance rénale et/ou hépatique sévère
- Enfant de moins de 15 ans
- Troisième trimestre de grossesse (toxicité cardio-pulmonaire et rénale chez le fœtus), allaitement

Précautions d'emploi :

- Antécédent d'ulcère gastroduodénal
- Surveiller la NFS, le bilan hépatique et rénal pour un traitement au long cours
- Surveiller l'apparition de signes traduisant une hémorragie digestive en cas de traitement par anticoagulants
- Surveiller la diurèse et la fonction rénale chez les patients insuffisants cardiaques, rénaux chroniques, les patients âgés, cirrhotiques, néphrotiques, les patients traités par diurétiques

Effets indésirables :

- **Digestifs** : nausées, vomissements, diarrhée, constipation, douleurs digestives ulcère et perforation digestive
- **Neurologiques** : céphalées, vertiges et somnolence
- **Allergiques** : hypersensibilité cutanées et respiratoires.
- **Rarement** : syndrome cutané type Lyell ou Stevens-Johnson, leucopénie sans gravité

Interactions médicamenteuses avec :

- **AINS et salicylés** : interaction pharmacodynamique indirecte par potentialisation du risque ulcérogène digestif. Utiliser de préférence un autre antalgique.
- **Ticlopidine, anticoagulants oraux, pentoxyfylline, héparines, thrombolytiques** : interaction pharmacodynamique indirecte par majoration du saignement du à l'effet ulcérogène et à l'inhibition de l'agrégation plaquettaire. Renforcer la surveillance clinique et biologique.
- **Lithium** : interaction pharmacocinétique par augmentation de la lithémie due à la diminution de l'excrétion rénale. Contrôler la lithémie et adapter la posologie.
- **Méthotrexate** : interaction pharmacocinétique par diminution de son élimination rénale d'où augmentation de sa toxicité hématologique. Renforcer la surveillance hématologique et rénale et séparer les prises de 12 heures.
- **Diurétiques, IEC** : interaction pharmacodynamique indirecte par augmentation de leur toxicité rénale consécutive à la diminution de la vasodilatation rénale due à la réduction de la synthèse des prostaglandines rénales par les AINS. Suivre la fonction rénale.
- **Antihypertenseurs (β-bloquants, IEC, diurétiques)** : interaction pharmacodynamique indirecte par diminution de leurs propriétés hypotensives due à la diminution de la synthèse des prostaglandines vasodilatatrices. Surveiller la tension artérielle.
- **DIU** : diminution de son efficacité. Ajouter une contraception locale ou mécanique
- **Ciclosporine** : interaction pharmacodynamique indirecte par addition d'effets néphrotoxiques surtout chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale.
- **Zidovudine** : interaction pharmacodynamique indirecte par majoration de la toxicité au niveau des réticulocytes. Contrôler la NFS et le taux de réticulocytes 8 à 15 jours après le début du traitement.
- **Médicaments hyperkaliémiants** : interaction pharmacodynamique indirecte par majoration de l'hyperkaliémie.

ANNEXE 9 : LE FENOPROFENE

NOM	FORME	DOSAGE	POSOLOGIE
NALGESIC®	300mg	Comprimé pelliculé	**Adulte** : 300 mg toutes les 6 à 8 heures sans dépasser 1200mg/j **Prendre au cours des repas avec un grand verre d'eau sans les croquer** **Sujet âgé** : diminuer la posologie

Pharmacocinétique :

Absorption	95% - Rapide
Début d'action antalgique	15 à 30 min
Tmax	2 h
Durée d'action antalgique	6 à 8 h
½ vie plasmatique	3 h
Liaison aux protéines plasmatiques	99%
Métabolisation	Hépatique à 90%
Elimination	Urinaire

Contre-indications :

- Allergie au principe actif et par précaution aux AINS et salicylés
- Ulcère gastroduodénal évolutif
- Insuffisance rénale et/ou hépatique sévère
- Antécédent de néphropathie aux AINS
- Enfant de moins de 15 ans
- Troisième trimestre de grossesse (toxicité cardio-pulmonaire et rénale chez le fœtus), allaitement

Précautions d'emploi :

- Antécédents de maladies gastroduodénales.
- Arrêter le traitement en cas d'augmentation anormale des marqueurs hépatiques.
- Surveiller la diurèse et la fonction rénale chez les patients insuffisants cardiaques, rénaux chroniques, les patients âgés, cirrhotiques, néphrotiques, les patients traités par diurétiques
- Possibilité d'œdèmes périphériques chez les patients ayant des troubles cardiaques et de l'hypertension
- Surveiller les fonctions auditive, hépatique et rénale, la formule sanguine et le temps de saignement en cas de traitement prolongé

Effets indésirables :

- **Urinaires** : néphrite interstitielle aiguë avec syndrome néphrotique, dysurie, cystite, hématurie
- **Digestifs** : nausées, sécheresse de la bouche, vomissements, dyspepsie, douleurs abdominales, méléna, diarrhée, flatulences, constipation
- **Neurologiques** : céphalées, somnolence, étourdissements, tremblements, confusion mentale, vertiges, asthénie, acouphènes, troubles visuels et auditifs
- **Hématologiques** : granulopénie, anémie aplasique et hémolytique
- **Allergiques** : hypersensibilité cutanée et/ou respiratoire
- **Cutanés** : prurit, urticaire, purpura, ecchymoses, éruptions diverses
- **Cardiaques** : palpitations, tachycardie

Interactions médicamenteuses avec :

- **AINS et salicylés** : interaction pharmacodynamique indirecte par potentialisation du risque ulcérogène digestif. Préférer un autre antalgique.
- **Ticlopidine, anticoagulants oraux, pentoxyfylline, héparines, thrombolytiques** : interaction pharmacodynamique indirecte par majoration du saignement du à l'effet ulcérogène et à l'inhibition de l'agrégation plaquettaire. Renforcer la surveillance clinique et biologique.
- **Lithium** : interaction pharmacocinétique par augmentation de la lithémie due à la diminution de l'excrétion rénale. Contrôler la lithémie et adapter la posologie.
- **Méthotrexate** : interaction pharmacocinétique par diminution de son élimination rénale d'où augmentation de sa toxicité hématologique. Renforcer la surveillance hématologique et rénale et séparer les prises de 12 heures.
- **β-bloquants** : interaction pharmacodynamique indirecte par diminution de leurs propriétés hypotensives due à la diminution de la synthèse des prostaglandines vasodilatatrices.
- **Diurétiques, IEC** : interaction pharmacodynamique indirecte par augmentation de leur toxicité rénale consécutive à la diminution de la vasodilatation rénale due à la réduction de la synthèse des prostaglandines rénales par les AINS. Surveiller la fonction rénale.

- **DIU** : diminution de son efficacité. Ajouter temporairement une contraception locale.
- **Zidovudine** : interaction pharmacodynamique indirecte par majoration de la toxicité au niveau des réticulocytes. Contrôler la NFS et le taux de réticulocytes 8 à 15 jours après le début du traitement.
- **Ciclosporine** : interaction pharmacodynamique indirecte par addition d'effets néphrotoxiques surtout chez le sujet âgé. Renforcer la surveillance de la fonction rénale.

ANNEXE 10 : L'ACIDE MEFENAMIQUE

NOM	FORME	DOSAGE	POSOLOGIE
PONSTYL®	Gélule	250 mg	**Adulte** : 0.8 à 1 g/j **Prendre les gélules sans les ouvrir et avec un grand verre d'eau au moment des repas** **Sujet âgé** : diminuer la posologie
	Suppositoire	500 mg	0.5 à 1.5 g/j

Pharmacocinétique :

Absorption	Bonne après administration orale
Début d'action antalgique	15 à 45 min
Tmax	2 h
Durée d'action antalgique	6 à 8 h
½ vie plasmatique	2 à 4 h
Liaison aux protéines plasmatiques	Forte
Métabolisation	Hépatique par glucuronoconjugaison
Elimination	Urinaire à 70% et biliaire à 30%

Contre-indications :

- Allergie au principe actif et par précaution aux AINS et salicylés
- Ulcère gastroduodénal évolutif
- Insuffisance rénale et/ou hépatique sévère
- Rectites pour la forme suppositoire
- Enfant de moins de 12 ans
- Troisième trimestre de grossesse (toxicité cardio-pulmonaire et rénale chez le fœtus), allaitement

Précautions d'emploi :

- Surveiller la diurèse et la fonction rénale chez les patients insuffisants cardiaques, rénaux chroniques, les patients âgés, cirrhotiques, néphrotiques, les patients traités par diurétiques

Effets indésirables :

- **Digestifs** : nausées, vomissements, gastralgies, pyrosis, diarrhée, ballonnements, constipation, ulcérations digestives
- **Allergiques** : réactions d'hypersensibilité cutanées et respiratoires.
- **Rénaux** : chez les patients déshydratés, âgés…
- **Hématologiques** : anémie hémolytique, agranulocytose, pancytopénie, hypoplasie médullaire
- **Neurologiques** : vertiges, céphalées, troubles de la vision et de l'audition, somnolence
- **Rarement** : modification des bilans hépatiques

Interactions médicamenteuses :

- **AINS et salicylés** : interaction pharmacodynamique indirecte par potentialisation du risque ulcérogène digestif. Utiliser de préférence un autre antalgique.
- **Ticlopidine, anticoagulants oraux, pentoxyfylline, héparines, thrombolytiques** : interaction pharmacodynamique indirecte par majoration du saignement du à l'effet ulcérogène et à l'inhibition de l'agrégation plaquettaire. Renforcer la surveillance clinique et biologique.
- **Lithium** : interaction pharmacocinétique par augmentation de la lithémie due à la diminution de l'excrétion rénale. Contrôler la lithémie et adapter la posologie.
- **Méthotrexate** : interaction pharmacocinétique par diminution de son élimination rénale d'où augmentation de sa toxicité hématologique. Renforcer la surveillance hématologique et rénale et séparer les prises de 12 heures.
- **Diurétiques, IEC** : interaction pharmacodynamique indirecte par augmentation de leur toxicité rénale consécutive à la diminution de la vasodilatation rénale due à la réduction de la synthèse des prostaglandines rénales par les AINS. Surveiller la fonction rénale.
- **Antihypertenseurs (β-bloquants, IEC, diurétiques)** : interaction pharmacodynamique indirecte par diminution de leurs propriétés hypotensives due à la diminution de la synthèse des prostaglandines vasodilatatrices. Surveiller la tension artérielle.
- **DIU** : diminution de son efficacité. Ajouter temporairement une contraception locale.
- **Zidovudine** : interaction pharmacodynamique indirecte par majoration de la toxicité au niveau des réticulocytes. Contrôler la NFS et le taux de réticulocytes 8 à 15 jours après le début du traitement.

ANNEXE 11 : LE PARACETAMOL

NOM	FORME	DOSAGE	POSOLOGIE
PRO-DAFALGAN®	Poudre pour solution injectable intramusculaire, IV lente	1, 2 g	**Adulte** : ne pas dépasser 2 g 4 fois/j **Enfant** : 120 mg/kg/j 1 g de propacétamol libère 500 mg de paracétamol
AFERADOL® DOLOTEC®	Comprimé sécable	500 mg	**Adulte** : 1 à 2 comprimés toutes les 4 à 6 h sans dépasser 3 g/j **Insuffisant rénal** : espacer les prises de 8 h si Cl < 10 ml/min **Enfant** : 60 mg/kg/j à répartir en 4 prises
FEBRECTOL® PARACETAMOL BAYER® PARACETAMOL GNR® PARACETAMOL MERCK®	Comprimé		
DOLFLASH®	Comprimé orodispersible à sucer		
CLARADOL®	Comprimé sécable Comprimé effervescent		
PARACETAMOL BIOGARAN®	Comprimé sécable Gélule		
PANADOL®	Comprimé pelliculé sécable		
PARACETAMOL RPG®	Comprimé Gélule Granulés pour suspension buvable		
GELUPRANE®	Gélule		
DAFALGAN®	Gélule		
	Suppositoire	600 mg	**Adultes, enfant** : 1 à 4 suppositoires/j **Insuffisant rénal** : espacer les prises de 8 h si Cl < 10 ml/min
DOLIPRANE®	Comprimé sécable	500 mg	**Adulte** : 1 à 2 comprimés toutes les 4 à 6 h sans dépasser 3 g/j **Insuffisant rénal** : espacer les prises de 8 h si Cl < 10 ml/min **Enfant** : 60 mg/kg/j à répartir en 4 prises
	Comprimé effervescent		
	Gélule		
	Sachet	500, 300, 200, 150, 100 mg	
	Suspension buvable	2.4%	
	Suppositoire	1000, 300, 200, 150, 100 mg	**Adulte, enfant** : 1 à 3 suppositoires/j selon le poids **Insuffisant rénal** : espacer les prises de 8 h si Cl < 10 ml/min
DOLKO®	Comprimé sécable Comprimé effervescent Sachet	500 mg	**Adulte** : 1 à 2 comprimés toutes les 4 à 6 h sans dépasser 3 g/j **Insuffisant rénal** : espacer les prises de 8 h si Cl < 10 ml/min **Enfant** : 60 mg/kg/j à répartir en 4 prises
	Solution buvable	60 mg/2 ml	
	Suppositoire	170, 80 mg	**Enfant** : 60 mg/kg/j à répartir en 4 prises
EFFERALGAN®	Comprimé Comprimé effervescent	500 mg	**Adulte** : 1 à 2 comprimés toutes les 4 à 6 h sans dépasser 3 g/j **Insuffisant rénal** : espacer les prises de 8 h si Cl < 10 ml/min **Enfant** : 60 mg/kg/j à répartir en 4 prises
	Sachet	250, 150, 80 mg	
	Solution buvable	60 mg/2 ml	
	Suppositoire	300, 150, 80 mg	**Adulte, enfant** : 1 à 4 suppositoires/j selon le poids **Insuffisant rénal** : espacer les prises de 8 h si Cl < 10 ml/min
PARA-LYOC®	Lyophilisat oral	500, 250, 125, 50 mg	**Adulte** : 1 à 2 comprimés toutes les 4 à 6 h sans dépasser 3 g/j **Insuffisant rénal** : espacer les prises de 8 h si Cl < 10 ml/min **Enfant** : 60 mg/kg/j à répartir en 4 prises

NOM	FORME	DOSAGE	POSOLOGIE
ORALGAN®	Capsule	325 mg	**Enfant** : 60 mg/kg/j en 4 prises
	Solution buvable	60 mg/2ml	
VEGANINE®	Comprimé	500 mg + 50 mg de caféine	**Adulte** : 1 à 2 comprimés toutes les 4 à 6 h sans dépasser 3 g/j **Insuffisant rénal** : espacer les prises de 8 h si Cl < 10 ml/min
CEFALINE HAUTH®	Sachets	500 mg + 50 mg de caféine	**Adulte** : 1 sachet toutes les 4 h sans dépasser 3 g/j **Insuffisant rénal** : espacer les prises de 8 h si Cl < 10 ml/min
CETAFEINE®	Comprimé effervescent Comprimé pelliculé	500 mg + 50 mg de caféine	**Adulte** : 1 à 2 comprimés toutes les 4 sans dépasser 3 g/j **Insuffisant rénal** : espacer les prises de 8 h si Cl < 10 ml/min
THEINOL®	Solution buvable alcoolique	405 mg + 39.9 mg de caféine	**Adulte** : 1 c.à.s toutes les 4 h sans dépasser 7/j **Insuffisant rénal** : espacer les prises de 8 h si Cl < 10 ml/min
CLARADOL CAFEINE®	Comprimé sécable Comprimé effervescent	500 mg + 20 mg de caféine	**Adulte** : 1 à 2 comprimés toutes les 4 h **Insuffisant rénal** : espacer les prises de 8 h si Cl < 10 ml/min
EFFERALGAN VITAMINE C®	Comprimé effervescent	330 mg + 200 mg de vitamine C	**Adulte** : 1 à 2 comprimés toutes les 4 h **Insuffisant rénal** : espacer les prises de 8 h si Cl < 10 ml/min

Pharmacocinétique :

Absorption	Bonne au niveau de l'intestin grêle Ralentie par l'alimentation sans modification de la biodisponibilité
Début d'action antalgique	15 à 30 min
Tmax	Moins de 2 h
Durée d'action antalgique	4 à 6 h
½ vie plasmatique	2 à 3 h
Liaison aux protéines plasmatiques	30%
Métabolisation	Hépatique par glucuronoconjugaison
Elimination	Urinaire

Contre-indications :

- Hypersensibilité au paracétamol
- Insuffisance hépatocellulaire
- Enfant de moins de 15 ans pour les spécialités contenant de la caféine
- Enfant de moins de 27 kg pour la forme dosée à 500 mg

Précautions d'emploi

- Respecter les doses usuelles chez la femme enceinte ou allaitante
- Vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments
- Tenir compte de la présence de sucre et de sodium dans certaines formes

Effets indésirables :

- **Exceptionnellement** : réactions allergiques et thrombopénie
- **Hépatotoxicité** : pour des doses suprathérapeutiques

Interactions médicamenteuses avec :

Aucune n'a été mise en évidence à ce jour pour le paracétamol seul ; il faut cependant faire attention aux produits associés dans les spécialités :

- **caféine** (énoxacine, ciprofloxacine, norfloxacine, qui diminuent la métabolisation hépatique de la caféine, d'où augmentation de ses effets excitateurs).

ANNEXE 12 : LA NORAMIDOPYRINE

NOM	FORME	DOSAGE	POSOLOGIE
NOVALGINE®	Comprimé pelliculé	500 mg	**Adulte** : 2 comprimés 1 à 3 fois/j **Insuffisants rénaux et hépatiques** : adapter la posologie
PYRETHANE®	Solution buvable	155 mg/ml	**Adulte** : 30 à 60 gouttes 1 à 3 fois/j **Insuffisants rénaux et hépatiques** : adapter la posologie
AVAFORTAN®	Comprimé	210 mg + 60 mg de camylofine	**Adulte** : 1 à 2 comprimés 2 à 3 fois/j **Insuffisants rénaux et hépatiques** : adapter la posologie
	Suppositoire	500 mg + 50 mg de camylofine	**Adulte** : 1 à 3 suppositoires/j **Insuffisants rénaux et hépatiques** : adapter la posologie
	Ampoule	1200 mg + 120 mg de camylofine	**Adulte** : 1 à 4 ampoules/j **Insuffisants rénaux et hépatiques** : adapter la posologie
VISCERALGINE®	Comprimé pelliculé	50 mg	**Adulte** : 2 à 6 comprimés/j **Insuffisants rénaux et hépatiques** : adapter la posologie
	Suppositoire	20 mg	**Adulte** : 1 à 2 suppositoires/j **Insuffisants rénaux et hépatiques** : adapter la posologie
	Ampoule	5 mg/2 ml	**Adulte** : 1 à 2 ampoules 3 fois/j **Insuffisants rénaux et hépatiques** : adapter la posologie
	Sirop	10 mg/5 ml	**Adulte** : 1 à 3 c.à.s 3 fois/j **Enfant** : 3 c.à.c/5 kg/j **Insuffisants rénaux et hépatiques** : adapter la posologie
VISCERALGINE FORTE®	Comprimé	250 mg + 25 mg de tiémonium	**Adulte** : 2 à 6 comprimés/j **Insuffisants rénaux et hépatiques** : adapter la posologie
	Suppositoire	500 mg + 50 mg de tiémonium + 20 mg de codéine	**Adulte** : 2 à 4 suppositoires/j **Insuffisants rénaux et hépatiques** : adapter la posologie
	Ampoule (IV lente et intramusculaire)	2 g + 10 mg de tiémonium	**Adulte** : ½ à 2 ampoules/j **Insuffisants rénaux et hépatiques** : adapter la posologie
SALGYDAL®	Comprimé	250 mg + 250 mg de paracétamol + 15 mg de codéine	**Adulte** : 1 à 2 comprimés 1 à 3 fois/j **Insuffisants rénaux et hépatiques** : adapter la posologie
	Suppositoire	500 mg + 500 mg de paracétamol + 30 mg de codéine	**Adulte** : 1 à 3 suppositoires/j **Insuffisants rénaux et hépatiques** : adapter la posologie
OPTALIDON®	Comprimé pelliculé	202 mg + 25 mg de caféine	**Adulte** : 2 comprimés 1 à 2 fois/j **Insuffisants rénaux et hépatiques** : adapter la posologie
	Suppositoire	606 mg + 75 mg de caféine	**Adulte** : 1 à 2 suppositoires/j **Insuffisants rénaux et hépatiques** : adapter la posologie
CEFALINE PYRAZOLE®	Sachets	500 mg + 25 mg de caféine	**Adulte** : 1 à 2 sachets 3 fois/j **Bien remuer avant de boire** **Insuffisants rénaux et hépatiques** : adapter la posologie

Pharmacocinétique :

Absorption	Intestinale et complète
Début d'action antalgique	15 à 60 min après administration orale
Tmax	60 à 90 min
Durée d'action antalgique	6 h
½ vie plasmatique	7 h
Liaison aux protéines plasmatiques	Faible
Métabolisation	Hépatique et totale
Elimination	Urinaire

Contre-indications :

- Hypersensibilité aux pyrazolés et à l'aspirine
- Celles des principes actifs associés dans les spécialités
- Antécédents d'agranulocytose
- Déficit en G6PD
- Porphyrie hépatique
- Enfant de moins de 15 ans, sauf pour la forme sirop
- Grossesse, allaitement

Précautions d'emploi :

- Stopper le traitement en cas d'ulcération buccale, de fièvre ou d'angine. Vérifier la NFS et hospitaliser en cas d'agranulocytose
- Utiliser la voie IV lente sur plus de 3 min ou la voie intramusculaire
- Eviter la prise vespérale pour les spécialités contenant de la caféine
- Surveiller les patients sans antécédents hématologiques
- Celles des principes actifs associés dans les spécialités

Effets indésirables :

- **Hématologiques** : agranulocytoses immuno-allergiques imprévisibles et non liées à la dose ou à une administration antérieure (moins de 1 patient par million de traitements)
- **Allergiques** : réactions allergiques cutanées, asthme et risque de choc anaphylactique, surtout pour l'utilisation parentérale
- **Urinaires** : coloration des urines en rouge, insuffisance rénale aiguë, néphropathie interstitielle
- **Cardiaques** : possibilité d'hypotension en cas d'administration IV trop rapide
- **Neurologiques** : altération de la vigilance
- Ceux des principes actifs associés dans les spécialités

Interactions médicamenteuses avec :

- **Molécule à composante atropinique** : interaction pharmacodynamique par addition d'effet pour les médicaments possédant des propriétés anticholinergiques. Tenir compte de cette association.
- **Phloroglucinol** : incompatibilité physico-chimique.
- **Tenir compte des interactions médicamenteuses liées à la caféine** (énoxacine, ciprofloxacine, norfloxacine, qui diminuent la métabolisation hépatique de la caféine, d'où augmentation de ses effets excitateurs).
- **Tenir compte des interactions liées à la codéine : voir ANNEXE 15.**

ANNEXE 13 : LA FLOCTAFENINE

NOM	FORME	DOSAGE	POSOLOGIE
IDARAC®	Comprimé	250 mg	**Adulte** : 1 à 2 comprimés toutes les 4 à 6 h sans dépasser 4/j **Insuffisant rénal** : diminuer la posologie **Avaler avec un grand verre d'eau ou dissous dans l'eau** **Aucune influence de l'alimentation**

Pharmacocinétique :

Absorption	Rapide : 15 à 30 min
Début d'action antalgique	15 à 30 min
Tmax	30 à 60 min
Durée d'action antalgique	5 à 8 h
½ vie plasmatique	2 à 3 h
Liaison aux protéines plasmatiques	80%
Métabolisation	Hépatique en composés hydrosolubles
Elimination	60% par voie biliaire et 40% par voie urinaire

Contre-indications :

- Hypersensibilité à la molécule ou à ses dérivés
- Insuffisance cardiaque sévère
- Cardiopathies ischémiques
- Grossesse, allaitement

Précautions d'emplois :

- Eviter la répétition des prises uniques, facteur de sensibilisation
- Eviter de reprendre un comprimé si la prise précédente s'est accompagnée de troubles allergiques

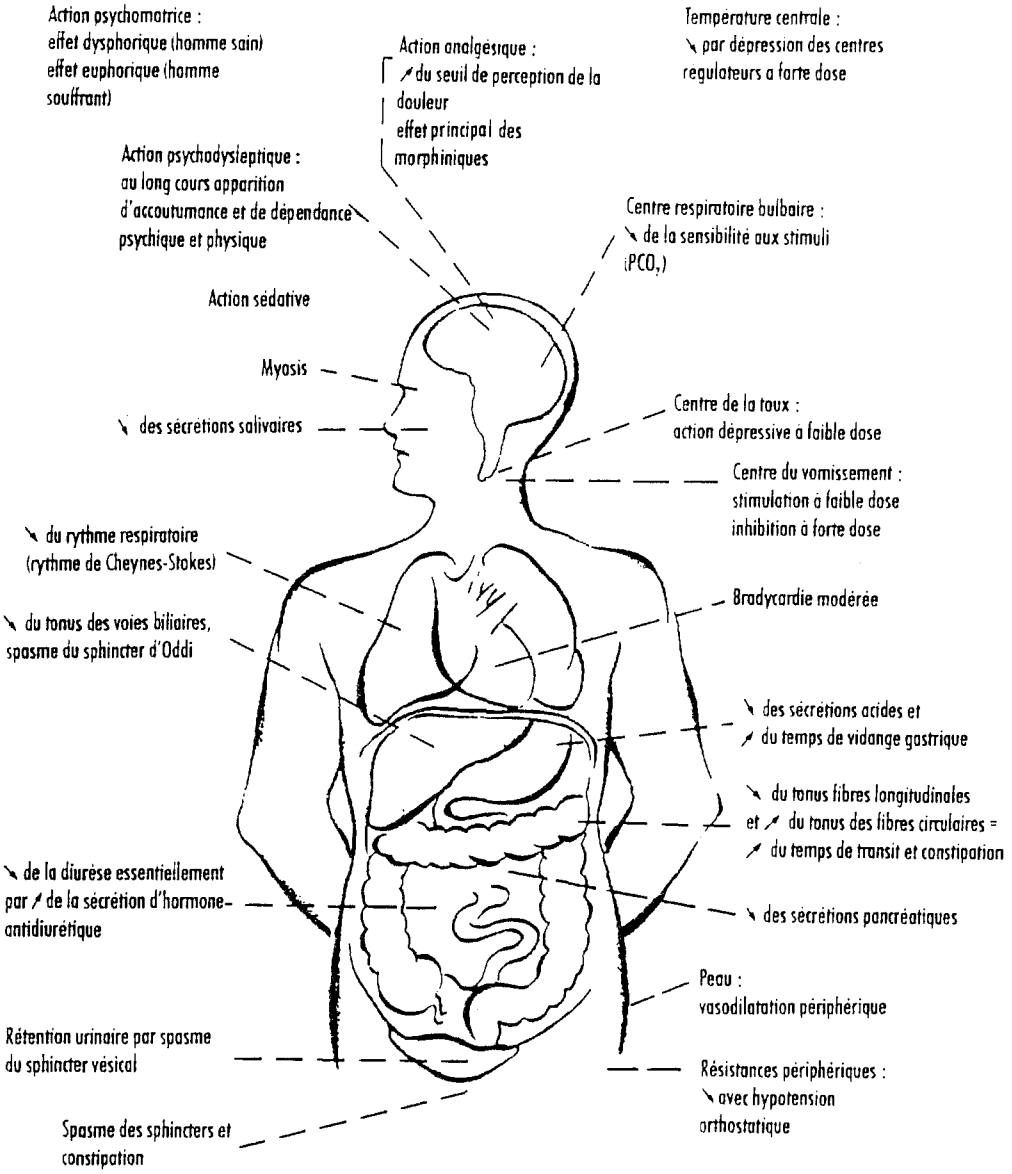
Effets indésirables :

- **Allergiques** : rares, localisés ou généralisés
- **Cardiaques** : hypotension orthostatique
- **Rénaux** : insuffisance rénale aiguë par mécanisme immuno-allergique, sensation de brûlure à la miction
- **Digestifs** : nausées et vomissements
- **Neurologiques** : somnolence, prévenir les utilisateurs de machines et conducteurs d'engins

Interactions médicamenteuses avec :

- **β-bloquants** : interaction pharmacodynamique indirecte par blocage des réactions de compensation cardiovasculaire mises en jeu en cas de choc ou d'hypotension (association contre-indiquée).

ANNEXE 14



Vue d'ensemble des actions pharmacologiques des morphiniques :

ANNEXE 15 : LA CODEINE

NOM	FORME	DOSAGE	POSOLOGIE
CODENFAN®	Suspension buvable	0.62 mg/ml	**Enfant** : 3 mg/kg/j en 4 à 6 fois/j sans dépasser 6 mg/kg/j
COMPRALGYL®	Comprimé	10 mg + 500 mg aspirine	**Adulte** : 1 comprimé 1 à 4 fois/j. **Patient âgé** : diminuer la posologie de moitié. **Insuffisants rénaux sévères** (Cl < 10 ml/min) : les prises sont espacées de 8 h. **Prendre avec un grand verre d'eau pendant ou hors des repas.**
KLIPAL®	Comprimé pelliculé	50 mg + 500 mg de paracétamol	
DAFALGAN CODEINE®	Comprimé effervescent	30 mg + 500 mg de paracétamol	**Adulte** : 1 à 2 comprimés 1 à 3 fois/j sans dépasser 6/j **Patient âgé** : diminuer la posologie de moitié. **Insuffisants rénaux sévères** (Cl < 10 ml/min) : les prises sont espacées de 8 h **Prendre avec un grand verre d'eau pendant ou hors des repas.**
EFFERALGAN CODEINE®	Comprimé sécable		
CLARADOL CODEINE®	Comprimé effervescent	20 mg + 500 mg paracétamol	
SUPADOL®	Comprimé		
PANADOL CODEINE®	Comprimé	8 mg + 500 mg paracétamol	
LINDILANE® ALGISEDAL®	Comprimé	25 mg + 400 mg paracétamol	
CODOLIPRANE®	Comprimé	20 mg + 400 mg paracétamol	
ORALGAN CODEINE®	Comprimé	25 mg + 300 mg paracétamol	
PRONTALGINE®	Comprimé sécable	20 mg + 400 mg de paracétamol + 50 mg de caféine	
NOVACETOL®	Comprimé	10 mg + 300 mg aspirine + 250 mg paracétamol	
SEDASPIR®	Comprimé	20 mg + 500 mg aspirine + 50 mg caféine	
VEGADEINE SUPPOS®	Suppositoire	20 mg + 500 mg aspirine + 500 mg paracétamol	**Adulte** : 1 suppositoire 1 à 3 fois/j sans dépasser 10 jours **Insuffisants rénaux sévères** (Cl < 10 ml/min) : les prises sont espacées de 8 h.
SEDARENE®	Gélule	10 mg + 300 mg de paracétamol	**Adulte** : 1 à 2 gélules 1 à 3 fois/j sans dépasser 6/j **Insuffisants rénaux sévères** (Cl < 10 ml/min) : les prises sont espacées de 8 h. **Prendre avec un grand verre d'eau pendant ou hors des repas**
MIGRALGINE®	Gélule	20 mg + 400 mg de paracétamol + 62.5 mg de caféine	
GELUMALINE®	Gélule	10 mg + 30 mg de caféine + 10 mg de belladone + 300 mg de paracétamol	
SUPPOMALINE®	Suppositoire	10 mg + 50 mg de caféine + 30 mg de belladone + 400 mg de paracétamol	**Adulte** : 1 suppositoire 1 à 4 fois/j **Insuffisants rénaux sévères** (Cl < 10 ml/min) : les prises sont espacées de 8 h.

Pharmacocinétique :

Absorption	Bonne
Début d'action antalgique	30 min
Tmax	60 min
Durée d'action antalgique	4 à 6 h
½ vie plasmatique	2 à 3 h
Liaison aux protéines plasmatiques	30%
Métabolisation	Hépatique par déméthylation par le cytochrome P450 puis glucuronoconjugaison
Elimination	Urinaire

Contre-indications :

- Hypersensibilité à la molécule
- Insuffisance respiratoire, asthme
- Enfant de moins de 12 mois pour le sirop (de moins de 15 ans pour les autres)
- Allaitement

Précautions d'emploi :

- Grossesse
- Hypertension intracrânienne

Effets indésirables :

- **Digestifs** : nausées, vomissements, constipation, douleurs abdominales
- **Respiratoires** : bronchospasme
- **Risque de dépendance** en cas d'utilisation prolongée
- **Neurologiques** : somnolence. Prévenir les conducteurs de machines et utilisateurs d'engins

Interactions médicamenteuses avec :

- **Agonistes/antagonistes morphiniques** : interaction pharmacodynamique directe par compétition au niveau des récepteurs, d'où diminution de l'effet antalgique et risque de syndrome de sevrage. Association déconseillée.
- **Alcool, dépresseurs du SNC** : interaction pharmacodynamique indirecte par potentialisation de la dépression centrale. Eviter si possible cette association.
- **Autres dérivés morphiniques** : interaction pharmacodynamique indirecte par potentialisation de la dépression respiratoire et des autres effets indésirables. Eviter si possible cette association.
- **Tenir compte des interactions médicamenteuses liées à la caféine** (énoxacine, ciprofloxacine, norfloxacine, qui diminuent la métabolisation hépatique de la caféine, d'où augmentation de ses effets excitateurs).

ANNEXE 16 : L'HYDROCODEINE

NOM	FORME	DOSAGE	Posologie
DICODIN®	Comprimé matriciel à libération prolongée	60 mg	**Adulte** : 60 mg toutes les 12 h sans dépasser 120 mg /j. **Avaler les comprimés sans les croquer, ni les écraser.**

Pharmacocinétique :

Absorption	Bonne
Début d'action antalgique	?
Tmax	?
Durée d'action antalgique	?
½ vie plasmatique	?
Liaison aux protéines plasmatiques	?
Métabolisation	Hépatique (déméthylation, oxydation, conjugaison)
Elimination	Urinaire

? : donnée non disponible.

Contre-indications :

- Hypersensibilité à la molécule
- Insuffisance respiratoire, asthme
- Insuffisance rénale et/ou hépatocellulaire grave
- Enfant de moins de 1 an
- Grossesse, allaitement

Précautions d'emploi :

- Chez les personnes âgées et les enfants de moins de 15 ans
- Insuffisance rénale et hépatocellulaire
- Hypothyroïdie

Effets indésirables :

- **Digestifs** : nausées, vomissements, constipation
- **Respiratoires** : bronchospasme, dépression respiratoire
- **Neurologiques** : céphalées, vertiges, somnolence (prévenir les conducteurs de machines et utilisateurs d'engins)
- **Allergiques** : réactions cutanées
- **Syndrome de sevrage** pour les doses suprathérapeutiques

Interactions médicamenteuses avec :

- **IMAO** : interaction contre-indiquée en raison d'un risque potentiellement létal. Ménager un espace de 15 jours entre les deux.
- **Alcool, dépresseurs du SNC, antitussifs** : interaction pharmacodynamique indirecte par potentialisation de la dépression centrale. Eviter cette association si possible.
- **Dépresseurs respiratoires** : interaction pharmacodynamique indirecte par potentialisation de la dépression respiratoire..
- **Agonistes/antagonistes morphiniques** : interaction pharmacodynamique directe par blocage compétitif des récepteurs, d'où diminution de l'effet antalgique et risque de syndrome de sevrage. Eviter cette association.

ANNEXE 17 : LE DEXTROPROPOXYPHENE

NOM	FORME	DOSAGE	Posologie
ANTALVIC®	Comprimé sécable	65 mg	**Adulte** : ne pas dépasser 6/j en 3 prises **Insuffisant respiratoire et sujet âgé** : diminuer la posologie **Insuffisant rénal** (Cl < 30 ml/min) : espacer les prises de 8 h **Prendre au cours des repas**
PROPOFAN®	Comprimé sécable	27 mg + 400mg de paracétamol + 30 mg de caféine	
DI-ALGIREX® DI-ANTALVIC®	Gélule	30 mg + 400mg de paracétamol	
DI-ANTALVIC®	Suppositoire	60 mg + 800mg de paracétamol	**Adulte** : 1 suppositoire 1 à 2 fois/j sans dépasser 10 j (risque d'anorectite)

Pharmacocinétique :

Absorption	95% - Rapide
Début d'action antalgique	30 min
Tmax	2 h pour la voie orale
Durée d'action antalgique	4 à 6 h
½ vie plasmatique	13 h
Liaison aux protéines plasmatiques	?
Métabolisation	Hépatique en norpropoxyphène
Elimination	Urinaire

? : donnée non disponible

Contre-indications :

- Hypersensibilité à la molécule
- Insuffisances rénale et hépatocellulaire graves
- Toxicomanie
- Enfant de moins de 15 ans
- Allaitement

Précautions d'emploi :

- Chez les patients à tendance suicidaire, ceux traités par antidépresseurs et par les dépresseurs de SNC

Effets indésirables :

- **Digestifs** : nausées, vomissements, douleurs abdominales, constipation
- **Métaboliques** : hypoglycémie chez les sujets âgés, diabétiques, insuffisants rénaux
- **Neurologiques** : céphalées, asthénie, troubles de la vision, désorientation, vertiges, sédation (prévenir les conducteurs de machines et utilisateurs d'engins)
- **Hépatiques** : hépatite cholestatique ou mixte
- **Allergiques** : rares

Interactions médicamenteuses avec :

- **Agonistes/antagonistes de la morphine** : interaction pharmacodynamique directe sur les mêmes récepteurs d'où diminution de l'effet antalgique. Eviter si possible cette association.
- **Carbamazépine** : interaction pharmacocinétique par diminution du métabolisme hépatique de la carbamazépine d'où augmentation de son taux plasmatique. Suivre les concentrations plasmatiques de carbamazépine.
- **Autres opiacés** : interaction pharmacodynamique indirecte par majoration des effets indésirables liés aux morphiniques. Eviter si possible cette association.
- **Dépresseurs du SNC, alcool** : interaction pharmacodynamique indirecte par majoration de la dépression centrale. Eviter si possible cette association.
- **IMAO** : apparition d'un syndrome sérotoninergique avec sédation et confusion. Séparer la prise de ces médicaments.
- **Médicaments hypoglycémiants** : majoration de l'hypoglycémie. Renforcer la surveillance glycémique chez les patients prédisposés.
- **Tenir compte des interactions médicamenteuses liées à la caféine** (énoxacine, ciprofloxacine, norfloxacine, qui diminuent la métabolisation hépatique de la caféine, d'où augmentation de ses effets excitateurs).

ANNEXE 18 : LE TRAMADOL

NOM	FORME	DOSAGE	POSOLOGIE
TOPALGIC® CONTRAMAL® TRAMADOL MERCK®	Gélule	50 mg	**Adulte** : 100 mg en dose d'attaque, puis 50 à 100 mg toutes les 4 à 6 h sans dépasser 400 mg/j **Sujet de plus de 75 ans** : augmenter l'intervalle entre les prises à 9 h **Insuffisant hépatique ou rénal** : espacer les prises de 12 h
TOPALGIC® CONTRAMAL®	Ampoule injectable	100 mg/2 ml	**Adulte** : 50 à 100 mg à passer en 2 à 3 min puis 50 mg toutes les 20 min à la 1ère heure sans dépasser 250 mg, 50 à 100 mg toutes les 4 à 6 h sans dépasser 600 mg/j **Insuffisant hépatique ou rénal** : espacer les prises de 12 h
TOPALGIC LP® CONTRAMAL LP®	Comprimé pelliculé à libération prolongée	100, 150, 200 mg	**Adultes** : 100 mg/j (augmentation possible si nécessaire) **Insuffisant hépatique ou rénal** : espacer les prises de 12 h **Prendre les comprimés entiers, hors des repas avec un grand verre d'eau**

Pharmacocinétique :

Absorption	90% pour la voie orale
Début d'action antalgique	45 min pour la voie orale 20 à 30 min pour la voie injectable
Tmax	2 h pour la voie orale 5 h pour la voie orale à libération prolongée 1 h pour la voie intraveineuse
Durée d'action antalgique	8 à 10 h pour la voie orale 8 à 13 h pour la voie intraveineuse
½ vie plasmatique	7 à 8 h
Liaison aux protéines plasmatiques	20%
Métabolisation	Hépatique en composés déméthylés dont un est actif ; puis conjugaison
Elimination	Urinaire

Contre-indications :

- Hypersensibilité à la molécule et aux opiacés en général
- Intoxication aiguë ou surdosage avec des produits dépresseurs du SNC
- Insuffisances rénale et hépatocellulaire sévères
- Sevrage des toxicomanes
- Epilepsie non contrôlée
- Enfant de moins de 15 ans (12 ans pour la forme à libération prolongée)
- Grossesse, allaitement

Précautions d'emploi :

- En cas d'hypertension intracrânienne ou de traumatisme crânien
- Chez les patients à antécédent d'épilepsie
- Choc et altération de conscience pour la forme retard

Effets indésirables :

- Possibilité de dépendance par traitement prolongé
- **Respiratoires** : dépression respiratoire pour des doses supérieures à 400 mg/j, asthme
- **Neurologiques** : céphalées, vertiges, troubles de la vision, euphorie, altération de la vigilance (précautions à prendre chez les conducteurs de machines et utilisateurs d'engins), convulsions chez le sujet âgé et le patient prédisposé (le tramadol diminue le seuil épileptogène)
- **Digestifs** : nausées, sécheresse buccale, vomissements, douleurs abdominales, constipation
- **Exceptionnellement** : réactions anaphylactiques (cutanées, respiratoires), rash, hypersudation
- **Pour la voie intraveineuse** : palpitations, hypotension, tachycardie
- **Pour la forme à libération prolongée** : faiblesse musculaire, troubles de la miction

Interactions médicamenteuses avec :

- **IMAO** : association contre-indiquée en raison de l'apparition de troubles pouvant entraîner l'hospitalisation ou le décès. Respecter un délai de 15 jours entre les deux.
- **Dépresseurs du SNC, alcool** : interaction pharmacodynamique indirecte par potentialisation de la dépression centrale. Eviter si possible cette association.
- **Morphiniques agonistes/antagonistes** : interaction pharmacodynamique directe par blocage des récepteurs, d'où diminution de l'effet antalgique. Eviter cette association.
- **Inducteurs enzymatiques** : interaction pharmacocinétique par augmentation de la dégradation hépatique du tramadol, ce qui diminue la durée et l'intensité de l'effet antalgique. Adapter la posologie.
- **Médicaments diminuant le seuil épileptogène** : interaction pharmacodynamique indirecte par potentialisation de la dépression du seuil, d'où risque de convulsions.
- **Autres morphiniques** : interaction pharmacodynamique indirecte par majoration de la dépression respiratoire. Eviter si possible cette association.
- **Antiacides** : interaction pharmacocinétique par diminution de l'absorption. Séparer de deux heures la prise des deux médicaments.
- **Inhibiteurs du CYP3A4** : interaction pharmacocinétique par inhibition du métabolisme du tramadol. Diminuer la posologie.

ANNEXE 19 : LA BUPRENORPHINE

NOM	FORME	DOSE	POSOLOGIE
TEMGESIC injectable®	Ampoule injectable sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse	0.3 mg/ml	**Adulte** : 0.3 à 0.6 mg toutes les 6 à 8 h **Sujet âgé** : 0.3 mg toutes les 8 h **Voie épidurale** : 1.2 à 1.5 µg/kg dans 7 à 8 ml EPPI **Voie intrathécale** : 1.2 µg/kg dans 4 ml de glucose 10%
TEMGESIC sublingual®	Comprimé	0.2 mg	**Adulte** : 0.2 à 0.4 mg 3 fois/j dans dépasser 1 mg 3 fois/j **Sujet âgé** : diminuer la posologie de moitié **Enfant de 7 à 15 ans** : 6 µg/kg/j **Comprimé à faire fondre sous la langue**

Contre-indications :

- Insuffisances respiratoires et hépatocellulaires sévères
- Intoxication alcoolique ou delirium tremens
- Sevrage des toxicomanes
- Enfant de moins de 15 ans pour la voie injectable et de moins de 7 ans pour la voie orale

Pharmacocinétique :

Tableau établi selon les références 14, 16, 17, 25.

Voie	Intraveineuse	Intramusculaire	Epidurale	Sublinguale
Absorption				Biodisponibilité : 75%
Début d'action antalgique	10 à 15 min	15 à 25 min	15 min	30 min
Tmax	60 min	90 min	60 à 90 min	120 à 180 min
Durée d'action antalgique	5 à 6 h	6 à 8 h	4 à 8 h	8 à 12 h
½ vie plasmatique	3 h			
Liaison aux protéines plasmatiques	96%			
Métabolisation	N-désalkylation et glucoronoconjugaison			
Elimination	Biliaire et fécale			

Précautions d'emploi :

- Pratiquer la surveillance médicale dans les situations d'urgence
- Chez les sujets héroïnomanes
- Chez l'enfant de 7 à 15 ans
- Evaluer les risques chez la femme enceinte ou allaitante

Effets indésirables :

- **Neurologiques** : somnolence (prévenir les conducteurs de machines les manipulateurs d'engins), vertiges, lipothymies, hallucination, sueurs
- **Digestifs** : nausées, vomissements
- Très rarement : dépression respiratoire, dépendance physique et psychique en cas de traitement prolongé

Interactions médicamenteuses avec :

- **IMAO** : interaction contre-indiquée en raison des risques potentiellement létaux.
- **Autres morphiniques** : interaction pharmacodynamique directe, d'où diminution de leurs effets antalgiques et interaction pharmacodynamique indirecte par potentialisation de la dépression respiratoire. Association déconseillée.
- **Dépresseurs du SNC, alcool** : interaction pharmacodynamique indirecte par potentialisation de la dépression centrale. Eviter si possible cette association.
- **Benzodiazépine, barbituriques** : interaction pharmacodynamique par potentialisation de la dépression respiratoire. Eviter si possible cette association.

ANNEXE 20 : LA PENTAZOCINE

NOM	FORME	DOSAGE	POSOLOGIE
FORTAL injectable®	Ampoules pour voie intramusculaire	30 mg/ml	**Adulte** : 90 à 120 ml/j en 4 à 6 injections sans dépasser 180 mg/j **Sujet âgé et insuffisant rénal** : diminuer la posologie **Produit soumis à la règle des 7 jours**

Pharmacocinétique :

Début d'action antalgique	15 à 30 min
Tmax	15 à 60 min
Durée d'action antalgique	3 h
½ vie plasmatique	3 à 4 h
Liaison aux protéines plasmatiques	50 à 70%
Métabolisation	Hépatique par glucuronoconjugaison
Elimination	Urinaire

Contre-indications :

- Hypersensibilité à la molécule
- Insuffisance respiratoire, hépatocellulaire grave
- Syndrome abdominal d'étiologie inconnue
- Traumatisme crânien et hypertension crânienne
- Etat convulsif
- Intoxication alcoolique et delirium tremens
- Porphyrie
- Enfant de moins de 15 ans
- Grossesse (trimestres II et III), allaitement

Précautions d'emploi :

- Laisser le patient couché pendant 30 minutes après l'administration
- Rarement : possibilité de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal du traitement, ou chez les personnes en état de dépendance aux opiacés
- Chez les insuffisants rénaux et hépatocellulaires, les personnes âgées, en cas de cholécystite, pancréatite
- Risque de mésusage
- Troubles urétro-prostatiques

Effets indésirables :

- **Neurologiques** : somnolence, insomnie, confusion, euphorie, céphalées, vertiges, lipothymies, parfois hallucinations, troubles visuels, sudation, convulsions, myosis, frissons, sudation
- **Genito-urinaires** : rétention urinaire, altération de la fréquence et de l'intensité des contractions
- **Respiratoires** : dépression respiratoire
- **Hématologiques** : agranulocytose
- **Digestifs** : nausées, vomissements, sécheresse de la bouche, constipation, douleurs abdominales, hypertonie biliaire
- **Dermatologiques** : réaction au point d'injection
- **Rarement** : troubles de la miction, tachycardie, hypo ou hypertension, réactions allergiques
- Dépendance, syndrome de sevrage

Interactions médicamenteuses avec :

- **IMAO** : possibilité d'accidents mortels. Il faut laisser un intervalle de 15 jours entre les deux.
- **Dépresseurs du SNC** : interaction pharmacodynamique par potentialisation de la dépression centrale. Eviter si possible cette association.
- **Diazepam, chlordiazépoxide, barbituriques** : incompatibilité chimique.
- **Morphiniques agonistes purs** : interaction pharmacodynamique par compétition sur les récepteurs, d'où diminution de l'effet antalgique ou risque de sevrage. Association déconseillée.

ANNEXE 21 : LA NALBUPHINE

NOM	FORME	DOSAGE	POSOLOGIE
NUBAIN®	Ampoule injectable	20 mg/2 ml	**Adulte** : 0.2 à 0.4 mg/kg toutes les 4 à 6 h sans dépasser 160 mg/j **Enfant de 18 mois à 15 ans** : 0.2 mg/kg toutes les 4 à 6 h **Insuffisant rénal ou hépatique** : diminuer la posologie

Pharmacocinétique :

Début d'action antalgique	**Voie intraveineuse** : 2 à 3 min **Voie intramusculaire** : 15 à 30 min **Voie sous-cutanée** : 15 à 30 min
Tmax	30 min
Durée d'action antalgique	**Adulte** : 3 à 6 h **Enfant** : 3 à 4 h
½ vie plasmatique	**Adulte** : 2 à 3 h **Enfant** : 1 h
Liaison aux protéines plasmatiques	35%
Métabolisation	Hépatique par glucuronoconjugaison
Elimination	Urinaire

Contre-indications :

- Hypersensibilité à la molécule
- Enfant de moins de 18 mois
- Syndrome douloureux abdominal d'origine inconnue

Précautions d'emploi :

- Chez les insuffisants respiratoires, rénaux, hépatiques
- En cas de traumatisme crânien, d'hypertension intracrânienne
- Chez les personnes en état de dépendance aux opiacés (risque de syndrome de sevrage)
- En obstétrique : utilisation sous surveillance stricte, en raison de la diffusion transplacentaire rapide et importante
- Grossesse, allaitement

Effets indésirables :

- **Digestifs** : nausées, vomissements, crampes abdominales, sécheresse buccale
- **Neurologiques** : sueurs, vertiges, somnolence (prévenir les conducteurs de machines les manipulateurs d'engins), céphalées, troubles de l'humeur, troubles visuels, bouffées de chaleur
- **Respiratoires** : dépression respiratoire

Interactions médicamenteuses avec :

- **Dépresseurs du SNC, alcool** : interaction pharmacodynamique par majoration de la dépression centrale.
- **Morphinomimétiques purs** : interaction pharmacodynamique directe par blocage compétitif des récepteurs, d'où la diminution de l'effet antalgique et/ou risque de syndrome de sevrage. Association déconseillée.
- **Dépresseurs respiratoires** : interaction pharmacodynamique par majoration de la dépression respiratoire. Eviter si possible cette association.
- **γ-hydroxybutyrate de sodium**
- **Diazepam, prométhazine** : incompatibilité chimique.

ANNEXE 22 : LA MORPHINE

NOM	FORME	DOSAGE	POSOLOGIE
Sirop de morphine	Sirop	6 mg/10 ml	**Adulte** :10 mg toutes les 4 h, même la nuit. L'augmentation de posologie se fait par paliers de 24 à 48 h (voire 6 à 12 h si nécessaire) **Personne âgée, insuffisant hépatique et rénal** : diminuer la posologie ou espacer les prises **La morphine en solution buvable est soumise à la règle des 14 jours.** **Aucune influence de l'alimentation.**
Solution chloroformée	Solution buvable en ampoule en bouteille	5 mg/10 ml 10 mg/10 ml 20 mg/10 ml	
Solution de morphine	Solution buvable en flacon	De 20 mg/10 ml à 150 mg/10 ml	
Morphine COOPER®	Ampoule buvable	10 mg/10ml 20 mg/10 ml	
Elixir de Brompton	Sirop	10 mg/10 ml en association avec la cocaïne	
SEVREDOL®	Comprimé	10 mg 20mg	**Adulte** : 60 mg/j **Enfant** : 0.4 à 1 mg/kg **Personne âgée, insuffisant hépatique et rénal** : diminuer la posologie ou espacer les prises **Comprimé à avaler sans croquer pendant ou hors des repas.** **Spécialité soumise à la règle des 14 j**
MOSCONTIN®	Comprimé matriciel	10, 30, 60, 100, 200 mg	**Adulte** :20 à 400 mg/24 h espacés de 12 h **Personne âgée, insuffisant hépatique et rénal** : diminuer la posologie ou espacer les prises **Aucune influence de l'alimentation.** **Spécialités soumises à la règle des 28 j**
SKENAN LP®	Gélule LP		
KAPANOL LP®	Gélule LP	20, 50, 100 mg	**Adulte** : 20 à 100 mg/j en une prise **Personne âgée, insuffisant hépatique et rénal** : diminuer la posologie ou espacer les prises **Aucune influence de l'alimentation.** **Spécialité soumise à la règle des 28 j**
Chlorhydrate de morphine Aguettant sans conservateur® Morphine MERAM®	Ampoule injectable	10 mg/ml 20 mg/ml	**Adulte** : • IV : 1 à 3 mg toutes les 10 min • SC : 5 à 10 mg toutes les 4 à 6 h • PCA : bolus de 0.5 à 1 mg avec une période réfractaire de 10 min • Perfusion IV :1 à 5 mg/h • Péridurale : 2 à 6 mg toutes les 12 à 24 h • Intrathécale : 0.1 à 0.2 mg toutes les 12 à 24 h **Enfant** : • IV : 0.025 à 0.1 mg/kg puis bolus de 0.025 mg/kg toutes les 5 à 10 min • Perfusion IV : 0.01 à 0.02 mg/kg/h • PCA : dose continue de 0.005 à 0.02 mg/kg/h avec des bolus de 0.015 à 0.02 mg/kg et une période réfractaire de 10 à 15 min • Péridurale :0.03 à0.05 mg/kg toutes les 12 à 24 h **Personne âgée, insuffisant hépatique et rénal** : diminuer la posologie ou espacer les prises **Spécialités soumises à la règle des 7 j et à celle des 28 j pour les perfusions IV** La morphine MERAM® n'est pas utilisable en voie médullaire.
Morphine Lavoisier® sans conservateur	Ampoule injectable	10 mg/ml 20 mg/ml 50mg/5 ml 100mg/5 ml	

NOM	FORME	DOSAGE	POSOLOGIE
Morphine MERAM® 1%sans conservateur	Ampoule injectable	10 mg/ml 20 mg/ml	**Adulte** : • SC, intramusculaire : 10 à 20 mg/j • Perfusion IV : 60 à 80 mg/j • Péridurale : 0.05 à 0.15 mg/kg/j • Intrathécale : 0.02 à 0.03 mg/kg/j • Intraventriculaire : 0.0015 à 0.03 mg/kg/j **Personne âgée, insuffisant hépatique et rénal** : diminuer la posologie ou espacer les prises **Spécialités soumises à la règle des 7 j et des 28 j dans le cas des perfusions IV**

Equivalence de posologies entre les différentes voies :

Posologie :

- intraveineuse : $^1/_3$ posologie voie orale
- sous-cutanée : ½ posologie voie orale
- péridurale : 1/10 à 1 /20 de la posologie par voie orale
- intrathécale : 1/50 à 1/200 posologie de la voie orale

Pharmacocinétique :

Voie	Délai d'action	Durée d'action	Liaison aux protéines plasmatiques	Métabolisation	Elimination
Intraveineuse	10 min	4-5 h	30%	Hépatique par glucuronidation en 6 morphine glucuronide, 50 fois plus puissant que la morphine et en 3 morphine glucuronide	Urinaire à 90% Fécale 10%
Sous-cutanée	60 min	4-5 h			
Intramusculaire	30 min	4-5 h			
Péridurale	30-60 min	12-24 h			
Intrathécale	10-20 min	24 h-6 j			
Intraventriculaire	15 min	24 h			
Voie orale	20-60 min	4 h			
Voie orale LP		12 à 24 h			

Contre-indications :

- Hypersensibilité à la molécule
- Insuffisance respiratoire et/ou hépatocellulaire sévère
- Syndrome abdominal d'étiologie inconnue
- Traumatisme crânien et hypertension crânienne
- Epilepsie non contrôlée
- Intoxication alcoolique et delirium tremens
- Enfant de moins de 6 ans pour la forme comprimé, sinon enfant de moins de 3 mois,,?????? enfant de moins de 6 mois pour la forme LP
- Allaitement

Effets indésirables :

- **Digestifs** : nausées, vomissements, constipation, hypertonie des voies biliaires
- **Neurologiques** : confusion chez le sujet âgé, vertiges, sédation (prévenir les conducteurs de machines et les manipulateurs d'engins), augmentation de la pression intracrânienne
- **Respiratoires** : dépression respiratoire
- **Urinaires** : rétention urinaire si adénome prostatique, sténose urétrale
- **Cardiaques** : hypotension orthostatique, bradycardie
- Risque de dépendance avec syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement

Précautions d'emploi :

- Surveiller cliniquement les insuffisants respiratoires
- Risque de confusion mentale chez les personnes âgées
- Si constipation : prendre en charge
- En cas d'augmentation de la pression intracrânienne
- Enfant, sujet âgé, conducteur de machines

- En cas d'insuffisance hépatocellulaire, insuffisance rénale, surrénalienne
- En cas d'hypothyroïdie, choc, dilatation cervicale de plus de 5 cm
- Grossesse : tenir compte du rapport bénéfice/risque.
- En cas d'antécédent de toxicomanie
- Pour la forme intraveineuse chez l'enfant de moins de 3 mois

Interactions médicamenteuses :

- **Agonistes/antagonistes morphiniques** : interaction pharmacodynamique directe par blocage compétitif des récepteurs, d'où une diminution de l'effet antalgique. Association déconseillée.
- **Benzodiazépines, barbituriques, autres morphiniques** : interaction pharmacodynamique indirecte par potentialisation de la dépression respiratoire. Eviter si possible cette association.
- **Dépresseurs du SNC, alcool** : interaction pharmacodynamique indirecte par potentialisation de la dépression centrale. Eviter si possible cette association
- **Trovafloxacine** : interaction pharmacodynamique par diminution de la biodisponibilité. Séparer de 2 heures la prise des deux médicaments.
- **Rifampicine** : interaction pharmacodynamique au niveau de la métabolisation : induction de la dégradation de la morphine par la rifampicine, d'où une diminution des concentrations plasmatiques. Evaluer fréquemment la douleur pour pouvoir adapter la posologie.
- **Antagonistes morphiniques** : interaction pharmacodynamique directe par action sur les mêmes récepteurs, d'où l'absence d'effet antalgique. Association déconseillée.
- **IMAO** : risque potentiellement létal. Séparer de 15 jours la prise des deux.

ANNEXE 23 : LA PETHIDINE

NOM	FORME	DOSAGE	POSOLOGIE
DOLOSAL®	Ampoule pour Intramusculaire Intraveineuse Péridurale	100 mg/2 ml	**Adulte : Intraveineuse lente** : 100 mg sur 15 min **Intramusculaire profonde** : 100 à 600 mg/j en espaçant les prises d'au moins 4 h **Enfant** : ne pas dépasser 10 mg/kg/j **Produit soumis à la règle des 7 jours**

Pharmacocinétique :

Début d'action antalgique	20 à 60 min
Tmax	40 min pour la voie IV 50 min pour la voie IM
Durée d'action antalgique	3 à 4 h
½ vie plasmatique	**Péthidine** : 3.6 h **Norpéthidine** : 8 h
Liaison aux protéines plasmatiques	40%
Métabolisation	Hépatique par les cytochromes P450 en norpéthidine actif
Elimination	Urinaire

Contre-indications :

- Hypersensibilité à la molécule
- Insuffisance respiratoire et hépatocellulaire sévère
- Syndrome abdominal d'étiologie inconnue
- Traumatisme crânien et hypertension crânienne
- Etat convulsif
- Intoxication alcoolique et delirium tremens
- Enfant de moins de 6 mois
- Grossesse (trimestre I), allaitement

Précautions d'emploi :

- Chez le sujet âgé, l'insuffisant rénal, hépatocellulaire, surrénalien
- Hypo ou hyperthyroïdie, pathologie urétro-prostatique
- Choc hypovolémique
- Grossesse trimestre II et III
- Pour la forme intraveineuse : avoir un antagoniste à portée
- Limiter la durée de prescription en raison de la toxicité de son métabolite

Effets indésirables :

- **Respiratoires** : dépression respiratoire
- **Digestifs** : nausées, vomissements, constipation, contraction des voies biliaires
- **Neurologiques** : sensation vertigineuse, augmentation de la pression intracrânienne, sédation (altération dangereuse de la vigilance), excitation, confusion, hallucination (sujet âgé), convulsions en cas d'utilisation prolongée
- **Cardio-vasculaires** : tachycardie, hypotension orthostatique
- **Urinaires** : rétention urinaire en cas d'adénome prostatique
- Risque de dépendance physique, psychique et de tolérance. Risque toxicomanogène

Interactions médicamenteuses avec :

- **IMAO** : association contre-indiquée en raison de troubles potentiellement létaux.
- **Dépresseurs du SNC, alcool** : interaction pharmacodynamique indirecte par majoration de la dépression centrale. Eviter si possible cette association.
- **Atropiniques** : interaction pharmacodynamique indirecte par majoration des effets indésirables anticholinergiques. Tenir compte de cette association.
- **Agonistes/antagonistes morphiniques** : interaction pharmacodynamique directe par compétition au niveau des récepteurs, d'où diminution de l'effet antalgique et risque d'apparition d'un syndrome de sevrage. Association déconseillée.
- **Analgésiques, morphiniques, barbituriques, benzodiazépine** : interaction pharmacodynamique indirecte par majoration de la dépression respiratoire. Eviter si possible cette association.
- **Solutions alcalines, thiopental, iode, iodures** : incompatibilité physico-chimique.

ANNEXE 24 : LE DEXTROMORAMIDE

NOM	FORME	DOSAGE	POSOLOGIE
PALFIUM®	Comprimé	5 mg	**Adulte** :5 à 10 mg toutes les 4 à 6 h sans dépasser 120 mg/j **Comprimé à avaler avec un grand verre d'eau ou dissous dans l'eau, 30 min avant ou 2 h après le repas** **Molécule soumise à la règle des 7 jours**
PALFIUM injectable®	Ampoule injectable intramusculaire	5 mg/ml	5 à 30 mg/j sans dépasser 40 mg/j **Molécule soumise à la règle des 7 jours**

Pharmacocinétique :

Absorption	Bonne pour la voie orale
Début d'action antalgique	**Voie orale** : 30 min **Voie intramusculaire** : 5 à 15 min
Tmax	?
Durée d'action antalgique	2 à 4 h
½ vie plasmatique	?
Liaison aux protéines plasmatiques	?
Métabolisation	Hépatique en dérivés oxydés et hydroxylés puis glucuronoconjugaison
Elimination	Urinaire

? : donnée non disponible.

Contre-indications :

- Hypersensibilité à la molécule
- Voie intraveineuse pour la solution injectable
- Insuffisance respiratoire et/ou hépatocellulaire
- Syndrome abdominal d'étiologie inconnue
- Traumatisme crânien et/ou hypertension crânienne
- Etat convulsif
- Intoxication alcoolique et delirium tremens
- Enfant de moins de 16 ans
- Grossesse, allaitement

Précautions d'emploi :

- Laisser le malade couché 30 minutes après l'injection
- Chez le sujet âgé, l'insuffisant rénal, hépatocellulaire, surrénalien
- En cas d'hypothyroïdie, de choc, de pathologie urétro-prostatique

Effets indésirables :

- **Digestifs** : nausées, vomissements, constipation, hypertonie des voies biliaires
- **Urinaires** : rétention urinaire en cas de pathologie urétro-prostatique
- **Neurologiques** : excitation avec confusion, hallucination (sujet âgé), somnolence (prévenir les conducteurs de machines les manipulateurs d'engins), augmentation de la pression intracrânienne
- **Respiratoires** : dépression respiratoire, bronchoconstriction lié à une histaminolibération et à un effet cholinergique
- **Cardiaques** : hypotension, bradycardie
- Dépendance physique, psychique pouvant apparaître rapidement, substance toxicomanogène
- Syndrome de sevrage à l'arrêt brutal du traitement

Interactions médicamenteuses avec :

- **Dépresseurs du SNC, alcool** : interaction pharmacodynamique indirecte par majoration de la dépression centrale. Association déconseillée.
- **Agonistes/antagonistes morphiniques** : interaction pharmacodynamique directe par compétition au niveau des récepteurs, d'où une diminution de l'effet antalgique. Association déconseillée.
- **Tous les dérivés morphiniques** : interaction pharmacodynamique par majoration de la dépression respiratoire. Eviter si possible cette association.
- **IMAO** : interaction potentiellement létale.
- **Traitement anticoagulant** : risque d'hématome, comme pour tout traitement par voie intramusculaire.

ANNEXE 25 : L'OXYCODONE

NOM	FORME	DOSAGE	POSOLOGIE
EUBINE®	Suppositoire	20 mg	**Adulte** : 1 suppositoire toutes les 6 h sans dépasser 4 suppositoires/j pendant une durée courte **Molécule soumise à la règle des 7 jours**

Pharmacocinétique :

Début d'action antalgique	?
Tmax	?
Durée d'action antalgique	?
½ vie plasmatique	?
Liaison aux protéines plasmatiques	?
Métabolisation	Hépatique en noroxycodone
Elimination	Urinaire

? : donnée non disponible.

Contre-indications :

- Hypersensibilité à la molécule
- Enfant de moins de 12 ans
- Insuffisant respiratoire, hépatocellulaire sévère
- Syndrome abdominal d'origine inconnue
- Etats convulsifs
- Antécédents de rectorragies
- Grossesse, allaitement

Précautions d'emploi :

- Insuffisance rénale, respiratoire, hépatique
- Sujet âgé
- Pathologie urétro-prostatique
- Constipation
- Hypertension intracrânienne, traumatisme crânien

Effets indésirables :

- **Digestifs** : nausées, vomissements, constipation, intolérance rectale
- **Neurologiques** : confusion chez le sujet âgé, sédation (prévenir les conducteurs de machines et les manipulateurs d'engins), augmentation de la pression intracrânienne, excitation, cauchemars
- **Respiratoires** : dépression respiratoire, apnée
- **Urinaires** : dysurie et rétention urinaire en cas adénome prostatique
- Risque de dépendance avec syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement

Interactions médicamenteuses avec :

- **Agonistes/antagonistes morphiniques** : interaction pharmacodynamique directe par compétition au niveau des récepteurs, d'où diminution de l'effet antalgique et risque de syndrome de sevrage. Association déconseillée.
- **Benzodiazépines, barbituriques, autres morphiniques** : interaction pharmacodynamique indirecte par potentialisation de la dépression respiratoire. Eviter si possible cette association.
- **Dépresseurs du SNC, alcool** : interaction pharmacodynamique indirecte par potentialisation de la dépression centrale. Eviter si possible cette association.

ANNEXE 26 : LA POUDRE D'OPIUM

NOM	FORME	DOSAGE	POSOLOGIE
LAMALINE®	Gélule	10 mg + 300 mg de paracétamol + 10 mg de belladone + 30 mg de caféine	**Adulte** : 1 à 2 gélules 3 à 5 fois/j sans dépasser 10 gélules/j **Insuffisant rénal sévère** : espacer les prises de 8 h
	Suppositoire	15 mg + 500 mg de paracétamol + 30 mg de belladone + 50 mg de caféine	**Adulte** : 1 suppositoire 2 à 3 fois/j sans dépasser 6 suppositoires/j **Insuffisant rénal sévère** : espacer les prises de 8 h

Pharmacocinétique :

Absorption	Ralentie par l'alimentation en raison de la présence de paracétamol, sans modification de la biodisponibilité
Début d'action antalgique	15 à 30 min
Tmax	2 à 4 h
Durée d'action antalgique	4 à 6 h
½ vie plasmatique	2 à 3 h
Liaison aux protéines plasmatiques	30% à 40%
Métabolisation	Hépatique par glucuronoconjugaison
Elimination	Urinaire

Contre-indications :

- Hypersensibilité à la molécule
- Enfant de moins de 15 ans
- Insuffisant hépatocellulaire
- Accident allergique au paracétamol
- Risque de glaucome par fermeture de l'angle, adénome prostatique en raison de présence de belladone
- Grossesse, allaitement

Précautions d'emploi :

- Insuffisant respiratoire chronique
- Sujet âgé

Effets indésirables :

- **Digestifs** : constipation (opium et belladone)
- **Neurologiques** : excitation (caféine)
- **Allergiques** : accidents allergiques liés au paracétamol
- **Atropiniques** (belladone)

Interactions médicamenteuses avec :

- **Enoxacine, ciprofloxacine, norfloxacine** : interaction pharmacocinétique par diminution de la métabolisation hépatique de la caféine d'où augmentation de son taux circulant.
- **Autres morphiniques** : interaction pharmacodynamique indirecte par potentialisation de la dépression respiratoire. Eviter si possible cette association.
- **Dépresseurs du SNC, alcool** : interaction pharmacodynamique indirecte par potentialisation de la dépression centrale. Eviter si possible cette association.

ANNEXE 27 : LE NEFOPAM

NOM	FORME	DOSAGE	POSOLOGIE
ACUPAN injectable®	Ampoule pour intramusculaire, intraveineuse lente	20 mg/2 ml	**Adulte** : 20 mg toutes les 4 à 6 h sans dépasser 120 mg/j **Administrer en intraveineuse lente, d'au moins 5 min.**

Pharmacocinétique :

Début d'action antalgique	15 à 30 min
Tmax	30à 60 min
Durée d'action antalgique	4 à 6 h
½ vie plasmatique	4 à 5 h
Liaison aux protéines plasmatiques	71 à 76%
Métabolisation	Hépatique inactivante
Elimination	Urinaire essentiellement

Contre-indications :

- Convulsions et antécédents de troubles convulsifs
- Risque de rétention urinaire liée à des troubles prostatiques
- Risque de glaucome
- Enfant de moins de 15 ans
- Grossesse, allaitement

Précautions d'emploi :

- Insuffisance hépatocellulaire, rénale

Effets indésirables :

- **Digestifs** : nausées, vomissements, malaises
- **Atropiniques** : sécheresse buccale, tachycardie, palpitations, vertiges, rétention urinaire, excitabilité, irritabilité, constipation
- **Cardiaques** : augmentation modérée et transitoire de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle
- **Neurologiques** : somnolence
- **Cutanés** : sueur

Interactions médicamenteuses avec :

- **Médicaments à composantes anticholinergiques principales ou secondaires** : interaction pharmacodynamique indirecte par majoration des effets atropiniques. Tenir compte de cette association.

Votre satisfaction en 4 questions

En remplissant ce questionnaire, vous contribuerez à l'amélioration constante de la prise en charge de la douleur à l'hôpital

Date ... /.../..... Chambre : .....
Votre âge :..... Votre sexe : F M
Pour quelle raison avez-vous été hospitalisé(e) ?.....
Avez-vous été opéré ? -Oui -Non
Si oui :quelle intervention chirurgicale avez-vous subie ?.....

1. Avez-vous souffert pendant votre hospitalisation ?
- Pas du tout
- Un peu
- Beaucoup

2. Si vous avez souffert,
à quel moment la douleur a-t-elle été maximale ?
.....
.....
.....

3. Souffrez-vous encore ?
- Pas du tout
- Un peu
- Beaucoup

4. Etes-vous satisfait(e) du traitement de votre douleur ?
- Oui
- Non

Observations complémentaires

.....
.....
.....
.....
.....

Questionnaire de Mc GILL

Nom du malade _____ Date _____ Heure _____

Antalgique(s) _____ Posologie _____ Heure de prise _____

_____ Posologie _____ Heure de prise _____

Temps d'administration de l'analgésique (en heures) : + 4 + 1 + 2 + 3

IED S_____ A_____ E_____ D(S) _____ D(AE) _____ D(T) _____ IED(T) _____
(1-10) (11-15) (16) (17-19) (20) (17-20) (1-20)

1- frémissement frisson pulsation battement martèlement	12- à soulever le coeur suffocante	IAD____	Commentaires :
2- secousse clignotement éclair	13- affreuse effroyable terrifiante		
3- piqûre vrille transperçante poignard	14- épuisante éreintante harassante vicieuse à mourir		ANNEXE 29 : QUESTIONNAIRE DE MC GILL
4- coupante tranchante lacérante	15- déprimante aveuglante		
5- pincement pesanteur tiraillement crampe broiement	16- agaçante exaspérante intense horrible intolérable		
6- tiraillement arrachement torsion	17- envahissante rayonnante pénétrante transperçante		DUREE constante périodique brève
7- chaude brûlante bouillante comme marquée au fer rouge	18- raide engourdie tendue qui serre qui arrache		Sommeil bon irrégulier ne peut pas dormir
8- fourmillement démangeaison picotement piqûre d'abeille	19- fraîche froide glacée		Notes :
9- sourde diffuse douloureuse pénible écrasante	20- tenace nauséeuse épouvantable atroce à souffrir le martyr	Symptômes associés nausée étourdissements vertiges constipation	Apports alimentaires complets partiels insuffisants aucun
10- endolorie crispée écorchée fendue	Intensité Actuelle de la Douleur(IAD) 0 pas de douleur 1 légère 2 inconfortable	Notes :	Activités régulières partielles minimes aucune Notes
11- fatigante épuisante	3 forte 4 horrible 5 insupportable		

• Adaptation française de Suzanne Veilleux, Didier Sicard & André Bohuon

Les mots utilisés se regroupent en quatre secteurs : 1 à 10 = sensoriel ; 11 à 15 = affectif ; évaluation = 16 ; divers = 17 à 20

1. La valeur du mot correspond à son rang dans la liste et le total des points est l'Index d'évaluation de la douleur (IED)

L'intensité actuelle de la douleur (IAD) est calculée sur une échelle de 0 à 5. OR. Melzack, 1970.

D'après R. Melzack, *The Mc Gill pain questionnary : major properties and scoring methods.* - Pain, 1975 ; 1 : 277-99.

ANNEXE 30 : Le Questionnaire Douleur St-Antoine (QDSA)

C'est l'adaptation française du MPQ (6). Le nombre de qualificatifs a été diminué et leur classement a été modifié, tenant compte des critiques formulées à l'égard du MPQ. Dans le QDSA, 61 propositions sont réparties en 17 sous-classes : 9 sensorielles, 7 affectives et 1 évaluative.

Questionnaire de la Douleur de Saint-Antoine (QDSA).

A	☐	Battements	H	☐	Picotements
	☐	Pulsations		☐	Fourmillements
	☐	Elancements		☐	Démangeaisons
	☐	En éclairs			
	☐	Décharges électriques	I	☐	Engourdissement
	☐	Coups de marteau		☐	Lourdeur
				☐	Sourde
B	☐	Rayonnante			
	☐	Irradiation	J	☐	Fatigante
				☐	Epuisante
C	☐	Piqûre		☐	Ereintante
	☐	Coupure			
	☐	Pénétrante	K	☐	Nauséeuse
	☐	Transperçante		☐	Suffocante
	☐	Coup de poignard		☐	Syncopale
D	☐	Pincement	L	☐	Inquiétante
	☐	Serrement		☐	Oppressante
	☐	Compression		☐	Angoissante
	☐	Ecrasement			
	☐	En étau	M	☐	Harcelante
	☐	Broiement		☐	Obsédante
				☐	Cruelle
E	☐	Tiraillement		☐	Torturante
	☐	Etirement		☐	Suppliciante
	☐	Distension			
	☐	Déchirure	N	☐	Gênante
	☐	Torsion		☐	Désagréable
	☐	Arrachement		☐	Pénible
				☐	Insupportable
F	☐	Chaleur			
	☐	Brûlure	O	☐	Enervante
				☐	Exaspérante
G	☐	Froid		☐	Horripilante
	☐	Glace			
			P	☐	Déprimante
				☐	Suicidaire

Décrivez la douleur telle que vous la ressentez en général.
Sélectionnez les qualificatifs qui correspondent à ce que vous ressentez. Dans chaque groupe de mots, choisir le mot le plus exact. Précisez la réponse en donnant au qualificatif que vous avez choisi une note de 0 à 4 selon le code suivant :

0 absent / pas du tout
1 faible / un peu
2 modéré / moyennement
3 fort / beaucoup
4 extrêmement fort / extrêmement

D'après F. Boureau & coll.
Elaboration d'un questionnaire d'auto-évaluation de la douleur par liste de qualificatifs. Comparaison avec le Mc Gill pain questionnary de Melzack.
Thérapie, 1984 ; 39 : 119-39.

ANNEXE 31 : ECHELLE DOULEUR ENFANT GUSTAVE ROUSSY

ÉCHELLE DOULEUR ENFANT GUSTAVE ROUSSY®

Nom de l'enfant : _____ Date : _____ Nom de l'examinateur : _____

ITEM 1 : POSITION ANTALGIQUE AU REPOS

Spontanément, l'enfant évite une position ou bien s'installe dans une posture particulière, malgré une certaine gêne, pour soulager la tension d'une zone douloureuse. A évaluer lorsque l'enfant est SANS ACTIVITÉ PHYSIQUE, allongé ou assis. A NE PAS CONFONDRE avec l'attitude antalgique dans le mouvement.

COTATION :

0 : Absence de position antalgique : l'enfant peut se mettre n'importe comment.
1 : L'enfant semble éviter certaines positions.
2 : L'enfant évite certaines positions mais n'en paraît pas gêné.
3 : L'enfant choisit une position antalgique évidente, qui lui apporte un certain soulagement.
4 : L'enfant recherche sans succès une position antalgique et n'arrive pas à être bien installé.

ITEM 2 : MANQUE D'EXPRESSIVITÉ

Concerne la capacité de l'enfant à ressentir et à exprimer sentiments et émotions, par son visage, son regard et les inflexions de sa voix. A étudier alors que l'enfant aurait des raisons de s'animer (jeux, repas, discussion).

COTATION :

0 : L'enfant est vif, dynamique, avec un visage animé.
1 : L'enfant paraît un peu terne, éteint.
2 : Au moins un des signes suivants :
- traits du visage peu expressifs, regard morne, voix marmonnée et monotone, débit verbal lent.

3 : Plusieurs des signes ci-dessus sont nets
4 : Visage figé, comme agrandi. Regard vide. Parle avec effort.

ITEM 3 : PROTECTION SPONTANÉE DES ZONES DOULOUREUSES

En permanence l'enfant est attentif à éviter un contact sur la zone douloureuse.

COTATION :

0 : L'enfant ne montre aucun souci de se protéger.
1 : L'enfant évite les heurts violents.
2 : L'enfant protège son corps, en évitant et en écartant ce qui pourrait le toucher.
3 : L'enfant se préoccupe visiblement de limiter tout attouchement d'une région de son corps.
4 : Toute l'attention de l'enfant est requise pour protéger la zone atteinte.

ITEM 4 : PLAINTES SOMATIQUES

Cet item concerne la façon dont l'enfant a dit qu'il avait mal, spontanément ou à l'interrogatoire, pendant le temps d'observation.

COTATION :

0 : Pas de plainte : l'enfant n'a pas dit qu'il avait mal.
1 : Plaintes "neutres" :
- sans expression affective (dit en passant "j'ai mal...").
- et sans effort pour le dire (ne se dérange pas exprès).

2 : Au moins un des signes suivants :
- a suscité la question "qu'est-ce que tu as, tu as mal ?"
- voix geignarde pour dire qu'il a mal.
- mimique expressive accompagnant la plainte.

3 : En plus de la cotation 2, l'enfant :
- a attiré l'attention pour dire qu'il a mal.
- a demandé un médicament.

4 : C'est au milieu de gémissements, sanglots ou supplications que l'enfant dit qu'il a mal.

ITEM 5 : ATTITUDE ANTALGIQUE DANS LE MOUVEMENT

Spontanément, l'enfant évite la mobilisation, ou l'utilisation d'une partie de son corps. A rechercher au cours d'ENCHAINEMENTS DE MOUVEMENTS (ex. : la marche) éventuellement sollicités. A NE PAS CONFONDRE avec la lenteur et rareté des mouvements.

COTATION :

0 : L'enfant ne présente aucune gêne à bouger tout son corps. Ses mouvements sont souples et aisés.
1 : L'enfant montre une gêne, un manque de naturel dans certains de ses mouvements.
2 : L'enfant prend des précautions pour certains gestes.
3 : L'enfant évite nettement de faire certains gestes, il se mobilise avec prudence et attention.
4 : L'enfant doit être aidé, pour lui éviter des mouvements trop pénibles.

ITEM 6 : DÉSINTÉRÊT POUR LE MONDE EXTÉRIEUR

Concerne l'énergie disponible pour entrer en relation avec le monde environnant.

COTATION :

0 : L'enfant est plein d'énergie, s'intéresse à son environnement, peut fixer son attention et est capable de se distraire.
1 : L'enfant s'intéresse à son environnement, mais sans enthousiasme.
2 : L'enfant s'ennuie facilement, mais peut être stimulé.
3 : L'enfant se traîne, incapable de jouer, il regarde passivement.
4 : L'enfant est apathique et indifférent à tout.

ITEM 7 : CONTRÔLE EXERCÉ PAR L'ENFANT QUAND ON LE MOBILISE (mobilisation passive)

L'enfant que l'on doit remuer pour une raison banale (bain, repas) surveille le geste, donne un conseil, arrête la main ou la tient.

COTATION :

0 : L'enfant se laisse mobiliser sans y accorder d'attention particulière.
1 : L'enfant a un regard attentif quand on le mobilise.
2 : En plus de la cotation 1, l'enfant montre qu'il faut faire attention en le remuant.
3 : En plus de la cotation 2, l'enfant retient de la main ou guide les gestes du soignant.
4 : L'enfant s'oppose à toute initiative du soignant ou obtient qu'aucun geste ne soit fait sans son accord.

ITEM 8 : LOCALISATION DE ZONES DOULOUREUSES PAR L'ENFANT

Spontanément ou à l'interrogatoire, l'enfant localise sa douleur.

COTATION :

0 : Pas de localisation : à aucun moment, l'enfant ne désigne une partie de son corps comme gênante.
1 : L'enfant signale, UNIQUEMENT VERBALEMENT, une sensation pénible dans une région vague sans autre précision.
2 : En plus de la cotation 1, l'enfant montre avec un geste vague cette région.
3 : L'enfant désigne avec la main une région douloureuse précise.
4 : En plus de la cotation 3, l'enfant décrit, d'une manière assurée et précise, le siège de sa douleur.

ITEM 9 : REACTIONS A L'EXAMEN DES ZONES DOULOUREUSES

L'examen de la zone douloureuse déclenche chez l'enfant un mouvement de défense, ou de retrait, et des réactions émotionnelles. Ne noter que les réactions provoquées par l'examen, et NON CELLES PRÉ-EXISTANTES À L'EXAMEN.

COTATION :

0 : Aucune réaction déclenchée par l'examen.
1 : L'enfant manifeste, juste au moment où on l'examine, une certaine réticence.
2 : Lors de l'examen, on note au moins un ce ces signes : raideur de la zone examinée, crispation du visage, pleurs brusques, blocage respiratoire.
3 : En plus de la cotation 2, l'enfant change de couleur, transpire geint ou cherche à arrêter l'examen.
4 : L'examen de la région douloureuse est quasiment impossible, en raison des réactions de l'enfant.

ITEM 10 : LENTEUR ET RARETÉ DES MOUVEMENTS

Les mouvements de l'enfant sont lents, peu amples et un peu rigides, même à distance de la zone douloureuse. Le tronc et les grosses articulations sont particulièrement immobiles. A comparer avec l'activité gestuelle habituelle d'un enfant de cet âge.

COTATION :

0 : Les mouvements de l'enfant sont larges, vifs, rapides, variés, et lui apportent un certain plaisir.
1 : L'enfant est un peu lent, et bouge sans entrain.
2 : Un des signes suivants :
- latence du geste,
- mouvements restreints,
- gestes lents,
- initiatives motrices rares.

3 : Plusieurs des signes ci-dessus sont nets.
4 : L'enfant est comme figé, alors que rien ne l'empêche de bouger.

Signes Directs de Douleur :
1 + 3 + 5 + 7 + 9 = I___I___I

Expression Volontaire de Douleur :
4 + 8 = I___I___I

Atonie Psycho Motrice :
2 + 6 + 10 = I___I___I

ANNEXE 32 : TEST D'AMIEL-TISON

CRITERES	0	1	2
Sommeil des 30 mn précédentes	Néant	Courtes périodes (5 mn)	Sommeil calme (10 mn)
Faciès douloureux	Permanent	Intermittent	Absent
Cri	Répétitif, aigu	Modulé, normal	Pas de cri
Motilité	Agitation +++	Agitation +	Normale
Excitabilité	Trémulations, clonies	Réactivité excessive	Calme, peu excitable
Crispation des doigts, orteils	Globale et permanente	Peu marquée intermittente	Absente
Succion	Absente, ébauches anarchiques	Faible, stoppée par les cris	Vigoureuse, pacifiante
Tonus général	Hypertonie +++	Hypertonie faible	Normal
Consolabilité	Nulle	En 1-2 mn	Moins de 1 mn
Intérêt pour l'examinateur	Nul pour toute stimulation	Difficile à obtenir	Durablement attentif

ANNEXE 33 : *Echelle DOLOPLUS*

Évaluation comportementale de la douleur de la personne âgée

(en cours d'Évaluation par le collectif DOLOPLUS)

NOM : Prénom : Service :		Dates			
RETENTISSEMENT SOMATIQUE					
1. Plaintes somatiques	• pas de plainte	0	0	0	0
	• plaintes uniquement à la sollicitation	1	1	1	1
	• plaintes spontanées occasionnelles	2	2	2	2
	• plaintes spontanées continues	3	3	3	3
2. Positions antalgiques au repos	• pas de position antalgique	0	0	0	0
	• le sujet évite certaines positions de façon occasionnelle	1	1	1	1
	• position antalgique permanente et efficace	2	2	2	2
	• position antalgique permanente inefficace	3	3	3	3
3. Protection de zones douloureuses	• pas de protection	0	0	0	0
	• protection à la sollicitation n'empêchant pas la poursuite de l'examen ou des soins	1	1	1	1
	• protection à la sollicitation empêchant tout examen ou soins	2	2	2	2
	• protection au repos, en l'absence de toute sollicitation	3	3	3	3
4. Mimique	• mimique habituelle	0	0	0	0
	• mimique semblant exprimer la douleur à la sollicitation	1	1	1	1
	• mimique semblant exprimer la douleur en l'absence de toute sollicitation	2	2	2	2
	• mimique inexpressive en permanence et de manière inhabituelle (atone, figée, regard vide)	3	3	3	3
5. Sommeil	• sommeil habituel	0	0	0	0
	• difficultés d'endormissement	1	1	1	1
	• réveils fréquents (agitation motrice)	2	2	2	2
	• insomnie avec retentissement sur les phases d'éveil	3	3	3	3
RETENTISSEMENT PSYCHOMOTEUR					
6. Toilette et/ou habillage	• possibilités habituelles inchangées	0	0	0	0
	• possibilités habituelles peu diminuées (précautionneux mais complet)	1	1	1	1
	• possibilités habituelles très diminuées, toilette et/ou habillage étant difficiles et partiels	2	2	2	2
	• toilette et/ou habillage impossibles, le malade exprimant son opposition à toute tentative	3	3	3	3
7. Mouvements	• possibilités habituelles inchangées	0	0	0	0
	• possibilités habituelles actives limitées (le malade évite certains mouvements, diminue son périmètre de marche, ...)	1	1	1	1
	• possibilités habituelles actives et passives limitées (même aidé, le malade diminue ses mouvements)	2	2	2	2
	• mouvement impossible, toute mobilisation entraînant une opposition	3	3	3	3
RETENTISSEMENT PSYCHOSOCIAL					
8. Communication	• inchangée	0	0	0	0
	• intensifiée (la personne attire l'attention de manière inhabituelle)	1	1	1	1
	• diminuée (la personne s'isole)	2	2	2	2
	• absence ou refus de toute communication	3	3	3	3
9. Vie sociale	• participation habituelle aux différentes activités (repas, animations, ateliers thérapeutiques, ...)	0	0	0	0
	• participation aux différentes activités uniquement à la sollicitation	1	1	1	1
	• refus partiel de participation aux différentes activités	2	2	2	2
	• refus de toute vie sociale	3	3	3	3
10. Troubles du comportement	• comportement habituel	0	0	0	0
	• troubles du comportement réactionnel itératif	1	1	1	1
	• troubles du comportement réactionnel permanent	2	2	2	2
	• troubles du comportement permanent (en dehors de toute sollicitation)	3	3	3	3
-93951597-	**SCORE**				

D'après B. Wary et Collectif DOLOPLUS *Plaidoyer pour l'évaluation de la douleur chez les sujets âgés.* Gérontologie et Société « Qualité de vie » 1997 ; 78 : 83-94.

Fiche d'évaluation de la douleur

Date							
10							
9							
8							
7							
6							
5							
4							
3							
2							
1							
0							
Heure							
Médicaments							

ANNEXE 34 : FICHE D'EVALUATION DE LA DOULEUR

ANNEXE 35 : PROTOCOLE D'ANALGESIE EN TRAUMATOLOGIE

CENTRE HOSPITALIER
DE MOÛTIERS

AVRIL 1998

PROTOCOLE D'ANALGESIE PRE-OPERATOIRE POUR LA TRAUMATOLOGIE

Mettre en prescription de façon systématique sauf contre-indication ou allergies :

I) PARACETAMOL

- chez l'adulte de poids supérieur ou égal à 70 kg : 2 g x 5/j
- chez l'adulte de poids inférieur à 70 kg : 2 g x 4
- en dessous de 40 kg : adapter la posologie au poids (voir médecin).

II) AINS IV

- chez l'adulte : profenid 100 mg x 2 / jour en mini-perfusion et protecteur gastrique : Keal x 3 sachets par jour
- chez l'enfant : Nifluril suppo enfant x 2 par jour.

III) PROTOCOLE MORPHINE

Si besoin : 3 mg IVD/ 10 minutes (voir protocole morphine)
à adapter chez l'adulte de poids inférieur à 40 kg et chez l'enfant (voir médecin).

IV) LEXOMIL

- ½ cp le soir si besoin si le poids est inférieur à 70 kg
- 1 cp le soir si besoin pour un poids supérieur ou égal à 70 kg.

NOTA : pour les deux dernières prescriptions, le « si besoin » est important. Cela permet à l'IDE (de nuit notamment) de s'adapter aux besoins du patient.

Dr A. GABRY

Centre Hospitalier de Moûtiers - B.P. 207 - 7360 ÛTIERS CEDEX - ☎ 04 79 09 60 60 - Télécopie 04 79 09 60 09

Serment des Apothicaires

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Prise en charge de la douleur : cas particulier de l'hôpital de Moûtiers

Mots-clés : douleur, physiopathologie, antalgiques, prise en charge, évaluation, traitement

Résumé de la thèse :

Cette thèse résulte d'un travail collectif s'articulant autour de trois grands pôles.

Dans un premier temps, nous avons effectué une synthèse de la vaste bibliographie concernant la physiopathologie de la douleur.

Ensuite, dans le but d'évaluer et de prendre en charge la douleur correctement, nous avons passé en revue les antalgiques disponibles sur le marché, ainsi que les moyens de les utiliser au mieux.

Enfin, nous présentons le déroulement et les résultats de notre étude concernant l'évaluation et la prise en charge de la douleur pour le cas particulier de l'hôpital de Moûtiers (Savoie).

Laurence MOUGEL, [Données à caractère personnel]
Nelly PASTRE, [Données à caractère personnel]