

GROUPE DE PAIRS DE L'AMICALE CANEUM

Compte rendu de la séance du 17/12/2009

Secrétaire : Dr RABOURDIN

Modérateur : Dr GRIX DE LA SALLE

Temps 1 exemples :

•Problèmes soulevés par le groupe

- Dossier 1 : femme obèse qui doit se faire opérer dans 6 jours - rhino-sinusite trainante traitée par Augmentin - traitement chirurgical de l'obésité
- Dossier 2 : enfant de 9 mois - GEA - traitement médical de la GEA
- Dossier 3 : enfant de 4 ans 1/2 pour énurésie et encoprésie traité par homéopathie
- Dossier 4 : enfant de vu pour vomissements et diarrhée dans le cadre d'une GEA avec père ingérable : gestion d'un parent agressif
- Dossier 5 : femme de 32 ans qui présente des douleurs sinusiennes traitées par Orelox Solupred pendant 5 jours. Pas de problème
- Dossier 6 : toux chez une enfant de 6 ans : effet des antitussifs

Question 1 : rapport bénéfice/risque du traitement chirurgical de l'obésité chez l'adulte ?

Question 2 : Intérêt des solutés de réhydratations ?

•Références bibliographiques supplémentaires apportées par le groupe

BEH de Décembre 2009 : intérêt du Meningitec C

•Ecart / à la pratique recommandée par l'HAS ...

Temps 2

•Synthèse des améliorations proposées du parcours et de la coordination des soins

•Dr HENTSCHEL allergologue à Houilles, 4 rue Marceau

•Dr D'ANGLEJEAN Jacques, neurologue Versailles

Temps 3

•synthèse des cas compliqués :

•compte rendu des thèmes abordés au cours de la séance précédente

•autres...

Synthèse des cas compliqués :

Réponses aux questions posées lors de la séance précédente :

1. Indications particulières des antibiotiques chez un splénectomisé (Annexe 1 et 2)

Enfant : 5 ans après la splénectomie

Adulte : 2 ans après la splénectomie

Jusqu' à l'âge de 6 mois : Bactrim

Puis Peni V

2. Risque du traitement morphinique au long court

Les risques du traitement morphinique au long cours sont :

Choix du cas clinique pour la prochaine fois : le premier cas du 14 décembre 2009

Annexe 1

CRMDM Région Centre

*PREVENTION DES INFECTIONS CHEZ LE SPLENECTOMISE ET DANS L'ASPLENIE
FONCTIONNELLE*

Date de rédaction : novembre 2004 – date de validation : juin 2005

<http://www.omedit-centre.fr/fichiers/upload/Fiche%20splenectomise.pdf>

GENERALITES

- Population à risque en France : 250.000 splénectomisés dont 3000-5000 drépanocytaires. 5000 nouveaux cas/an.
- Risque infectieux globalement mal perçu. - Ces recommandations concernent :
 - les asplénies ou hyposplénies congénitales : drépanocytoses, thalassémie, sphérocytose, autres hémoglobinopathies congénitales
 - les asplénies et hyposplénies acquises pathologiques (infarctus spléniques, hypertension portale, syndromes myéloprolifératifs, lupus , PAN...) ou thérapeutiques (irradiation splénique, embolisation splénique)
 - toutes les splénectomies : à visée hémostatique (fracture de rate), curatives (hypersplénisme, anémie hémolytique auto-immunes, PTI, lymphomes, LMC, métastases) ou diagnostiques (tumeur, abcès)
- Population hétérogène, caractérisée par un risque important d'infections sévères rapidement mortelles voire foudroyantes, parfois malgré un traitement antibiotique curatif adapté.
- *Streptococcus pneumoniae* est la première cause de ces infections graves car il est capsulé.
- Les enfants sont particulièrement à risque. Ce risque varie également avec le motif de la splénectomie (drépanocytose, immunodépression persistante), l'existence d'une infection sévère antérieure, la persistance de signes biologiques d'hyposplénisme (thrombopénie, présence de corps de Jolly).
- Le risque d'infections récidivantes est d'autant plus élevé que le sujet est plus jeune.
- La mortalité par infection est 50 à 100 fois supérieure à celle de témoins non splénectomisés (enfant : 2,2 %, adulte 0,8 %).

- Les infections surviennent majoritairement dans les premières années qui suivent l'ablation de la rate mais ces patients sont à risque tout au long de leur vie.

Pour toutes ces raisons, la prévention des infections est importante et se construit autour de 3 actions conjuguées :

- une antibioprophylaxie anti-pneumococcique
- une vaccination contre *Streptococcus pneumoniae*
- une information et une éducation sanitaires des principaux acteurs

ANTIBIOPROPHYLAXIE - La cible est <i>Streptococcus pneumoniae</i>.

- Il faut privilégier une antibiothérapie à spectre étroit et savoir éviter l'escalade thérapeutique.

- Malgré l'augmentation des souches de *S.pneumoniae* de sensibilité anormale à la pénicilline*, la pénicilline V reste actuellement toujours le meilleur compromis dans cette indication.

- En cas d'allergie un macrolide peut remplacer la pénicilline V.

- L'amoxicilline- acide clavulanique n'est pas recommandé par la CRAI sauf après morsure animale.

- Afin de favoriser la compliance, l'administration en 2 prises par jour est possible. L'intérêt de la monoprise journalière n'a pas été évalué.

- Durée de l'antibioprophylaxie :

- chez l'enfant : prolongée au minimum jusqu'à 5 ans après la splénectomie
- adulte : prolongée jusqu'à 2 ans après la splénectomie

Une durée plus prolongée est possible, notamment chez les enfants : absence de consensus. Il faut savoir s'adapter au cas par cas notamment en cas d'antécédent d'infection sévère, de persistance de signes biologiques d'hyposplénisme, d'une immunodépression sous jacente (chimiothérapie) d'infections ORL ou pulmonaires récidivantes.

Antibiotiques / patient	Antibioprophylaxie orale : posologie
Pénicilline V : phénoxyméthylpénicilline ORACILLINE® : Cp 1 M UI Suspension buvable : 250 000 UI / 5ml 500 000 U I / 5M 1 M d'UI /5ml - Adultes - Enfants de 10 à 40 kg - Nourrissons et enfants < 10 kg En cas d'allergie: macrolide RULID® : pas d'AMM	1 M UI /12h 50 000 UI/kg/j en 2 prises - maxi 2 M UI/j 100 000 UI/kg/j

VACCINATION ANTI-PNEUMOCOCCIQUE

- Deux vaccins anti-pneu mococciques existent : un vaccin polysaccharidique à 23 valences (PNEUMO 23[®]), un vaccin conjugué à 7 valences (PREVENAR[®]).
- La réponse anticorps après vaccination est altérée chez les patients splénectomisés. C'est plus particulièrement le cas chez l'enfant de moins deux ans avec le vaccin polysaccharidique. Dans cette population et jusqu'à 2 ans révolus, la vaccination par PREVENAR[®] doit être privilégiée.
- Cette vaccination doit être poursuivie tout au long de la vie.

Primo-vaccination à	Vaccination initiale	Rappels
la naissance	PREVENAR [®] : 3 injections à 1 mois d'intervalle	Rappel PREVENAR [®] à 16-18 mois Rappels par_PNEUMO 23 [®] tous les 5 ans
6 mois / 1 an	PREVENAR [®] 2 doses à 1 mois d'intervalle	Rappel PREVENAR [®] à 16-18 mois Rappels par_PNEUMO 23 [®] tous les 5 ans
Entre 1 et 2 ans	PREVENAR [®] 2 doses à 1 mois d'intervalle	Rappels par_PNEUMO 23 [®] tous les 5 ans
Après 2 ans et à l'âge adulte	PNEUMO 23 [®] : 1 dose	Rappels par_PNEUMO 23 [®] tous les 5 ans

- Splénectomie chirurgicale programmée : débiter la vaccination 15 jours au plus tard avant le geste.
- Splénectomie en urgence : vaccination 15 jours à 6 semaines après le geste chirurgical.
- Autres vaccination :
 - vaccination antigrippale annuelle est recommandé chez les splénectomisés et spléniques
 - vaccination anti-haemophilus capsulé de type b : recommandé chez l'enfant (vaccination normalement incluses dans le calendrier vaccinal). Absence de consensus chez l'adulte.
 - vaccination antiméningococcique : intérêt discuté si enfant et voyage. Privilégier le vaccin ACYW135 compte-tenu d'une fréquence accrue du séro groupe Y en France dans cette population.

INFORMATION ET EDUCATION SANITAIRE

- Personnels médicaux : sensibilisation des chirurgiens (vaccination, notification), information des médecins généralistes.
- Patient et sa famille :
 - information sur le risque accru, la prévention, la symptomatologie évocatrice, la carte de signalement, notation sur carnet de santé (date de splénectomie et motif), l'intérêt d'un traitement précoce,
 - information sur l'intérêt d'une prophylaxie antibiotique et vaccinale bien suivi (modalités, posologies, compliance, rappel, durée...)

- conseils en cas de voyages (vaccin antiméningococcique, prophylaxie antipaludéenne)
- antibiothérapie curative : produits, stockage, péremption, critères d'utilisation, hospitalisation en urgence
- prophylaxie en situation particulière : morsures animale, morsure de tiques

Annexe 2

Article No Revue M&H No 2369

Recommandations pour la prévention et le traitement des infections chez les patients splénectomisés ou souffrant d'une rate non fonctionnelle

Article de D. Genné

http://www.esculape.com/infectio/splectomise_MedHyg_ch.htm

La rate fonctionne dès la naissance comme un organe lymphatique spécialisé. Elle filtre le sang et assure l'élimination d'antigènes étrangers en coordonnant différentes fonctions immunitaires. L'augmentation des infections après splénectomie, leur caractère fulminant et leur mortalité très élevée attestent du rôle immunologique essentiel de la rate. La prévention de ces infections passe par une vaccination, une antibiothérapie prophylactique et empirique immédiate en cas de symptômes évocateurs d'une infection chez un patient splénectomisé.

Introduction

Le risque d'infection fulminante persiste toute la vie après une splénectomie.¹ Les macrophages de la rate jouent un rôle important de filtre et phagocytent les bactéries circulantes ainsi que les globules rouges parasités.² Après une splénectomie, le foie peut effectuer ce travail mais nécessite un système du complément intact et un taux élevé d'anticorps spécifiques. La capacité de développer une réaction immune chez un patient splénectomisé dépend essentiellement de son âge au moment de la splénectomie et de la présence d'un déficit immunitaire sous-jacent. Cet article passe en revue les différentes recommandations issues de réunions de consensus pour la prévention et le traitement des patients splénectomisés ou souffrant d'une rate non fonctionnelle.

Définitions

Il est habituellement facile d'identifier un patient opéré d'une splénectomie alors que celui qui souffre d'une dysfonction splénique est plus difficile à reconnaître. Pourtant ils courent les mêmes risques infectieux. Il existe un moyen élégant pour dépister les dysfonctions spléniques. L'examen attentif du frottis sanguin montre la présence de corps de Howell-Jolly qui représentent des restes d'ADN dans les globules rouges. On pourrait ainsi dire, par simplification, que les recommandations de cet article s'adressent à chaque patient chez qui on découvre des corps de Howell-Jolly sur le frottis sanguin. On retrouve ces derniers après une splénectomie, quelle que soit son indication (traumatique, purpura thrombocytopenique, etc.), dans le cadre d'un hyposplénisme fonctionnel tel qu'on peut le rencontrer dans certaines affections hématologiques (thalassémie majeure) ou lymphoprolifératives (lymphome), ou à la suite d'une asplénie congénitale. Pour faciliter la lecture du texte, nous n'utiliserons plus que le terme de «splénectomie» qui englobe toutes les dysfonctions spléniques.

Les risques de souffrir d'une infection sévère vont dépendre de l'âge du patient au moment de la splénectomie, puisque l'expérience immunologique (vaccinations, infections antérieures) joue un rôle considérable, ainsi que de la présence d'autres immunodéficiences associées que l'on rencontre habituellement lors d'hémopathies malignes. Ce risque est majeur dans les premières années qui suivent la splénectomie. Parmi les enfants qui souffrent d'une asplénie congénitale, 50% vont développer une infection bactérienne sévère dans leur première année de vie.³ Même si ce sont les premières années les plus dangereuses, le risque d'infection grave perdure toute la vie, ainsi des cas d'infections fulminantes sont décrits vingt ans après la splénectomie.⁴

Afin de réduire au maximum ce risque infectieux, chaque patient splénectomisé doit subir un certain nombre de vaccinations, pouvoir bénéficier d'une antibiothérapie prophylactique et avoir accès à une antibiothérapie empirique en cas d'état fébrile. Le médecin traitant joue un rôle primordial dans l'éducation du patient.

Micro-organismes à risque

Ce sont particulièrement les micro-organismes encapsulés et intra-érythrocytaires qui font courir un risque au patient splénectomisé (tableau 1). Dès qu'une bactérie encapsulée gagne le sang, elle peut provoquer une infection fulminante, les plus courantes étant causées par le pneumocoque et le méningocoque. Le *Capnocytophaga* se trouve essentiellement dans la salive des chiens et se transmet à l'homme par morsure. Il faut y penser lors du choix antibiotique chez un patient splénectomisé qui a été mordu par un chien. L'antibiothérapie empirique doit alors couvrir le *Capnocytophaga*. L'association amoxicilline/acide clavulanique représentant un choix judicieux.⁵

Les plasmodium de la malaria et l'agent de la babesiose sont des parasites intra-érythrocytaires très semblables, dont l'infection prend des proportions importantes en cas de splénectomie. L'agent de la babesiose atteint principalement les grands mammifères (vaches, chevaux) et peut se transmettre à l'homme par l'intermédiaire d'une morsure de tique. Les rares cas décrits dans notre pays ayant tous touché des patients splénectomisés, on peut penser que cette infection est contenue et peu dangereuse chez un patient dont la rate est fonctionnelle.

Vaccinations

Pour garantir une efficacité maximale, la vaccination, quelle qu'elle soit, devrait être effectuée si possible au moins deux semaines avant la splénectomie.⁶ En cas de splénectomie réalisée en urgence, on veillera à vacciner le patient avant sa sortie de l'hôpital afin d'éviter de l'oublier par la suite.

Le vaccin contre le pneumocoque est efficace dans 90% des cas contre les vingt-trois sérotypes les plus prévalents.⁷ Les échecs de protection vaccinale s'expliquent par une baisse progressive du taux d'anticorps spécifique ou par une infection causée par un sérotype non contenu dans le vaccin. Les enfants de moins de deux ans éprouvent des difficultés à développer une immunité efficace contre les antigènes polysaccharidiques contenus dans le vaccin. Il est recommandé de revacciner tous les cinq à dix ans ou plus souvent en cas d'immunosuppression associée.⁸ Le vaccin conjugué contre l'*Haemophilus influenzae* type b est indiqué chez tous les enfants pourvus ou non d'une rate fonctionnelle. L'utilité de la vaccination chez l'adulte est beaucoup moins bien démontrée et devrait être réservée uniquement aux adultes non immuns splénectomisés.⁹ Comme la durée de protection n'est pas très bien connue, une revaccination tous les dix ans pourrait être proposée.

Les petites épidémies de méningites à méningocoques que nous avons connues l'année passée en Suisse nous ont appris que le méningocoque séro-groupe C est de plus en plus prévalent.¹⁰ Le vaccin couvre les sérogroupes A et C mais pas le B, qui reste le plus souvent rencontré en Suisse. La vaccination ne protège donc pas contre toutes les méningites et une antibiothérapie doit être mise immédiatement à disposition des patients dont les symptômes évoquent cette infection. Cette vaccination n'est malheureusement pas très efficace chez les petits enfants et la durée d'immunité n'excède habituellement pas quelques années, ainsi il est recommandé de revacciner tous les deux ans¹¹ particulièrement pour ceux qui se rendent dans les régions du monde où la méningite séro-groupe A est endémique (Moyen-Orient, Afrique noire) ainsi que durant des périodes épidémiques dans notre pays.

La vaccination contre la grippe est recommandée annuellement car elle permet de réduire le risque d'infections bactériennes secondaires (par exemple : pneumonie à pneumocoque).

Antibiothérapie prophylactique

Il existe suffisamment d'évidences cliniques pour recommander une antibiothérapie prophylactique pour les cinq premières années de vie chez les enfants aspléniques.¹² Certains auteurs proposent de poursuivre cette antibiothérapie indéfiniment durant toute la vie.^{6,9,13} L'utilisation d'une antibiothérapie prophylactique de longue durée chez l'adulte est beaucoup moins bien définie et les recommandations vont de quelques mois à plusieurs années. Il faut se souvenir que ce sont les premiers mois qui sont les plus risqués, ainsi une antibiothérapie semble justifiée durant cette période (environ un mois), ce qui permet aussi au patient de se faire vacciner. Les principales recommandations figurent dans le tableau 2.¹⁴

Un adulte qui souffre d'un déficit immunitaire surajouté (hémopathie maligne, insuffisance hépatique, etc.) doit pouvoir bénéficier d'une antibiothérapie de deux années après la splénectomie.

L'amoxicilline est préférée à la pénicilline en raison de sa meilleure tolérance et biodisponibilité. En raison d'une augmentation progressive des pneumocoques de sensibilité intermédiaire (I) et résistants (R) à la pénicilline dans notre région, on conseille de débiter empiriquement par des doses élevées d'amoxicilline (3 x 750mg/j p.o.). Ces résistances sont les suivantes pour l'année 2000 en Suisse romande : Bienne 14% (I et R), Fribourg 8% (I), 4% (R), Genève 19% (I), 2% (R), Neuchâtel 18% (I), 8% (R), Valais 20% (I et R), Vaud 14% (I), 5% (R) (communications personnelles). Il est possible qu'à l'avenir on ne pourra plus utiliser empiriquement une bêta-lactamine en raison de ces résistances croissantes et que l'on devra alors opter pour une nouvelle quinolone (moxifloxacin, gemifloxacin, lévofloxacin).

Il est très important d'éduquer les patients splénectomisés afin qu'ils recourent à une antibiothérapie empirique (amoxicilline) lors de chaque accès de fièvre associé à une baisse de l'état général et/ou des frissons. Dans ce cas le patient doit immédiatement entrer en contact avec un médecin.¹⁴

Antibiothérapie empirique en cas de sepsis sévère

Lorsqu'on suspecte une infection sévère, la mise en route d'une antibiothérapie empirique est recommandée immédiatement. La mortalité d'une sepsis à pneumocoque passe d'environ 60% à 10% si l'on réagit à temps.¹⁵ Le choix se portera sur la ceftriaxone 2 x 2g/j i.v. ou l'amoxicilline/clavulanate 3 x 2,2g/j i.v., ce qui permet de couvrir les principaux micro-organismes du tableau 1.¹⁶ En milieu hospitalier on veillera idéalement à prélever des hémocultures avant de débiter l'antibiothérapie.

Splénectomie et voyage

Lorsqu'un patient prévoit de voyager dans une région où le taux de pneumocoques résistants à la pénicilline est élevé (Hongrie, Espagne), on lui proposera une nouvelle quinolone comme traitement empirique en cas de fièvre. Pour ceux qui s'aventurent dans les régions impaludées, on insistera sur l'importance de la prophylaxie contre la malaria.

Finalement il peut être utile que le patient porte sur lui une carte spécifiant en plusieurs langues qu'il est splénectomisé afin de pouvoir bénéficier d'un traitement optimal s'il ne peut plus s'exprimer.¹⁷ W

Auteur(s) : D. Genné

Contact de(s) l'auteur(s) : Dr Daniel Genné Département de médecine interne Hôpital de la ville 2300 La Chaux-de-Fonds daniel.genne@ne.ch

Bibliographie : 1 Cullingford GL, Watkins DN, Watts ADJ, Mallon DF. Severe late post-splenectomy infection. *Br J Surg* 1991 ; 78 : 716-21. 2 Rosse WF. The spleen as a filter. *N Engl J Med* 1987 ; 317 : 704-6. 3 Styrk B. Infection associated with asplenia : Risks, mechanisms, and prevention. *Am J Med* 1990 ; 88 : 35-42. 4 Evans D. Post-splenectomy sepsis 10 years or more after operation. *J Clin Path* 1985 ; 38 : 309-11. 5 Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA. The Sanford guide to antimicrobial therapy. 31th Edition 2001 ; 35. 6 Hosea SW, Brown EJ, Hamburger MI, Frank MM. Opsonic requirements for intravascular clearance after splenectomy. *N Engl J Med* 1981 ; 304 : 245-50. 7 Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, et al. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 1453-60. 8 Department of Health. Immunisation against infectious disease. London : HMSO, 1992 ; 102. 9 Waghorn DJ. Prevention of postsplenectomy sepsis. *Lancet* 1993 ; 341 : 248-9. 10 Office fédéral de la santé publique. Maladies invasives à méningocoques en Suisse. Tendances 1998-2000. *Bulletin* 2001 ; 7 : 156-61. 11 Ruben FL, Hankins WA, Zeigler Z. Antibody responses to meningococcal polysaccharide vaccine in adults without a spleen. *N Engl J Med* 1984 ; 76 : 115-21. 12 Gaston MH, Verter JJ, Woods G. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. *N Engl J Med* 1986 ; 314 : 1593-5. 13 Zarrabi MH, Rosner F. Serious infections in adults following splenectomy for trauma. *Arch Intern Med* 1984 ; 144 : 1421-4. 14 British Committee for standard in haematology, Clinical Haematology Task Force. Guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *BMJ* 1996 ; 312 : 430-4. 15 McMullin M, Johnston G. Long term management of patients after splenectomy. *BMJ* 1993 ; 307 : 1372-3. 16 Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA. The Sanford guide to antimicrobial therapy. 31th Edition 2001 ; 42. 17 Opal SM. Splenectomy and splenic dysfunction. Armstrong D, Cohen J. In : *Infectious Diseases*. Publishers : London : Harcourt, 1999.

Annexe 3

Évaluation et traitement de la douleur 2001, p. 109-116.

© 2001 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS, et Sfar. Tous droits réservés.

Traitements morphiniques au long cours pour les douleurs liées à des pathologies non cancéreuses

J. Rouaud, L. Brasseur

CET Douleur, hôpital Ambroise-Paré, 9, avenue Charles-de-Gaulle, 92100 Boulogne, France

POINTS ESSENTIELS

- Il existe une confusion fréquente entre la prescription des opioïdes forts comme antalgiques et leur utilisation par les toxicomanes.
- On constate une très large utilisation des morphiniques mineurs (type codéine).
- On a encouragé au cours de la dernière décennie le recours aux morphiniques « forts » (type morphine).
- Il n'existe pas de facteurs prédictifs connus d'une réponse à un morphinique fort.
- Les douleurs neuropathiques, parfois considérées comme inaccessibles à un traitement morphinique, peuvent en bénéficier.
- On ne connaît pas réellement la place des morphiniques « forts » dans le traitement au long cours des douleurs rhumatologiques, ischémiques ou les céphalées.
- La gestion des effets secondaires est un point essentiel du traitement.
- Il est exceptionnel qu'un traitement par des opioïdes « forts » puisse seul être suffisant pour permettre de contrôler une douleur de façon chronique.
- La titration des besoins est un temps clé.
- Un programme adapté et une surveillance rapprochée s'imposent pour pouvoir confirmer le bien-fondé du traitement.

Au cours de la dernière décennie, les carences en matière de prise en charge de la douleur en France ont été dénoncées : il y avait sans doute de bonnes raisons à cela [1] [2]. Mais, avec le temps, on voit également apparaître des simplifications abusives, encouragées par une certaine dérive médiatique : en particulier, on a beaucoup parlé de l'utilisation de la morphine et des opioïdes, en stigmatisant le faible usage qu'il en était fait chez nous. Mais la question n'est pas un problème exclusivement français et de grands scientifiques comme Patrick Wall se sont manifestés [3]. Aujourd'hui, il est raisonnable de prendre un peu de distance et de réfléchir sur la place de ces produits, particulièrement dans la prise en charge des malades victimes de douleurs chroniques non cancéreuses.

La morphine est aujourd'hui bien acceptée dans le traitement de la douleur en postopératoire ou celle des malades cancéreux, même si de nombreux facteurs non médicaux peuvent interférer avec sa prescription et si des questions fondamentales ne sont toujours pas éclaircies [4] [5]. Pour ce qui est de la douleur du cancer, on s'accorde sur l'échelle à trois niveaux de l'OMS : plusieurs études l'ont validée et l'on pense qu'environ 80 % des patients peuvent être correctement soulagés en l'appliquant « à la lettre » [6]. Si l'on doit reconnaître la valeur pédagogique de ce protocole en ce qui concerne l'intensité de la douleur, on peut néanmoins se poser quelques questions quand on évoque les mécanismes physiopathologiques, et sur l'attitude à adopter vis-à-vis des 20 % qui ne sont pas soulagés.

Il existe une grande confusion dès que l'on évoque les opioïdes du fait de ce que McQuay appelait la « pharmacologie double » des produits, à savoir leur rôle dans l'analgésie mais aussi dans la toxicomanie : il y a ainsi un conflit entre l'intérêt du malade et celui de la société considérée comme un tout. Mais ce n'est pas de cela dont nous parlerons mais plutôt de quelques points cliniques plus précis : la réponse aux morphiniques, le bénéfice au long cours, les mécanismes d'action de l'analgésie morphinique, ainsi que les effets secondaires.

LA RÉPONSE AUX MORPHINIQUES

Pendant longtemps, l'idée a prévalu qu'un traitement par les opioïdes au long cours était une utopie : on invoquait les risques de tolérance, de toxicomanie, mais aussi le fait que dans un certain nombre de cas, la douleur n'était tout simplement pas soulagée. Un certain nombre d'études a remis ce dogme en question dans le début des années 80 [7] [8] [9] : le plus souvent, il s'agissait d'analyses rétrospectives, mais qui ont permis de faire avancer la réflexion.

Douleur neuropathique

En 1988, Arner et Meyerson concluait à l'absence d'efficacité ou tout au moins au peu d'intérêt clinique de la prescription des morphiniques dans les douleurs neuropathiques et idiopathiques [10] : il s'agissait d'un essai randomisé, en double aveugle versus placebo. Les produits étaient administrés en intraveineux. Le protocole était sans doute très critiquable : des malades victimes de douleurs nociceptives (viscérales) ($n = 15$), de douleurs neuropathiques ($n = 12$) et de douleurs idiopathiques ($n = 21$) recevaient soit une perfusion d'opioïdes, soit un placebo. Différents produits étaient administrés à des patients, éventuellement déjà traités par des morphiniques. Les protocoles étaient complexes et différents en fonction de l'origine de la douleur. L'évaluation était globale, effectuée à l'aide d'une simple échelle visuelle analogique. Il en ressortait que les douleurs nociceptives répondaient aux morphiniques alors que les autres causes ne répondaient pas ou peu : cependant, les douleurs neuropathiques s'accompagnant d'une composante nociceptive pouvaient présenter une réponse partielle. Ce travail a eu le mérite de stimuler la réflexion. Déjà, la même année [11], Fields critiquait le schéma expérimental choisi, la sélection des malades, l'analyse et les conclusions d'Arner et Meyerson. Dans une étude utilisant la codéine en dose unique, sans titration, Max ne retrouvait pas de bénéfice de ce produit dans les douleurs post-zostériennes : la codéine n'avait pas d'effets bénéfiques mais était responsable d'effets indésirables. Ces derniers étaient plus importants avec la clonidine, mais l'analgésie obtenue était également de meilleure qualité. Ce travail eut l'intérêt d'envisager la nature du placebo, un malade pouvant facilement reconnaître le produit testé et la substance inerte [12]. En 1990, Portenoy et al. [13] posaient l'hypothèse que la réponse pouvait être favorablement influencée par les doses administrées : ils proposaient donc d'augmenter celles-ci, éventuellement jusqu'à l'apparition d'effets secondaires jugés inacceptables. Dans ce travail, ils ont donc montré l'effet bénéfique, non plus de doses fixes d'un morphinique, mais de perfusions administrées à des malades souffrant de douleurs neuropathiques. Leur conclusion était donc qu'il n'y avait pas de « résistance intrinsèque » des douleurs neuropathiques à un traitement morphinique, mais plutôt une « résistance relative ». Kupers (1991) a trouvé un bénéfice de la morphine essentiellement sur la dimension affective de la douleur, chez des malades victimes de neuropathies périphériques [14]. Jaddad (1992) a utilisé l'administration autocontrôlée de morphine dans une étude croisée randomisée en double aveugle [15] : les malades ($n = 13$) étaient évalués préalablement par un investigateur indépendant pour déterminer le type de douleur. La réponse était jugée comme bonne, modérée ou mauvaise en fonction de l'effet analgésique obtenu et/ou de l'importance des effets secondaires. Dans cette étude, les malades ayant une douleur considérée comme nociceptive avaient globalement une meilleure réponse que ceux ayant une douleur neuropathique : cependant, certains malades victimes d'une douleur neuropathique avaient une réponse jugée positive, alors que d'autres souffrant d'une douleur « nociceptive » ne voyaient pas celle-ci influencée favorablement par l'administration du morphinique. Chez les malades souffrant d'une douleur neuropathique, l'amélioration ne semblait pas due à une amélioration de l'humeur et si l'on regarde en détail ces malades, il est vraisemblable qu'un certain nombre n'avait pas une atteinte neurogène pure, mais qu'une composante nociceptive existait parallèlement. DelleMijn et al. [16] ont publié une étude où on administrait du fentanyl en intraveineux : il s'agissait d'une étude randomisée en double aveugle, cross-over, contre placebo (une branche de l'étude recevant du fentanyl et du diazépam, l'autre du fentanyl et du sérum physiologique). Même si différents types de douleurs neuropathiques étaient mélangés, il était tenté de les subdiviser en douleur neuropathique « nociceptive » et « non nociceptive » (classification proposée par Ashbury et Fields [17]). Seuls des malades dont la douleur était supérieure à

40 sur une EVA étaient inclus. Le fentanyl était perfusé pendant 5 heures et les malades suivis pendant 8 heures : l'effet analgésique du produit était jugé supérieur à celui du diazépam et à celui du sérum physiologique pour le soulagement de la douleur et l'aspect « désagréable » de celle-ci. La sédation provoquée par le fentanyl n'était pas supérieure à celle engendrée par le diazépam mais le produit était plus sédatif que le sérum physiologique. Plus l'analgésie était prononcée, plus les effets secondaires étaient notables. Par la suite, la même équipe a effectué un suivi sur une période de 2 ans des malades ayant bénéficié initialement du fentanyl : seuls 10 à 20 % des malades ayant eu un effet antalgique initial positif l'ont eu de façon prolongée [18].

Contrairement à ce qui a pu être dit à un moment, les opioïdes peuvent avoir un effet bénéfique sur les douleurs neuropathiques : ceci est sans doute plus vrai pour les douleurs ayant une composante nociceptive. Cependant, les essais ne comprennent le plus souvent qu'un nombre restreint de malades, qui, par ailleurs, sont suivis pendant une période trop limitée. Il est difficile aujourd'hui de proposer des éléments cliniques prédictifs d'une réponse et donc, seule une attitude « pragmatique », avec tous les inconvénients qu'elle comporte, peut être envisagée. Par ailleurs, de nombreuses études n'ont pas utilisé de placebo « actif » : or, il est exceptionnel que les morphiniques ne soient pas responsables d'effets secondaires, ce qui rend alors difficile l'analyse. Par ailleurs, il est indispensable que parallèlement à l'évolution de l'aspect sensoriel soit apprécié l'aspect affectif. Enfin, si l'on prend en considération la théorie de la « rotation des opioïdes », il se peut qu'un malade soit répondeur à l'un d'entre eux mais pas à d'autres : ceci n'a jamais été apprécié de façon systématique.

Douleurs inflammatoires et liées aux atteintes musculo-squelettiques

De nombreuses études ont montré que des récepteurs opioïdes existaient hors du système nerveux. Des travaux ont montré que l'administration régionale périphérique de morphiniques pouvait être responsable d'une analgésie prolongée [19] : cependant, aucun travail n'a permis de montrer que ce mode d'administration puisse faire partie d'une prise en charge de routine. En rhumatologie, les médicaments les plus utilisés à visée antalgique sont le paracétamol et les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les myorelaxants mais également des associations comprenant des opioïdes faibles (codéine, propoxyphène, tramadol), lesquelles présenteraient moins de risque (il est à remarquer que les AMM de la plupart de ces médicaments ne permettent pas une analgésie permanente). Il n'est pas évident que ces traitements au long cours permettent un confort accru ainsi qu'une augmentation de l'activité : ceci se traduit entre autres choses par une automédication non négligeable. Les morphiniques « majeurs » sont-ils plus efficaces ? Il est difficile de se faire une idée précise tant le sujet semble passionnel.

Zenz et al. [20] ont suivi des malades victimes d'algies d'origines variées, des douleurs neuropathiques certes, mais aussi des lombalgies, des ostéoporoses, des douleurs rhumatologiques, de la tête et du cou, des douleurs ischémiques. À la différence de ce qui a été retrouvé dans les études évoquées plus haut, l'évaluation ne se limitait pas à une courte période d'observation : les malades étaient suivis pendant de nombreuses semaines. La douleur spontanée était évaluée mais aussi l'amélioration de la fonction. Une amélioration de la douleur spontanée fut retrouvée chez la majorité des malades, mais également une amélioration de l'activité. Cependant, il s'agissait d'une étude de suivi et de nombreuses critiques méthodologiques peuvent être faites à cette étude.

En 1996, Moulin et al. [21] publiaient une étude s'étalant sur 9 semaines, randomisée, en double aveugle, avec une administration croisée de morphine orale (à des doses pouvant aller jusqu'à 120 milligrammes par jour) versus un placebo actif (bentropine). L'objectif cherché était le soulagement de la douleur mais aussi l'amélioration des performances et de la qualité de la vie. Les douleurs étaient avant tout d'origine rhumatologique. Divers traitements avaient été utilisés auparavant chez ces malades (antidépresseurs, AINS, codéine), sans succès. Les malades avaient une évaluation préalable très poussée, en particulier pour ce qui était de l'anxiété et de la qualité de vie. Sur une échelle visuelle analogique, les auteurs notaient un bénéfice antalgique. Sur un total de 46 malades, un nombre plus important de malades a préféré la morphine par rapport au placebo et quatre d'entre eux ont montré une attitude de type

toxicomaniaque dans le groupe morphine contre deux dans le groupe placebo. Les auteurs montraient un certain scepticisme quant au bénéfice à attendre d'un traitement par la morphine au long cours, laquelle encouragerait les patients à une certaine passivité par rapport à leur pathologie et à une compliance moindre vis-à-vis d'autres traitements.

Une étude ouverte a montré le bénéfice qu'apportait le fentanyl transdermique chez les lombalgiques chroniques [22] : ce morphinique permettait de limiter la consommation d'autres produits analgésiques.

La douleur rencontrée dans le contexte rhumatologique associe sans doute des mécanismes nociceptifs, neuropathiques, mais également des troubles du comportement : ceci peut expliquer la faible réponse retrouvée avec ce type de douleur [23].

Douleurs ischémiques

Les mécanismes responsables de la douleur ischémique sont complexes. Il n'existe que très peu d'études sur le bénéfice des opioïdes dans ces indications : elles sont souvent anciennes et d'un intérêt limité. La réflexion sur la place de ces médicaments dans les douleurs chroniques ischémiques est à mener.

Céphalées

Il s'agit d'un domaine sans doute encore beaucoup plus source à controverses que les causes rencontrées ci-dessus. Il semble que les opioïdes soient prescrits de façon non exceptionnelle chez des céphalalgiques [24] : pourtant, il n'existe que peu d'arguments pour encourager une telle pratique [25] [26].

En résumé

Globalement, les résultats de toutes les études qui viennent d'être évoquées peuvent paraître plutôt modestes et ne sont pas simples à analyser : cependant, on voit que les morphiniques peuvent être utiles pour soulager certaines douleurs jugées bénignes. Dans les douleurs neuropathiques, ils doivent pouvoir être efficaces dans certains sous-groupes de malades, qui ne sont pas malheureusement identifiés aujourd'hui. Plus globalement, il n'est pas possible de dire à travers ces travaux quels types particuliers de douleur répondraient préférentiellement à leur administration et ceux qui ne répondraient pas. Une grosse critique de ces études est le faible effectif des patients inclus. Nombre d'entre elles étaient effectuées versus placebo : cependant, quel placebo est-il souhaitable d'utiliser, actif ou passif ? Enfin, dans ces études, la douleur est évoquée comme un tout et il n'y a pas de différence entre la douleur spontanée et la douleur provoquée. Pour ce qui est de l'amélioration sur les performances, voire la qualité de vie, les résultats semblent modestes. L'évaluation initiale est donc capitale.

L'ADMINISTRATION CHRONIQUE

Peu d'études se sont intéressées à l'administration chronique de morphiniques dans le contexte que nous évoquons. Nous avons mentionné cependant l'étude de Zenz [20] : dans cette dernière, il ne semble pas avoir été noté de problèmes spécifiques, en particulier en termes d'effets secondaires. Nous avons évoqué la seconde étude de Dellemijn et al. qui montre qu'après une titration initiale avec du fentanyl, seule une minorité de patients avait l'effet bénéfique initial après plusieurs semaines de traitement [18]. Cependant, il est difficile de se faire une idée précise sur un aussi petit nombre de malades et pendant des périodes somme toute très brèves. L'analgésie persiste-t-elle avec le temps ? Si c'est le cas, l'amélioration fonctionnelle concomitante persiste-t-elle aussi ? Qu'en est-il du risque de tolérance et de dépendance psychique ? De ce point de vue, de nombreux points sont considérés comme des critères d'exclusion (histoire d'abus d'une substance, difficultés caractérielles majeures, vie sociale chaotique...).

EFFETS SECONDAIRES

L'étude de Moulin citée plus haut [19] montre qu'un taux d'effets secondaires importants peut être

rencontré au cours d'une administration chronique : en l'occurrence, il s'agissait de nausées/vomissements, somnolence, constipation, réduction de l'appétit, douleurs abdominales... ; mais on peut ajouter, en reprenant les informations provenant des patients inclus dans des programmes de substitution par la méthadone, une transpiration persistante, une diminution des capacités sexuelles et des modifications du sommeil [27]. Ils sont une cause fréquente d'interruption d'un traitement par les opioïdes.

Les effets secondaires qui viennent d'être évoqués sont ceux, classiques, que l'on connaît lors de tout traitement aigu ou en cancérologie : plus spécifique de l'administration chronique d'opioïdes est la constatation d'états d'hyperalgésie lors d'une prise chronique d'opioïdes [28]. Enfin, il existe potentiellement une toxicité générale de ces produits, susceptible d'entraîner des désordres immunologiques [29]. Dans un autre domaine, des altérations notables des fonctions cognitives ont été rapportées [30]. Si des règles adéquates de sélection des malades sont respectées, le risque de toxicomanie est faible.

S'intéresser aux effets secondaires est sans doute, du point de vue du malade, aussi important que l'aspect « réponse aux opioïdes » qui intéresse les médecins. Enfin, les effets secondaires peuvent être liés à l'augmentation des doses et trois situations peuvent être rencontrées : apparition d'un soulagement sans effets secondaires, absence d'analgésie malgré l'augmentation des doses mais sans effets secondaires, enfin absence d'analgésie mais des effets secondaires gênants. Dans le dernier cas, se pose la question : doit-on continuer en proposant des médicaments pour lutter contre les effets secondaires, doit-on changer d'opioïdes, doit-on changer de voie d'administration, doit-on interrompre le traitement définitivement ?

MÉCANISMES DU BÉNÉFICE

Chez des patients souffrant de douleurs chroniques, il faut toujours se demander pourquoi une amélioration de la douleur est observée : est-ce par le biais d'un effet analgésique ou bien d'une modification de l'humeur qui est responsable ? Dans les études citées ci-dessus, celles de Jaddad, Moulin et Delleijmijn semblent en faveur d'un effet analgésique propre. À l'opposé, celle de Kupers [14] semble en faveur d'une modification des paramètres affectifs.

CONCLUSION

On se trouve confronté aujourd'hui à une situation un peu étrange : d'un côté, un contexte d'encouragement officiel à un recours plus systématique aux morphiniques, en cancérologie certes, mais aussi pour de nombreuses situations algiques aiguës et chroniques où les molécules antalgiques classiques se révèlent inefficaces dans les douleurs bénignes neuropathiques, rhumatologiques, périnéales, faciales... De l'autre, une utilisation irresponsable de ce type de médicaments : si on sait aujourd'hui qu'ils sont éventuellement utiles dans un certain nombre de cas, il n'existe cependant aucune étude permettant d'identifier des types particuliers de douleur ou des aspects sémiologiques précis qui permettraient de prévoir une réponse.

Tableau I. Traitement au long cours par les opioïdes forts dans les douleurs chroniques non cancéreuses : proposition d'utilisation.

1. Ne pas utiliser comme médicaments de première intention
2. Définir les objectifs du traitement
3. Déterminer la réponse
4. Informer le malade et obtenir son accord
5. Évaluer régulièrement les doses et les effets du traitement
6. S'assurer qu'il n'existe qu'un seul prescripteur
7. N'utiliser que des médicaments « retards »
8. Utiliser les médicaments à faible pouvoir addictif

Par ailleurs, nous ne disposons que de peu d'arguments pour affirmer qu'une réponse initiale sera retrouvée aussi favorable après plusieurs mois d'administration. Nous ne connaissons pas également

quelle est la nature mais surtout l'importance des effets secondaires entraînés par l'utilisation chronique de ces médicaments. De nouvelles études s'imposent donc, avec des méthodologies plus précises. Sans doute, ces molécules auront un intérêt en association avec d'autres pour traiter des pathologies complexes. Elles ne sont pas une fin en soi, mais doivent faire partie de programmes de prise en charge (tableau I).

RÉFÉRENCES

- 1 Larue F, Colleau S, Brasseur L, Cleeland C. Multiple study of cancer pain and its treatment in France. *Br Med J* 1995 ; 310 : 1034-7.
- 2 Larue F, Colleau S, Fontaine A, Brasseur L. Oncologists and primary care physicians' attitudes toward pain control and morphine prescribing in France. *Cancer* 1995 ; 76 : 2375-82.
- 3 Wall PD. Neuropathic pain. *Pain* 1990 ; 43 : 267-8.
- 4 Guilbaud G, Kayser V, Perrot S, et al. Antinociceptive effect of opioid substances in different models of inflammatory pain. In: Kalso E, McQuay HJ, Wiesenfeld-Hallin Z, Eds. Opioid sensitivity of chronic noncancer pain. Iasp Press; 1999. p. 201-23.
- 5 Wiesenfeld Hallin Z, Alster P, Grass S, et al. Opioid sensitivity in antinociception: role of anti-opioid systems with emphasis on cholecystikinin and NMDA receptors. In: Kalso E, McQuay HJ, Wiesenfeld-Hallin Z, Eds. Opioid sensitivity of chronic noncancer pain. Iasp Press ; 1999. p. 237-52.
- 6 Schug SA, Zech D, Dorr U. Cancer pain management according to WHO analgesic guidelines. *J Pain Symptom Manage* 1990 ; 1 : 27-32.
- 7 Taub A. Opioid analgesics in the treatment of chronic intractable pain of non-neoplastic origine. In: Kitahata LM, Collins JD, Eds. Narcotic analgesics in anesthesiology. Baltimore : Williams & Wilkins ; 1982. p. 199-208.
- 8 France RD, Urban BJ, Keefe FJ. Long term use of narcotic analgesics in chronic pain. *Soc Sci Med* 1984 ; 19 : 1379-82.
- 9 Porter J, Jick H. Addiction rare in patients treated with narcotics. *N Engl J Med* 1980 ; 302 : 123.
- 10 Arner S, Meyerson BA. Lack of analgesic effect of opioids on neuropathic and idiopathic forms of pain. *Pain* 1988 ; 33 : 11-23.
- 11 Fields HL. Can opiates relieve neuropathic pain? *Pain* 1988 ; 35 : 365-7.
- 12 Max MB, Schafer SC, Culnane M, et al. Association of pain relief with drug side-effects in postherpetic neuralgia: a single dose study of clonidine, codeine, ibuprofen and placebo. *Clin Pharmacol Ther* 1988 ; 43 : 363-71.
- 13 Portenoy RK, Foley KM, Inturissi CE. The nature of opioid responsiveness and its applications for neuropathic pain: new hypotheses derived from studies of opioid infusions. *Pain* 1990 ; 43 : 273-86.
- 14 Kupers RC, Konings H, Adriaensen H, et al. Morphine differentially affects the sensory and affective pain rating in neurogenic and idiopathic forms of pain. *Pain* 1991 ; 47 : 5-12.
- 15 Jadad A, Carroll D, Glynn CJ, Moore RA, McQuay HJ. Morphine responsiveness of chronic pain: double-blind randomised crossover study with patient-controlled analgesia. *Lancet* 1992 ; 339 : 1367-71.
- 16 DelleMijn PLI, Vanneste JAL. Randomised double-blind active-placebo-controlled crossover trial of intravenous fentanyl in neuropathic. *Lancet* 1997 ; 340 : 753-8.
- 17 Ashbury AK, Fields HL. Pain due to peripheral nerve damage: a hypothesis. *Neurology* 1984 ; 34 : 1587-90.
- 18 DelleMijn PLI, van Duijn H, Vanneste JAL. Prolonged transdermal fentanyl in neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 1998 ; 16 : 220-9.
- 19 Likar R, Kapral S, Steinkellner H, et al. Dose-dependency of intraarticular morphine analgesia. *Br J Anaesth* 1999 ; 83 : 241-4.
- 20 Zenz M, Strumpf M, Tryba M. Long-term oral opioid therapy in patients with nonmalignant pain. *J Pain Symptom Manage* 1992 ; 2 : 69-77.
- 21 Moulin DE, Iezzi A, Amireh R, Sharpe WK, Boyd D, Merskey H. Randomised trial of oral morphine for chronic non-cancer pain. *Lancet* 1996 ; 347 : 143-7.

- 22 Simpson RK, Edmondson EA, Constant CF, et al. Transdermal fentanyl as treatment for chronic low back pain. *J Pain Symptom Manage* 1997 ; 14 : 218-24.
- 23 Schofferman J. Long term use of opioid analgesics for the treatment of chronic pain of non malignant origin. *J Pain Symptom Manage* 1993 ; 8 : 279-88.
- 24 Sørensen HT, Rasmussen HH, Møller-Petersen JF, et al. Epidemiology of pain requiring strong analgesics outside hospital in a geographically defined population in Denmark. *Dan Med Bull* 1992 ; 39 : 464-7.
- 25 Nicolodi M. Differential sensitivity to morphine challenge in migraine sufferers and headache-exempt subjects. *Cephalgia* 1996 ; 16 : 297-304.
- 26 Klapper JA, Stanton J. Current emergency treatment of severe migraine headache. *Headache* 1993 ; 33 : 560-2.
- 27 Kreek MJ. Medical complications in methadone patients. *Ann NY Acad Sci* 1978 ; 311 : 110-34.
- 28 Savage SR. Long term opioid therapy: assessment of consequences and risks *J Pain Symptom Manage* 1996 ; 11 : 274-86.
- 29 Arora PK, Fride E, Petitto J, et al. Morphine-induced immune alterations in vivo. *Cell Immunol* 1990 ; 126 : 343-53.
- 30 Sjogren P, Annemarie B, Thomsen MD, et al. Impaired neuropsychological performance in chronic non malignant pain patients receiving long-term oral opioid therapy. *J Pain Symptom Manage* 2000 ; 1 : 100-8.