

Les effets indésirables des opiacés

un mal à contrôler

par Andrée Néron

Chaque ordonnance d'opiacé éveille chez le prescripteur une crainte secrète. Nonobstant la légitimité et le bien-fondé de son geste, le médecin laisse percer une appréhension profonde des effets indésirables anticipés et de la pharmacodépendance.

Peu de preuves scientifiques nous permettent d'affirmer qu'un agent opiacé créerait moins qu'un autre une tolérance pharmacocinétique (effet indésirable) ou une tolérance iatrogène (effet pharmacodynamique, c'est-à-dire dépendance physique, dépendance psychologique, accoutumance).

MONIQUE, 67 ANS, est atteinte d'une néoplasie du côlon avec métastases osseuses. Pour soulager ses douleurs physiques, elle prend des anti-inflammatoires et des analgésiques opiacés. Vous la voyez aujourd'hui et, en discutant avec elle, vous découvrez qu'elle se sent plutôt nauséuse. Par ailleurs, il lui arrive d'omettre des doses régulières lorsqu'elle doit prendre le volant... Que faut-il lui conseiller et lui suggérer?

Pour des raisons inexplicées, il existe une variation interindividuelle étonnante et encore mal appréciée dans la sensibilité de la réponse aux effets analgésiques ou aux effets indésirables de ces agents. Des dissemblances génétiques

M^{me} Andrée Néron, B. Pharm., D.P.H., est membre du département de pharmacie du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke. Elle exerce ses activités cliniques au sein de l'équipe de soins palliatifs et à la clinique de la douleur. Elle est clinicienne associée à la faculté de pharmacie de l'Université de Montréal.

(polymorphisme) pourraient notamment jouer un rôle dans la prédisposition à ces effets¹. Une partie de ces fluctuations de réponse pourrait être liée à la comorbidité (modification pharmacocinétique ou pharmacodynamique) et à l'efficacité intrinsèque des agents opiacés eux-mêmes^{1,2}.

Les nausées et vomissements

Les nausées et vomissements surviennent chez 20 à 30 % des patients qui commencent un traitement opiacé. Ces effets se résorbent généralement après cinq à sept jours de traitement continu, mais pour certains, ils récidiveront de manière imprévisible, voire persistante^{3,4}.

Il faut mettre l'accent sur le fait que la douleur elle-même constitue une source majeure de nausées et de vomissements. À titre d'agents antidouleur, et paradoxalement, les opiacés peuvent être antiémétiques lorsqu'ils sont prescrits à dose efficace⁵.

L'ensemble des prémices physiologiques (certaines

Pour des raisons inexplicées, il existe une variation interindividuelle étonnante et encore mal appréciée dans la sensibilité de la réponse aux effets analgésiques ou aux effets indésirables des opiacés. Des dissemblances génétiques (polymorphisme) pourraient notamment jouer un rôle dans la prédisposition à ces effets. Une partie de ces fluctuations de réponse pourrait être liée à la comorbidité (modification pharmacocinétique ou pharmacodynamique) et à l'efficacité intrinsèque des agents opiacés eux-mêmes.

psychologiques) qui culminent en un accès de vomissements est bien connu.

Le centre émétique reçoit de nombreux influx d'afférences centrales (zone chémoréceptrice, centre vestibulaire) et périphériques (viscères), et sa proximité de certains centres effecteurs (vasomoteurs, respiratoires et salivaires) ainsi que ses multiples projections expliquent la profusion des signes qui accompagnent les vomissements.

Les opiacés peuvent provoquer les vomissements en se liant aux récepteurs de la dopamine ou aux récepteurs μ situés sur les terminaisons dopaminergiques^{3,5}. Les opiacés activent la zone chémoréceptrice réflexogène (CTZ) de l'*area postrema* (située dans le plancher du quatrième ventricule et, donc, anatomiquement à l'extérieur de la barrière hémoméningée), et cette dernière contient des zones de densité importante de récepteurs opiacés. L'administration de ces médicaments favorise aussi une augmentation des sécrétions muqueuses gastro-intestinales, une diminution du tonus du sphincter œsophagien ainsi qu'un retard de la vidange gastrique (à long terme, celui-ci est provoqué par l'atonie des fibres gastriques longitudinales et l'atonie du pylore). L'incidence des vomissements est plus fréquente chez les malades ambulatoires, qui sont plus affligés que les patients alités, ce qui laisse présumer, voire atteste qu'il existe une composante vestibulaire⁴.

D'entrée de jeu, il faut souligner que les nausées et vomissements peuvent être la conséquence d'un stress psychologique. Le souvenir des sensations désagréables de nausée associées à un traitement opiacé antérieur, la vue, le goût, ou même l'anticipation qui précède la prise du médicament peuvent solliciter un réflexe puissant provoquant la nausée.

Il est impératif de traiter les nausées et les vomissements provoqués par les opiacés. Plusieurs préconisent un traitement préventif débutant avec la première dose d'opiacé, alors que d'autres, voulant ainsi éviter une polypharmacie, préfèrent pallier ces symptômes lorsqu'ils apparaissent.

Qu'il soit utilisé en prophylaxie ou en traitement, l'anti-

émétique choisi doit viser les mécanismes impliqués dans la genèse du phénomène (*tableau I*) et être facile à prendre pour le patient (coût, innocuité).

Il n'existe pas d'étude rigoureuse qui puisse nous guider à ce chapitre, et c'est l'expérience du praticien ainsi que sa connaissance de la neurophysiologie et de la pharmacologie des agents disponibles qui bien souvent orientent son choix⁴.

La constipation

La physiopathologie de la constipation engendrée par les opiacés est bien définie. Les causes possibles incluent une diminution de la vidange gastrique et de l'activité propulsive motrice de l'intestin, une diminution de la vitesse du transit intestinal (augmentation du tonus et de la motilité non propulsive de l'iléon et du côlon), une diminution du péristaltisme du petit intestin et du côlon, une diminution des sécrétions biliaires, pancréatiques et intestinales, une augmentation de l'absorption de l'eau et des électrolytes, une augmentation du tonus du sphincter anal et du tonus du sphincter de la valvule iléo-cæcale ainsi qu'une altération de la réponse au réflexe de défécation (baisse de la sensibilité à la distension rectale)^{4,8}.

Le traitement de la constipation implique l'élimination ou la correction des facteurs favorisants (troubles électrolytiques, arrêt de la prise des médicaments non essentiels, augmentation de la quantité de liquide, si possible, etc.) ainsi qu'un souci du bien-être du patient, de son intimité et de la commodité de l'environnement immédiat lors de l'effort de défécation.

Lorsqu'on entreprend un traitement analgésique régulier et soutenu, il faut amorcer *ipso facto* une prophylaxie avec des laxatifs de pair avec les opiacés. L'objectif est que le patient puisse produire une selle tous les deux ou trois jours.

Des neuf litres de liquide qui gravitent et circulent quotidiennement dans le tube digestif, deux proviennent des ingesta, le reste étant tributaire des différentes sécrétions

Il faut mettre l'accent sur le fait que la douleur elle-même constitue une source majeure de nausées et de vomissements. À titre d'agents antidouleur, et paradoxalement, les opiacés peuvent être antiémétiques lorsqu'ils sont prescrits à dose efficace.

Qu'il soit utilisé en prophylaxie ou en traitement, l'antiémétique choisi doit viser les mécanismes impliqués dans la genèse du phénomène et être facile à prendre pour le patient (coût, innocuité).

Principaux agents utilisés dans le traitement des nausées et des vomissements^{3,4,6,7}

Agents (nom commercial)	Posologie	Remarques	Lieu d'action
Métoclopramide (Reglan [®] , Maxeran [®])	de 5 à 20 mg t.i.d.-q.i.d. <i>per os</i> de 0,5 à 2 mg/kg/jour i.m., (s.c.)*, i.v. q 4 à 6 h ; perfusion i.v.	<ul style="list-style-type: none"> ● Traitement de choix si l'on soupçonne une stase gastrique (ralentissement de la motilité gastro-intestinale, \uparrow pression du sphincter œsophagien inférieur) en plus de la composante centrale ; contre-indiqué en présence de maladie de Parkinson. ● Utile s'il y a plénitude gastrique, vomissements soudains non précédés de nausée, parfois en jet, tardifs. 	Action périphérique et centrale ; agent prokinétique (CTZ† et tube digestif)
Dompéridone (Motilium [®])	de 5 à 20 mg t.i.d.-q.i.d.	<ul style="list-style-type: none"> ● Option intéressante si le patient a la maladie de Parkinson, ou si les autres agents provoquent des effets centraux ; ne traverse pas la barrière hémoméningée. ● Utile dans les mêmes cas que le métoclopramide. 	Action périphérique ; agent prokinétique (CTZ et tube digestif)
Prochlorpérazine (Stémétil [®])	de 5 à 20 mg q 4 à 6 h <i>per os</i> , (s.c.), i.m., i.v., voie rectale	<ul style="list-style-type: none"> ● Agent de premier choix si l'halopéridol n'est pas indiqué. ● Utile si des nausées sont présentes. 	CTZ et probablement tube digestif
Méthotriméprazine (Nozinan [®])	de 2,5 à 25 mg b.i.d. <i>ad</i> q 4 à 6 h <i>per os</i> , i.m., (s.c.)	<ul style="list-style-type: none"> ● Hypotension orthostatique possible (n'est pas un premier choix). ● Utile dans les mêmes cas que la prochlorpérazine. 	CTZ
Chlorpromazine (Largactil [®])	de 10 à 50 mg q 4 à 6 h <i>per os</i> , i.m., i.v., (s.c.)	<ul style="list-style-type: none"> ● Hypotension orthostatique possible (n'est pas un premier choix) ; voie i.v. : diluer dans du NaCl à 0,9 % pour obtenir une concentration de 1mg/mL, et donner à une vitesse de 1mg/min. ● Utile dans les mêmes cas que la prochlorpérazine. 	CTZ
Halopéridol (Haldol ^{MD})	0,5 mg b.i.d. à 2 mg q.i.d. <i>per os</i> , i.m., (s.c.), (i.v.)*	Médicament de première intention.	CTZ
Dropéridol	0,01 mg/kg max. 2,5 mg i.m., i.v., (s.c.) x 1 dose ; une dose additionnelle peut être ajoutée ; les doses additionnelles peuvent être administrées si les bénéfices surpassent les risques encourus.	Avis de Santé Canada : > intervalle QT, torsades de pointes liées à la dose, même chez les personnes sans antécédent ; 8 cas de décès au Canada ; utilisé pour les cas réfractaires et pour une courte durée ; électrocardiogramme (ECG) de base et contrôle ECG pendant le traitement.	CTZ
Dimenhydrinate (Gravol [®])	de 25 à 50 mg q 4 à 6 h (<i>ad</i> 400 mg/jour) <i>per os</i> , i.m., i.v., voie rectale, (s.c.)	Utile s'il y a sensation d'étourdissements ; nausées provoquées par le mouvement.	Centre vestibulaire
Diphenhydramine (Benadryl [®])	de 25 à 50 mg q 4 à 6 h (<i>ad</i> 400 mg/jour) <i>per os</i> , i.m., i.v., (s.c.)	Utile dans les mêmes cas que le dimenhydrinate.	Centre vestibulaire
Hydroxyzine (Atarax ^{MC})	de 25 à 50 mg q 6 à 8 h <i>per os</i> , i.m., (s.c.)		Centre vestibulaire
Scopolamine (Transderm-V [®])	1 mg (un timbre) tous les 3 jours		Centre vestibulaire
Lorazépam (Ativan [®]) ou autre benzodiazépine à dose adéquate		Utiles si le cortex est impliqué : composante anxiogène, anticipation, soulagement non optimal de la douleur.	Cortex

*(s.c.) ; (i.v.) : voie d'administration non homologuée par le fabricant.

† CTZ : zone chémoréceptrice.

Formation continue

et des débris cellulaires⁹. Cela signifie que les personnes qui bougent peu et s'alimentent pauvrement devraient tout de même avoir des mouvements intestinaux.

Il n'existe pas d'étude indiquant qu'un laxatif est supérieur à un autre pour traiter la constipation due aux opiacés. Les recommandations ont été faites sur la foi de l'expérience et de l'observation clinique (*tableau II*)^{1,8}. Les fibres sont à éviter : consommées avec une quantité insuffisante de liquide, elles peuvent occasionner un fécalome.

Les effets indésirables centraux (relation dose-effet)

La somnolence, les troubles cognitifs, la conduite automobile

Une sédation passagère et un déficit cognitif léger surviennent fréquemment au début du traitement opiacé ou lorsque les doses sont ajustées à la hausse. Ces manifestations le plus souvent momentanées s'estompent spontanément et entraînent rarement un arrêt du traitement médicamenteux.

Si la somnolence est excessive et qu'elle menace le succès du traitement en restreignant les ajustements posologiques, un essai de courte durée avec un psychostimulant comme le méthylphénidate (Ritalin®) peut être tenté. Cette pratique permet les majorations de doses d'opiacés en freinant les désagréments d'une sédation et en améliorant l'état cognitif.

Indépendamment de son effet sur la sédation, le méthylphénidate contrecarre les troubles cognitifs en aiguissant l'éveil et en avivant le niveau d'attention et de concentration. Les résultats sont parfois fulgurants (réponse à l'intérieur d'une période de 24 heures). Les doses de départ suggérées sont de 2,5 à 5 mg par voie orale, le matin et le midi (en pratique, certains débutent avec une dose plus élevée, soit de 10 à 20 mg deux fois par jour). La posologie peut être modifiée progressivement (tous les trois jours par paliers de 2,5 à 5 mg) jusqu'à une dose maximale de 80 mg par jour (égale ou équivalente à 1 mg/kg/jour). Ces doses sont rarement nécessaires, sauf dans les situations où l'on vise concomitamment un effet antidépres-

seur. Une tolérance manifeste peut se développer aux effets du médicament (notamment l'action sur la sédation) après une période de traitement relativement courte (observée après un mois). Quoique cela fasse l'objet de controverses, il est possible que des symptômes de retrait surviennent à l'arrêt brusque.

Les avatars du traitement sont les hallucinations, le *delirium*, la psychose, la diminution de l'appétit, les tremblements et la tachycardie que peut entraîner le méthylphénidate. Celui-ci est contre-indiqué pour les malades présentant des antécédents psychiatriques, et relativement contre-indiqué pour les personnes relatant des antécédents d'abus ou de dépendance aux drogues ainsi que les personnes ayant des antécédents de tachyarythmie paroxystique^{1,10}.

La possibilité de continuer à conduire une automobile est très importante pour le maintien de la qualité de vie de plusieurs patients aux prises avec une douleur chronique ou souffrant d'un cancer avancé. On leur recommande habituellement de ne pas conduire ni s'engager dans d'autres activités qui demandent une attention particulière (comme manœuvrer de la machinerie) lorsqu'ils commencent à prendre un opiacé ou que la dose est majorée. Cependant, lorsque l'effet sédatif initial s'est dissipé et que le malade et son médecin sont persuadés que les effets cognitifs ont disparu et que la performance psychomotrice n'est plus affectée, la conduite automobile et autres activités similaires peuvent être permises à nouveau. Cette recommandation est fondée sur une vaste expérience empirique, malgré qu'il y ait peu de données scientifiques pour l'étayer (des études s'imposent)¹.

DE FAÇON GÉNÉRALE, cinq approches différentes permettent de contrer les effets indésirables des opiacés tout en épargnant la puissance analgésique désirée :

- prévention des effets indésirables anticipés dès l'amorce du traitement : nausées-vomissements-constipation ;
- diminution de la dose de l'agent visé en augmentant la fréquence d'administration ;
- diminution de la dose de l'agent visé en ajoutant une

Lorsqu'on entreprend un traitement analgésique régulier et soutenu, il faut amorcer *ipso facto* une prophylaxie avec des laxatifs de pair avec les opiacés. L'objectif est que le patient puisse produire une selle tous les deux ou trois jours.

R E P È R E

T A B L E A U II

Agents laxatifs le plus souvent utilisés

Agents	Lieux et mécanismes d'action	Remarques
Ramollissants : docusate sodique et calcique	> péristaltisme à doses ≥ 400 mg /jour (effet détergent à faible dose)	Aucune utilité s'ils sont employés seuls contre la constipation due aux opiacés.
Huile minérale	Lubrifie et ramollit les selles (\uparrow temps de transit) ; action sur le petit et le gros intestin (<i>per os</i>) et sur le côlon (voie intrarectale)	Utile pour traiter la constipation aiguë et transitoire ; efficacité à long terme limitée : irritation anale, risque d'aspiration et de pneumonie lipidique (prendre au moins deux heures avant le coucher) ; \uparrow absorption des vitamines liposolubles.
Bisacodyl (Dulcolax [®]) et sennosides	Stimulent le plexus myentérique (> péristaltisme, \uparrow absorption d'eau et d'électrolytes)	Efficaces ; agents de choix contre la constipation due aux opiacés à court et à moyen terme ; à long terme, peuvent causer des lésions au plexus myentérique.
Laxatifs salins (sels de magnésium, sels de phosphate de sodium)	Action sur le petit et le gros intestin ; sels de phosphate par voie rectale : action sur le côlon ; effet osmotique	Utilisation déconseillée en présence d'insuffisance rénale ou cardiaque ; prescrit <i>motu proprio</i> en cas de constipation réfractaire aux agents de première intention (docusate + sennosides ou bisacodyl suivi de lactulose).
Lactulose et sorbitol	Action sur le côlon ; peut-être sur le petit intestin ? Créent une pression osmotique intraluminaire ; dégradation par les bactéries intestinales du côlon entraînant \uparrow pH intestinal et déclenchement du péristaltisme	Flatulence, goût sucré des préparations ; non absorbés (peuvent en principe être administrés aux diabétiques)
Glycérine	Distension de l'anus et vidange de l'ampoule rectale	
Polyéthylène glycol – électrolytes pour lavage intestinal (PegLyte [™] , Colyte [™] , Lyteprep [™] , Klean-Prep [®]) (de 240 à 480 mL/jour ou plus)	Effet de lavage global	<ul style="list-style-type: none"> ● Pas de déséquilibre hydroélectrolytique ; préférés aux agents salins en cas d'insuffisance rénale ou cardiaque. ● Solution iso-osmolaire (à conserver au réfrigérateur) : le fabricant recommande de ne rien ajouter à la solution, mais le goût fort salé peut être atténué par le jus de pomme, mais pas par le jus d'orange (mélange extemporané par dose). ● Agents de choix si la prise de laxatifs à long terme est nécessaire : ne causent pas de lésions au plexus myentérique.

coanalgésie ;

- changement de voie d'administration ;
- soulagement symptomatique des effets indésirables ;
- rotation des opiacés (substitution par un agent différent ; la sélection est purement empirique et arbitraire)^{1-3,11}. ☞

Date de réception : 21 juin 2002.

Date d'acceptation : 16 juillet 2002.

Mots clés : opiacés, effets indésirables, constipation, laxatifs, antinauséux.

Bibliographie

- Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, Davis C, Fallon M, McQuay H, et al. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report (article spécial). *J Clin Oncol* 2001 ; 19 (9) : 2542-54.
- Indelicato RA, Portenoy RK. Opioid rotation in the management of refractory cancer pain. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 (1) : 348-52.
- Chauvin M. Analgésiques morphiniques. Dans : Samii K. *Anesthésie-Réanimation chirurgicale*. 2^e éd. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1995 : 175-90.



Congrès de formation médicale continue FMOQ

Février 2003

13, 14 **La neurologie**
Centre des congrès, Québec

Mars 2003

13, 14 **La thérapeutique**
Hôtel Delta Centre-Ville, Montréal

Avril 2003

4 et 11 **Diabète : suivi clinique et paraclinique**
Québec (4) et Montréal (11)

Mai 2003

7-17 **La FMOQ sous d'autres cieux**
Barcelone, Espagne

Juin 2003

12, 13 **Urologie/Néphrologie/Allergies**
Hôtel Le Montagnais, Saguenay

Septembre 2003

18, 19 **La santé des femmes**
Palais des congrès, Montréal

Octobre 2003

16, 17 **La gastro-entérologie**
Hôtel Radisson Québec

S U M M A R Y

Side effects of opiates: something to be controlled. The side effects of opiates should always be explained to the patient beforehand. The usual constipation has to be prevented by an appropriate laxative prescription allowing upward titration and associations of two or three laxatives if needed. The prescription of anti-nausea medications should be done according to the aetiology of nausea, knowing that there are four different causes of nausea associated with opiates: a simple questionnaire will elucidate this mechanism and guide the prescription. Sleepiness is a normal and transitory side effect of opiates and disappears shortly if the opiate dose is stable. A patient on opiates can drive, as long as the sleepiness is gone.

Key words: opiates, side effects, constipation, laxatives, anti-nausea medications.

4. Herndon CM, Jackson II KC, Hallin PA. Management of opioid-induced gastrointestinal effects in patients receiving palliative care. *Pharmacotherapy* 2002; 22 (2): 240-50.
5. Mitchelson F. Pharmacological agents affecting emesis—a review (part 1). *Drugs* 1992; 43 (3): 295-315.
6. Rhodes VA, McDaniel RW. Nausea, vomiting, and retching: complex problems in palliative care. *CA Cancer J Clin* 2001; 51: 232-48.
7. Regroupement de pharmaciens ayant un intérêt pour les soins palliatifs. *Guide pratique des soins palliatifs : gestion de la douleur et autres symptômes*. 2^e éd. Montréal: A.P.E.S., 1998: 210 pages.
8. Mancini I, Bruera E. Constipation in advanced cancer patients. *Support Care Cancer* 1998; 6: 356-64.
9. Plante M. Le traitement de la constipation associée à l'utilisation de narcotiques. *Pharm-actuel* 1995; 28 (1): 7-9.
10. Rozans M, Dreisbach A, Lertora J, Kahn MJ. Palliative uses of methylphenidate in patients with cancer: a review. *J Clin Oncol* 2002; 20 (1): 335-9.
11. Bruera E, Neumann C. Management of specific symptom complexes in patients receiving palliative care. *CMAJ* 1998; 158 (13): 1717-26.