

# L'influence de l'ondansétron sur l'effet analgésique du paracétamol

Freddy Brouwers

**Le paracétamol et l'ondansétron sont souvent utilisés chez le même patient pour le traitement de la douleur postopératoire. Cependant, des études suggèrent qu'ils s'inhibent l'un l'autre.**

En tant qu'enseignant, on me pose souvent des questions auxquelles je ne voudrais pas, en termes de concepts didactiques, simplement répondre. Mon but est plutôt de trouver les réponses avec les étudiants afin de promouvoir leur processus d'apprentissage. Une question a donc été posée: «Le paracétamol et l'ondansétron peuvent-ils être utilisés chez le même patient?»

L'étudiant a dit qu'il avait entendu dire que l'ondansétron bloquait ou même antagonisait les effets du paracétamol. Afin de répondre à cette question peu simple, il a fallu un peu plus de temps que dans d'autres cas.

Le traitement médicamenteux et la prévention des douleurs postopératoires, mais aussi des nausées et vomissements postopératoires (NVPO) font partie des tâches importantes de notre travail quotidien en anesthésie. Le paracétamol et l'ondansétron sont des médicaments très couramment utilisés pour traiter les maux que nous venons de mentionner. À mesure que les mécanismes d'action de ces médicaments sont mieux compris, de plus en plus d'interactions possibles sont découvertes. Comme mentionné, des indices suggèrent que l'ondansétron inhibe ou même antagonise les effets du paracétamol. En effet, pour les deux médicaments, un mécanisme d'action est décrit sur le même récepteur. Il n'a pas encore été clarifié quelles conséquences cela implique pour notre activité quotidienne dans les soins aux patients. Cependant, c'est exactement ces enjeux qui sont explorés dans les études [2,3,4].

## Sérotonine et récepteur 5-HT<sub>3</sub>

Dans ce contexte et dans l'interaction du médicament, l'élément central est le neurotransmetteur 5-hydroxytryptamine (5-HT), qui est mieux connu sous le nom de sérotonine et du récepteur 5-HT correspondant. Aussi bien la sérotonine que le récepteur 5-HT jouent un rôle non seulement dans le développement des nausées et des vomissements, mais aussi dans le développement et le ressenti de la douleur.

Il y a actuellement sept classes et 15 sous-types du récepteur 5-HT connus. Le récepteur 5-HT<sub>3</sub> est le plus connu pour l'anesthésie. Certains de nos antiémétiques agissent sur ce récepteur et combattent les NVPO avec beaucoup de succès.

La sérotonine se trouve principalement dans des cellules spéciales de la muqueuse intestinale, dans le cerveau, les plaquettes et les mastocytes. Les fonctions de la sérotonine dans le corps sont multiples. Elle est impliquée en tant que transmetteur dans de nombreux processus tels que la thermorégulation, la vasoconstriction, la motilité intestinale et la fonction plaquettaire. Elle a aussi un grand impact sur notre état mental. Après la chimiothérapie, la sérotonine provoque des nausées et des vomissements. En raison de son effet destructeur, la chimiothérapie libère plus de sérotonine de la muqueuse intestinale. Cette sérotonine libérée donne un signal, via le nerf vague, au centre du vomissement dans le cerveau, provoquant des nausées et des vomissements. Cependant, ce processus ne peut être assimilé au mécanisme à l'origine du NVPO. Au contraire, on part d'une approche différente. Dans les NVPO, il n'y a pas de destruction de la muqueuse intestinale; de nombreux autres stimuli affectent le centre de vomissement. Il semble que les patients répondent à l'anesthésie comme s'ils étaient «empoisonnés». Cela donne l'impression que les patients se protègent à travers les NVPO contre une nouvelle ingestion de toxines et éliminent les possibles toxines déjà ingérées.

Cette réaction désagréable du corps est causée par de nombreux signaux de détecteurs périphériques tels que l'odorat et le goût conjointement avec les divers signaux amplifiés se produisant au cours de cette période sur les chemorécepteurs, qui arrivent au centre du

vomissement. Le corps utilise des substances transmetteuses telles que la sérotonine [1,3,4] pour traiter et transporter ces signaux.

### **Interaction entre le paracétamol et l'ondansétron**

Brune, Renner et Tiegs (2015) écrivent que le paracétamol est toujours le médicament le plus largement utilisée dans le monde et ses effets sont polyvalents. Le paracétamol inhibe la synthèse de la prostaglandine E2 dépendante de la COX-2. Il active indirectement les récepteurs cannabinoïdes CB1 et inhibe le système d'oxyde nitrique (NO). En définitive, l'effet analgésique du paracétamol repose sur la stimulation des chemins de la douleur sérotoninergiques «descendants» qui sont également bloqués par l'ondansétron dans le traitement des nausées. Cette stimulation, si elle n'est pas inhibée simultanément par l'ondansétron, aurait un effet inhibiteur sur la transmission des signaux nociceptifs dans la moelle épinière. Dans les études animales et dans les études de sujets « sains », il a été constaté que les récepteurs antagonistes 5-HT3 tout comme l'ondansétron diminuent l'effet du paracétamol et que la stimulation de ces récepteurs a un effet pro-nociceptif dans la corne dorsale de la moelle épinière.

Koyuncu et al. (2017) ont étudié l'effet de l'ondansétron sur l'action du paracétamol dans une recherche randomisée en double aveugle chez 120 patientes ayant subi une hystérectomie. Ils ont constaté que les patientes qui ont reçu 8 mg d'ondansétron au moment de la suture ont signalé un score de douleur visuelle analogique (VAS) supérieur aux patientes qui ont reçu du NaCl comme placebo au lieu de l'ondansétron. Cette différence n'a été observée que dans la première heure postopératoire. Néanmoins, ce résultat doit être considéré. Cependant, le groupe de patientes ayant reçu de l'ondansétron n'a, en moyenne, pas nécessité plus d'opioïdes que le groupe ayant reçu du NaCl en tant que placebo [2,3].

### **Conclusion**

Sommes-nous maintenant confrontés à un dilemme? Les patients recevant du paracétamol en tant que médication contre la douleur, auront-ils plus de douleurs quand ils reçoivent simultanément un antagoniste 5-HT3 pour la prophylaxie ou le traitement des NVPO? Est-ce que le paracétamol ne fonctionne pas mieux dans de tels cas? Quel médicament pouvons-nous ou devrions-nous supprimer maintenant? Peut-on éventuellement donner un autre médicament contre la douleur? Sans doute ces questions ne devraient pas faire débat de cette manière. Les études menées jusqu'à maintenant confirmant une interaction entre le paracétamol et les antagonistes des récepteurs 5-HT3 n'ont été réalisées qu'avec un petit nombre de sujets. De plus, diverses préparations (tropisetron et granisetron) ou doses, qui sont peu utilisées dans la pratique clinique quotidienne, ont été employées dans ces études. Il a également été découvert que l'effet inhibiteur de l'ondansétron sur les analgésiques est de courte durée. Koyuncu et al. (2017) ont constaté que le VAS augmentait seulement dans la première heure post opératoire après l'administration de 8 mg d'ondansétron.

Dans la plupart des études, le paracétamol et l'antagoniste des récepteurs 5-HT3 ont été administrés simultanément à la fin de l'opération. On ne sait donc pas s'il y a une différence si, par exemple, le paracétamol est administré une heure avant et l'ondansétron juste avant la fin de la chirurgie. Il est trop tôt pour prétendre que le paracétamol et l'ondansétron ne peuvent pas être utilisés simultanément. Le mécanisme d'action exact de l'interaction entre le paracétamol et l'ondansétron devrait, à mon avis, être mieux compris. De même, Koyuncu et al. ont réalisé une étude avec un groupe placebo, ce qui est éthiquement discutable de nos jours. Au lieu d'un placebo, une prise en charge standard devrait être utilisée. D'autres études sont nécessaires pour que les patients n'aient pas à ressentir de douleur ou de NVPO après l'opération et puissent ainsi bien se remettre de l'anesthésie et de la chirurgie.

### **Littérature:**

Voir Journal 2/2018

### **Contact:**

freddy.brouwers@ksgr.ch