

Formul R info

Geneesmiddelenbrief

Editeur: Groupe de travail Formulaire MRS
Année 16 • n° 4 • septembre 2009

Bureau de dépôt Gent X
P 408505
paraît 5 x par an (février, avril, juin, septembre, novembre)

Soins palliatifs:

Première partie: L'analgésie médicamenteuse

Préface

Ce Formul R/info fait partie d'une révision approfondie du chapitre 'Soins palliatifs' du Formulaire MRS. Le dernier texte de base que nous avons publié à ce sujet date de février 2004. Cette première partie se penche sur le traitement médicamenteux de la douleur en soins palliatifs.

Bon nombre de principes 'généraux' du soulagement de la douleur sont également valables dans cette situation spécifique, mais les circonstances particulières propres aux soins palliatifs nous poussent à souligner d'autres points.

Nous avons en outre abordé cette problématique sans perdre de vue la situation des personnes résidant en MRS; ce Formul R/info leur est finalement destiné.

L'équipe de rédaction vous souhaite une agréable lecture.

Introduction

En 2002, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a revu sa définition des soins palliatifs: « Les soins palliatifs cherchent à améliorer la qualité de vie des patients et de leur famille, face aux conséquences d'une maladie potentiellement mortelle, par la prévention et le soulagement de la souffrance, identifiée précocement et évaluée avec précision, ainsi que le traitement de la douleur et des autres problèmes physiques, psychologiques et spirituels qui lui sont liés. »

Il importe de distinguer soins palliatifs et soins en fin de vie. Les soins palliatifs concernent les patients atteints d'une maladie potentiellement mortelle.

La sélection des médicaments dans les traitements en soins palliatifs est, surtout en phase terminale, rarement basée sur des preuves strictes. Ceci est, en effet, souvent impossible. Le contexte particulier des soins palliatifs rend souvent plus difficile la réalisation d'études contrôlées pour chaque traitement spécifique en raison de considérations éthiques. Ainsi, un grand nombre d'options thérapeutiques, présentées dans la littérature et utilisées dans les derniers moments de la vie, s'appuient sur des expériences pratiques et sur des opinions d'expert ou des consensus. L'extrapolation de résultats issus de la recherche en dehors du cadre palliatif strict est courante.

Le contrôle de la douleur en soins palliatifs: aspects pharmacothérapeutiques

L'évaluation de la douleur et son traitement médicamenteux sont décrits en détail dans le chapitre 'Douleur et inflammation'. Le traitement repose sur les paliers classiques de l'OMS et le respect des 3 étapes. En cas de sédation insuffisante de la douleur, des analgésiques adjuvants ou 'co-analgésiques' (substances n'ayant pas l'analgésie comme indication première, mais pouvant exercer un effet antalgique) peuvent être utilisés. Nous nous limitons, dans ce paragraphe, aux aspects particuliers des soins palliatifs.

L'intensité de la douleur peut être évaluée en interrogeant directement le patient et/ou en l'observant. Au mieux, la douleur doit être décrite selon sa nature (déchirante, lancinante, brûlante,...), selon sa localisation, ses irradiations... en raison des répercussions qu'elle peut avoir sur le type de traitement.

Quand l'expression de la douleur se complique, il est indiqué d'utiliser des échelles d'évaluation de la douleur et de préférence une échelle visuelle analogique (EVA). Cette intervention s'avère souvent difficile chez les personnes atteintes de troubles cognitifs, bien qu'il ressort d'études que la plupart de ces personnes peuvent comprendre l'une ou l'autre échelle de douleur. Ainsi, il existe des échelles verbales, visuelles horizontales et verticales et des 'échelles des visages'. La multiplicité des présentations des troubles cognitifs influence directement l'expression et la communication de la douleur. Les échelles de douleur 'Pain Assessment Checklist for Seniors with Limited Ability to Communicate' (PACSLAC) (<http://www.cnr.fr/IMG/pdf/PACSLAC-F1.pdf>) et 'DOLOPLUS2' (<http://www.cnr.fr/IMG/pdf/PACSLAC-F1.pdf>) s'avèrent les plus indiquées chez les personnes souffrant de troubles cognitifs modérés à sévères¹. L'observation de ces patients est d'une importance majeure.

Une attention sera également réservée aux accès douloureux paroxystiques ('breakthrough pain') et aux instructions claires à donner pour leur traitement. Un accès douloureux paroxystique peut se définir comme une exacerbation transitoire de la douleur (d'intensité modérée à sévère) survenant sur une douleur de fond habituellement contrôlée (par opioïdes)^{2,3}. Cette douleur peut apparaître soudainement mais peut aussi avoir un caractère prévisible. Elle est typiquement d'installation rapide, d'intensité sévère et généralement autolimitante sur une durée moyenne de 30 minutes⁴. Différents types d'accès douloureux paroxystiques sont décrits: une douleur soudaine, provoquée par différents facteurs (p. ex. le mouvement, la toux, la toilette), une douleur spontanée survenant sans relation avec une activité spécifique et l'échec de fin de dose (lié soit à une dose inadéquate soit à un intervalle de dose inapproprié)⁴.

1. Principes de base du traitement palliatif de la douleur⁵

1. La réflexion éthique centrée sur les attentes du patient est préalable à toute décision. Le patient est le meilleur juge de sa douleur; ses plaintes douloureuses doivent donc être prises au sérieux⁶.
2. Le traitement médicamenteux de la douleur n'est qu'un aspect de la prise en charge de la douleur. Il faut également prendre en considération les éléments psychosociaux et spirituels.
3. Une anamnèse précise de la douleur et l'observation du patient sont importantes pour une analgésie adéquate. Un dialogue franc du soignant avec le patient et son entourage sur ce sujet est indispensable.
4. Dans la mesure du possible, il faut faire les choix de médicaments et du mode d'administration de ceux-ci en respectant l'autonomie du patient.
5. Il faut traiter une douleur d'origine spécifique avec un (ou des) médicament(s) approprié(s). Il faut aussi penser aux causes 'mécaniques' de la douleur (p. ex. rétention urinaire, constipation).
6. Une réévaluation continue doit être faite de préférence, et si possible, au moyen d'une échelle de douleur (p. ex. une échelle visuelle analogique [EVA]), adaptée aux capacités de communication du patient. En phase aiguë, cette évaluation doit pouvoir être faite plusieurs fois par jour, si nécessaire. Il est essentiel, en phase terminale, chez les patients incapables d'utiliser une EVA, d'observer attentivement les signes suggestifs de douleur. Il importe de convenir de qui effectuera cette évaluation.
7. Ne pas oublier la possibilité d'associer un traitement adjuvant à un traitement de fond.
8. Il faut préférer des médicaments qui permettent un passage rapide à d'autres médicaments plus forts. (Il faut éviter les substances pouvant antagoniser l'effet d'un médicament plus puissant, p. ex. l'association fixe de tilidine et de naloxone, combinée à de la morphine ou l'association de buprénorphine et de morphine.)
9. Il faut anticiper la douleur par une administration des analgésiques à des moments fixes (dépend de la durée d'action de la préparation administrée). Il faut veiller à ce que le patient reçoive son traitement 24h sur 24h.
10. Il faut informer des effets indésirables et les anticiper.
11. Il faut oser aborder les résistances du patient et celles du prescripteur quant à l'utilisation et la posologie des opioïdes forts (peur notamment de la dépendance ou de l'accélération de la fin de vie).
12. Assurer la continuité des soins en remplissant correctement le dossier médical du patient.

Les principes précités s'appliquent au traitement palliatif de la douleur en général et donc, en principe, au traitement de la douleur de maladies incurables.

2. Facteurs pouvant influencer le seuil de tolérance à la douleur²

| Facteurs qui diminuent la tolérance à la douleur: | Facteurs qui augmentent la tolérance à la douleur: |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - désagréments physiques - insomnie - épuisement - anxiété - colère - ennui - chagrin - dépression - introversion - isolement social - isolement mental | <ul style="list-style-type: none"> - soulagement des symptômes physiques - sommeil de qualité - repos ou (paradoxalement) une physiothérapie - thérapie de relaxation - explication de l'affection et soutien psychologique - compréhension de l'état de santé/empathie - activités pouvant distraire le patient - amélioration de l'humeur - se montrer compréhensif à l'égard de l'origine et de la signification de la douleur - rompre l'isolement social - encourager à exprimer ses émotions |

La démarche de se renseigner auprès du patient et d'observer ces facteurs représente un défi multidisciplinaire.

3. Les analgésiques en soins palliatifs

En général:

Si la possibilité d'effectuer un traitement étiologique se présente, il va de soi que l'on y procédera. Ceci nécessite souvent l'intervention d'un spécialiste (radiothérapie, chimiothérapie, traitements hormonaux etc.).

Il faut éviter d'utiliser des analgésiques qui ont le même mécanisme d'action ou un mécanisme d'action similaire: il est préférable d'administrer une seule substance à une dose plus élevée plutôt que 2 substances similaires à une dose réduite.

Tous les patients en soins palliatifs qui présentent une douleur modérée ou sévère, de quelque origine que ce soit, devraient bénéficier d'un essai thérapeutique avec de la morphine⁷.

En principe, l'échelle analgésique mise au point par l'OMS est utilisée. Il existe toutefois des arguments pour omettre le 2^{ème} palier de cette échelle lors du traitement de la douleur dans le cadre palliatif. D'ailleurs, à des doses équivalentes, les opioïdes faibles (2^{ème} palier) ont les mêmes effets indésirables que les opioïdes forts. De plus, le soulagement de la douleur serait généralement plus prononcé⁵.

Palier 1: **Non opioïdes** avec ou sans adjuvants (c.-à-d. des substances n'ayant pas l'analgésie comme indication première, mais pouvant exercer un effet antalgique - voir plus loin -).

- Le **paracétamol** reste la base du traitement (lors du dosage, veiller à la présence d'une fonction hépatique fortement diminuée, d'une insuffisance rénale, d'une déshydratation ou d'une malnutrition chronique)⁸.
- Les **anti-inflammatoires non stéroïdiens** sont souvent utilisés en cas de douleur cancéreuse, bien que leur utilisation ne soit pas toujours justifiée. Ils sont peut-être efficaces dans l'ensemble des douleurs cancéreuses mais les études sont effectuées dans des circonstances fort différentes, sur des périodes courtes et une conclusion reste aléatoire⁹. De plus, il n'y a aucune donnée au sujet de l'effet de l'association d'un AINS et de paracétamol⁵. Une efficacité spécifique dans le traitement des douleurs d'origine osseuse (métastases) n'a pu être démontrée⁹. S'il existe un risque élevé d'effets gastro-intestinaux indésirables, il est souhaitable d'associer un IPP⁷. L'association avec le misoprostol (plus onéreux) exerce un effet protecteur. La directive britannique CKS¹⁰ recommande d'utiliser de l'ibuprofène (maximum 2400 mg/jour), du diclofénac (maximum 150 mg/jour) ou du naproxène (maximum 1000 mg/jour). Une fonction rénale diminuée entraîne ici aussi un risque plus important d'effets indésirables. Le Formulaire MRS opte pour **l'ibuprofène** en raison de son bon profil efficacité/sécurité. Les doses recommandées chez les personnes âgées sont inférieures à la dose maximale recommandée.

Palier 2: **Opioides faibles** (avec ou sans analgésiques du palier 1 - avec ou sans adjuvants)

- La **codéine** est un agoniste des récepteurs opioïdes (*c.-à-d. une substance agissant sur les récepteurs opioïdes du système nerveux central*). Elle potentialise l'effet du paracétamol et sera utilisée sous forme d'association. La codéine doit être administrée plusieurs fois par jour. L'équivalence analgésique de cette substance par rapport à la morphine est estimée à un dixième (soit 10 mg de codéine = 1 mg de morphine). La codéine atteint son plafond analgésique à la dose de 360 mg. Cela signifie que des doses plus importantes n'entraînent pas d'effet antalgique supplémentaire mais amplifient légèrement les effets indésirables, qui sont pareils à ceux des opioïdes forts.
- La **buprénorphine** est un agoniste partiel des récepteurs opioïdes (*c.-à-d. une substance qui, à concentration maximale effective, n'atteint pas l'effet d'un agoniste complet*). Elle peut donc aussi interférer avec d'autres analgésiques opioïdes administrés ultérieurement (pas d'entredose de morphine possible). Elle est également disponible sous forme transdermique, mais, sous cette forme, son efficacité n'a pas été comparée à celle d'autres opioïdes. La place éventuelle de la buprénorphine transdermique reste donc à déterminer^{11,12}. Son utilisation pour traiter des douleurs chroniques et sévères est proposée mais d'autres opioïdes comme la morphine sont à préférer en fonction de l'expérience acquise et d'une gamme plus étendue de doses et de formes galéniques. La buprénorphine n'est pas sélectionnée. Nous n'avons pas trouvé de données quant à l'efficacité de la buprénorphine sous forme sublinguale dans le traitement d'accès douloureux paroxystiques.
- Le **tramadol** est un agoniste des récepteurs opioïdes (mais aussi agoniste d'autres types de récepteurs, ce qui lui attribue un profil différent de celui de la morphine). Il est approximativement cinq fois moins efficace que la morphine² (5 mg de tramadol = 1 mg de morphine). Il n'est pas plus actif que l'association de codéine et paracétamol¹³. Il peut néanmoins provoquer des interactions médicamenteuses¹³ et des effets indésirables multiples¹⁴, comme les autres opioïdes. Sa place dans le traitement de la douleur cancéreuse semble donc étroite⁵. De plus, le tramadol est limité par une dose plafond (400 mg/jour); il ne constitue pas une alternative à la morphine en cas de douleur sévère¹⁵. Il n'existe pas suffisamment d'arguments pour recommander l'usage du tramadol^{2,7}.

Sont à déconseiller:

- Le **dextropropoxyphène** est un opioïde agoniste¹⁶. Sa longue demi-vie expose à des surdosages qui peuvent être rapidement fatals. Son utilisation n'est pas envisageable¹⁷.
- La **pentazocine** est un opioïde agoniste/antagoniste¹⁶ (*c.-à-d. une substance ayant des propriétés agonistes [principalement] et antagonistes*). L'utilisation préalable de ce médicament peut donc interférer avec l'efficacité d'autres opioïdes. Son utilisation n'est pas à envisager pour cette raison.
- La **tilidine** est un opioïde agoniste/antagoniste, comme la pentazocine. Son utilisation conduit aux mêmes réflexions.

Palier 3: **Opioides forts** (avec ou sans analgésiques du palier 1 mais jamais du palier 2 - avec ou sans adjuvants)

- La **morphine par voie orale** est la référence dans le traitement de la douleur cancéreuse modérée à sévère^{2,15}. L'introduction de formes retard de morphine (la durée de demi-vie est d'environ 2,2 heures) a considérablement facilité l'administration de ce médicament. Ces formes retard ont une action prolongée (d'environ 12 heures) mais d'installation progressive et ne peuvent donc être administrées qu'après avoir atteint une sédation de la douleur grâce à des doses de morphine à action normale non prolongée ('titration' de la morphine). Celle-ci possède une action rapide et peut être administrée soit sous forme de solution, soit sous forme de sirop pour atténuer l'amertume de la morphine, soit sous forme de comprimés sécables. La dose initiale recommandée chez les personnes âgées est de 2 à 5 mg PO toutes les 4 heures. Chez les personnes âgées très affaiblies, la dose initiale recommandée est encore inférieure. Pour respecter la période de sommeil nocturne, la dose du soir peut être doublée et couvrir ainsi 8 heures. En cas de contrôle insuffisant de la douleur (à évaluer après 24h)¹⁰, la dose de base peut être augmentée progressivement par palier de 25 à 50% de la dose quotidienne (= titration).



Il importe d'observer de près les personnes âgées fragiles lors de l'instauration d'un traitement par morphine. Elles sont alors exposées à un risque d'hypopnée. L'apparition de nausées ou de vomissements après l'administration de la première dose peut indiquer un surdosage.

A partir du moment où la douleur est contrôlée, un passage à la forme retard est conseillé.

En cas d'accès douloureux paroxystique, une dose supplémentaire de morphine à action directe peut être administrée, tout en tenant compte que même sous cette forme, elle ne sera active qu'après 20 à 30 minutes et que l'accès de douleur ne dure généralement pas plus de 30 minutes¹⁸. En cas de douleur incidente, une dose équivalente à un sixième de la dose quotidienne totale sera administrée (sur base empirique)¹⁹. Si des doses intercurrentes multiples doivent être administrées pour des accès douloureux paroxystiques spontanés, les doses de morphine retard seront augmentées en fonction de la dose quotidienne totale (traitement de fond + doses ajoutées) nécessaire pour une sédation de la douleur.

Pour les accès douloureux paroxystiques secondaires, plusieurs experts estiment que les doses de morphine à administrer doivent être plus importantes (et atteindre parfois jusqu'à 50% de la dose quotidienne nécessaire). Il n'y a aucune étude de méthodologie solide publiée à ce sujet⁴.

Il n'y a, en principe, pas de dose quotidienne maximale pour la morphine, un phénomène de tolérance s'installant pour les effets indésirables (sauf pour la constipation). Un traitement complémentaire est indispensable dès l'instauration de la morphine, pour les nausées (plutôt rares avec des doses correctes) et surtout pour prévenir la constipation. Il est nécessaire d'avertir le patient de ces effets indésirables.

Une *administration sous-cutanée*, soit ponctuelle, soit continue (pompe, pousse-seringue) peut être appliquée. L'équivalence de dose va du tiers⁵ à la moitié de la dose orale¹⁰.

Parmi les opioïdes utilisés dans les unités de soins palliatifs en Europe, la morphine reste le produit le plus utilisé pour traiter les douleurs modérées à sévères et, le plus souvent, par voie orale^{20,21}.

- L'*oxycodone* n'est disponible en Belgique que sous la forme de comprimés à libération prolongée. Ce médicament est enregistré pour le traitement de douleurs sévères à très sévères (pas pour les neuropathies). Il n'est remboursé qu'après accord du médecin conseil, si d'autres opioïdes forts sont inefficaces ou non supportés. Vu ces conditions de remboursement, il est conseillé de n'utiliser ce médicament qu'après avis du spécialiste.
- Le **fentanyl** est disponible sous forme de systèmes transdermiques (à libération prolongée). Il peut servir d'alternative à l'administration sous-cutanée de morphine, voire à l'administration orale de celle-ci, uniquement si certains effets indésirables de la morphine ne peuvent être contrôlés (constipation, somnolence diurne) et en cas de douleur stable²².

L'utilisation de systèmes transdermiques en cas de troubles de la déglutition est également justifiée si une administration sous-cutanée de morphine n'est pas envisageable, comme p. ex. quand on peut encore espérer une durée de vie appréciable (plusieurs semaines). Le passage d'un traitement par morphine au fentanyl nécessite un respect strict de l'équivalence des doses (voir notice médicamenteuse; ratio de conversion entre morphine et fentanyl de 2,4 à 3,8. La quantité de morphine est exprimée en mg per os et celle du fentanyl en µg libérée par heure, c.-à-d. que 2,4 à 3,8 mg de morphine per os équivaut à 1 µg de fentanyl libéré par heure.).

Une fois la douleur atténuée, il est indiqué d'administrer une dose de fentanyl comprise entre 50 et 75% de la dose équivalente à la dose de morphine de départ. *En cas d'un contrôle insuffisant de la douleur, on peut passer à 100% de la dose équivalente.* On tient souvent trop peu compte de cette modification et, lors du passage de la morphine (ou d'un autre analgésique) vers le fentanyl en patches, les patients reçoivent ainsi une dose trop élevée qui provoque des effets secondaires prononcés qui nécessitent alors de diminuer le dosage, avec les complications qui en résultent.

En pratique, 25 µg de fentanyl libéré par heure correspond à une dose de 60 à 90 mg de morphine orale par 24 heures.

La concentration sérique efficace ne sera atteinte que 12 à 17 heures après l'application du premier système transdermique, ce qui nécessite l'administration des doses habituelles de morphine pendant au moins 12 heures après la mise en place du système transdermique. La durée d'action de celui-ci est de 72 heures mais peut progressivement se réduire à 48 heures. Des entredoses de morphine (PO ou SC) peuvent être administrées.

Selon les avertissements de surdosage de la FDA²³, les précautions d'utilisation du système transdermique doivent être scrupuleusement respectées. Une intolérance cutanée au système transdermique est possible²⁴. Initier un traitement par patches sans utiliser auparavant d'autres opioïdes est difficilement justifiable. Le coût du produit est relativement élevé.



Le fentanyl transmuqueux, absorbé par la muqueuse buccale et permettant de soulager la douleur rapidement, a une place dans le traitement des accès douloureux paroxystiques^{2,4} mais n'est actuellement (août 2009) pas disponible en Belgique.

Il doit être clair que l'administration orale d'un opioïde fort doit être préférée à toutes les autres formes d'administration: la titration de dose peut se dérouler de façon optimale et ainsi mieux répondre aux doses nécessaires et variables. Notons aussi que le risque d'intoxication est limité par rapport à l'administration transdermique²⁵.

- La *méthadone* peut servir de relais à la morphine en cas de douleur cancéreuse lorsque la morphine n'est pas efficace ou si elle provoque trop d'effets indésirables². La demi-vie de la méthadone est longue, particulièrement chez les personnes âgées, et individuellement imprévisible (10 à 75 heures), ce qui rend son utilisation difficile. En soins palliatifs, le passage de la morphine à un autre opioïde n'a fait l'objet d'aucune étude contrôlée²⁶. Il est indiqué que la méthadone soit prescrite par ou en concertation avec des médecins expérimentés dans ce domaine⁵.
- L'*hydromorphone*, récemment mise sur le marché dans l'indication de soulagement de la douleur sévère et persistante, n'a fait l'objet que d'un nombre très limité d'études dans cette indication. Celles-ci montrent une similitude d'efficacité, d'effets indésirables et de satisfaction du patient par rapport à la morphine²⁷. Une tolérance à ce produit est également probable²⁸. Le problème de l'équivalence de dose analgésique n'est pas résolu²⁹. L'hydromorphone pourrait faire l'objet, comme l'oxycodone, d'un essai thérapeutique en cas d'effets indésirables intolérables avec la morphine³⁰. Une interaction (parfois mortelle) avec l'alcool a été signalée récemment par la FDA pour une forme d'hydromorphone à administration unquotidienne, non disponible en Belgique.

Rotation des opioïdes

Bien qu'il n'existe pas, malgré les « opinions d'experts », une évidence sur le sujet. Lorsque la douleur est très difficile à contrôler ou en présence d'effets indésirables trop nombreux, on peut passer d'un opioïde fort à un autre (rotation des opioïdes ou 'switching')²⁶. L'objectif est ici de trouver un opioïde permettant d'établir un rapport favorable entre les effets indésirables et l'effet antalgique visé. Chez les patients qui reçoivent *pour la première fois* un opioïde fort ou dont la dose a été récemment augmentée, les effets secondaires comme les nausées ou la somnolence ne constituent pas une raison valable pour changer d'opioïde. Ces effets indésirables, souvent imputables à une dose trop élevée, peuvent être traités ou disparaître spontanément. Chaque rotation d'opioïdes expose à un risque de surdosage, la prudence et l'expérience sont donc de rigueur⁵. La rotation d'opioïdes est, dans certains cas, la seule solution pratique à un problème de douleur³¹. Le principe de la rotation est une nouvelle stratégie pour les cliniciens de première ligne et ne peut être appliquée qu'après un avis spécialisé³².

4. Les analgésiques adjuvants

Les analgésiques adjuvants (ou co-analgésiques) sont des substances n'ayant pas l'analgésie comme indication première. Ils peuvent être utilisés en soins palliatifs pour la prise en charge de la douleur, mais, dans ce cas, en complément des 'vrais' analgésiques, voire même comme seul traitement en cas de douleurs très spécifiques (bien que plus rares).

Ils sont utilisés en cas de douleurs nociceptives (somatiques et viscérales) et de douleurs neuropathiques.

Les choix d'un adjuvant et de sa dose, en vue de diminuer la douleur, exigent, en plus d'une bonne connaissance du profil de ces médicaments, un échange fréquent avec le patient afin d'optimiser le traitement.

Dans le cadre du traitement antalgique en soins palliatifs, il est préférable de ne pas administrer d'adjuvant avant une optimisation du traitement par opioïdes, qui constitue la base de l'analgésie, sauf indications particulières (plus rares).

4.1. Douleur neuropathique

4.1.1. Le rôle des opioïdes

Au point de vue traitement, la douleur neuropathique chronique (lancinante) n'est pas dissociée de la douleur neuropathique paroxystique (fulgurante). Les opioïdes restent la référence dans le traitement antalgique en soins palliatifs.

Une méta-analyse évaluant l'efficacité et la sécurité de l'ensemble des opioïdes dans les douleurs neuropathiques d'origine non cancéreuse conclut à des preuves contradictoires à court terme mais significatives à moyen terme (8 jours à 8 semaines)³³. L'efficacité du tramadol vs placebo dans la douleur neuropathique a été démontrée. L'ampleur de l'efficacité analgésique du tramadol par rapport à celle de la morphine ou encore des antidépresseurs tricycliques n'est pas clairement établie³⁴.

La douleur neuropathique est souvent, au moins partiellement, réputée 'résistante' à un traitement par opioïdes. On utilise alors des analgésiques adjuvants.

4.1.2. Le rôle des analgésiques adjuvants

Antidépresseurs tricycliques

Les **antidépresseurs tricycliques** sont les substances ayant démontré le plus d'efficacité pour soulager certaines douleurs neuropathiques² (douleur centrale post-AVC, neuropathie post-herpétique, polyneuropathie diabétique ou non, syndrome post-mastectomie). Il y a très peu d'études sur l'efficacité des antidépresseurs en cas de douleur neuropathique d'origine maligne², mais on peut en déduire que la douleur est causée par le même mécanisme physiopathologique que les neuropathies non-malignes.

L'action antalgique des antidépresseurs tricycliques est indépendante de leur effet antidépresseur. Elle peut déjà se manifester après quelques jours, mais un résultat optimal peut aussi n'être atteint qu'après plusieurs semaines.

L'**amitriptyline** est la substance qui a fourni les meilleures preuves d'efficacité³⁵. Elle est ainsi sélectionnée comme premier choix. La dose de départ est de 25 mg/jour (à administrer le soir). En cas d'analgésie insuffisante, cette dose peut être augmentée de 25 mg par semaine jusqu'à maximum 75 mg/jour (l'administration se fait toujours en une dose quotidienne, le soir).

La **nortriptyline** est une alternative, et certains auteurs la proposent comme premier choix chez les personnes âgées, en raison de ses effets indésirables moindres chez celles-ci, p.ex. moins d'effets indésirables anticholinergiques. Il n'existe toutefois pas d'unanimité à ce sujet³⁶. La dose de départ est de 25 mg/jour (le soir). En cas d'analgésie insuffisante, cette dose peut être augmentée de 25 mg par semaine jusqu'à maximum 75 mg/jour (dose quotidienne le soir).

L'efficacité antalgique des **ISRS** ou d'autres antidépresseurs plus récents repose sur des preuves étroites³⁵. La plupart des études, bien qu'encore très limitées, ont été réalisées avec la **venlafaxine**. Les études comparant l'efficacité des antidépresseurs plus récents à celle des antidépresseurs tricycliques sont rares. Ainsi, ils n'entrent pas en ligne de compte pour le traitement de la douleur neuropathique.

La **duloxétine** ne peut pas, non plus, être considérée comme agent de première ligne contre la douleur neuropathique dans le cadre palliatif².

Anticonvulsivants

Selon certaines directives, les **anticonvulsivants** constituent, sans différence démontrée d'efficacité ou de tolérance, une alternative aux antidépresseurs tricycliques^{2,10}.

Il n'y a pas de données directes comparant les anticonvulsivants entre eux².

La **carbamazépine** est prouvée efficace dans les neuropathies chroniques³⁷ et peut être sélectionnée. La dose doit être augmentée progressivement, cela peut donc durer un certain temps avant que la dose analgésique (généralement 2 à 3 x 200 mg/jour)¹⁰ soit atteinte. La carbamazépine donne lieu à de nombreuses interactions médicamenteuses (elle induit plusieurs iso-enzymes CYP), compliquant ainsi son utilisation. Nous manquons de données montrant l'efficacité de l'**oxcarbazépine**, un dérivé de la carbamazépine, dans la douleur neuropathique.

La **gabapentine**, un autre anticonvulsivant, est également prouvée efficace³⁸ dans cette indication, mais n'est pas prouvée plus efficace que la carbamazépine³⁹. Les effets indésirables liés à l'utilisation de carbamazépine peuvent faire pencher la balance en faveur de la gabapentine. La gabapentine peut également être employée dans le cadre de douleurs neuropathiques si l'amitriptyline est contre-indiquée⁴⁰ ou provoque trop d'effets indésirables. L'adjonction de gabapentine à la morphine ne semble pas apporter d'avantage clinique évident⁴¹.

Si le choix s'est porté sur la gabapentine, il faut alors, surtout chez les personnes âgées en soins palliatifs, que la dose soit minutieusement titrée (à raison de 100 mg/jour jusqu'à l'obtention de l'analgésie attendue). Cela peut durer plusieurs semaines¹⁰.

Un effet antalgique a également été attribué à la *phénytoïne*³⁹, mais les données sont minces. L'efficacité du valproate de sodium versus placebo n'a pas été démontrée³⁹.

La *prégabaline* est parfois utilisée comme premier choix dans le traitement de la douleur neuropathique, mais cette préférence ne repose pas sur des preuves scientifiques⁴².

Autres

La *capsaïcine*, en utilisation topique, a montré une efficacité dans certaines neuropathies⁴³⁻⁴⁵ mais entraîne plusieurs troubles (e.a. irritation cutanée) et n'est pas pratique à utiliser puisqu'elle doit être appliquée plusieurs fois par jour.

L'efficacité des *emplâtres de lidocaïne à usage transdermique*, récemment commercialisés en Belgique, a été démontrée. Nous ne disposons pas de données quant à leur efficacité en cas de douleur d'origine cancéreuse².

Il a été suggéré que les *cannabinoïdes* s'avèrent efficaces en cas de douleurs neuropathiques². Nous manquons certes d'arguments pour leur attribuer une place dans le traitement de la douleur chez les patients atteints de cancer².

La douleur neuropathique causée par une compression tumorale et par un œdème répond aux **corticostéroïdes**. Il est recommandé d'instaurer le traitement avec une dose relativement élevée, d'en évaluer la réponse après une semaine et de diminuer le dosage une fois que les plaintes réapparaissent. La **dexaméthasone** est sélectionnée dans cette indication et est à doser en fonction de la réponse clinique à une dose quotidienne allant de 4 à 8 mg (à administrer le matin de préférence). Le traitement doit être arrêté si aucun effet ne se manifeste⁵.

4.2. La douleur nociceptive somatique et viscérale⁴⁴

L'efficacité de **myorelaxants**, comme les *benzodiazépines*, et celle de **neuroleptiques** en cas de douleur nociceptive chronique n'ont pas été démontrées. Ces deux classes de médicaments ne sont donc pas recommandées dans cette indication.

Les **antidépresseurs**, et plus spécifiquement les antidépresseurs tricycliques, peuvent présenter un effet antalgique dans différents types de douleur chronique (la douleur neuropathique étant exclue), mais les arguments ne sont pas toujours convaincants. Ainsi, les directives concernées n'attribuent pas de place aux antidépresseurs en cas de douleur chronique maligne.

Pour les *douleurs osseuses* d'origine métastatique, il existe des preuves limitées en faveur de l'efficacité (modérée) des **bisphosphonates** (uniquement ceux par voie intraveineuse). Ils pourraient momentanément soulager certains patients⁴⁵. La complexité de la mesure de la douleur complique l'interprétation de la pertinence clinique de cette efficacité, et leur rôle comme traitement de première intention, n'est pas suffisamment prouvé⁴⁶. Le SIGN² (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) affirme que ce traitement peut être envisagé, mais seulement en cas d'inefficacité des autres traitements. De plus, ce traitement n'est pas sans danger en termes d'effets indésirables, comme le prouve une éventuelle ostéonécrose de la mâchoire². La pertinence de cet avis dans le cadre palliatif peut être remis en question.

A ce jour, aucune étude de méthodologie correcte n'a pu, tout comme pour les AINS, apporter la preuve de l'utilité des **corticostéroïdes** dans les douleurs osseuses.

Ces médicaments ne sont pas sélectionnés dans cette indication. Par contre, les corticostéroïdes trouvent une indication dans les douleurs provoquées par des métastases hépatiques au niveau de la capsule du foie et en cas de céphalées dues à une tumeur cérébrale primaire ou à des métastases⁵.

La liste de références peut être consultée sur le site web: www.formularium.be

Responsable d'édition: Jean Pierre Sturtewagen

Rédaction: J. Baguet, D. Boudry, T. Christiaens, A. Courtens, K. D'Hollander, T. Gilliet, J. Lannoy, I. Leunckens, W. Staessen, I. Tigra, J. Vandenhoven, S. Vanderdonck, J. Van Elsen, A. Van Venrooij, K. Verhofstadt

Adresse de contact concernant le contenu du Formul R info: redact@formularium.be; fax 09/231 76 17

Adresse de contact pour les abonnements, changement d'adresses: Jubileumlaan 227, 9000 Gent, tél 09/266 35 44; fax 09/231 76 17; e-mail: secret@formularium.be

Editeur responsable: K. Verhofstadt, Bonsgrachtstraat 1, 9070 Destelbergen

Site web: www.formularium.be

Le Formul R info est réalisé avec le soutien financier de l'INAMI qui respecte l'indépendance de la rédaction.



Références

1. Zwakhalen S, Hamers J, Abu-Saad H et al. Pain in elderly people with severe dementia.: a systematic review of behavioural pain assessment tools. *BMC Geriatr* 2006;6:3.
2. SIGN. Control of pain in patients with cancer. A national Clinical Guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network November 2008. www.sign.ac.uk
3. Portenoy R, Hagen N. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990;41:273-81.
4. Zeppetella G, Ribeiro M. Opioids for the management of breakthrough (episodic) pain in cancer patients. *Cochrane Database of Systematic Review* 2006, Issue 1. Art. No.:CD004311.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD004311.pub2.
5. www.pallialine.nl
6. Moryl N, Coyle N, Foley K. Managing an acute pain crisis in a patient with advanced cancer. *JAMA* 2008;299:1457-67.
7. Brouwers R, Delhaas E. Medicamenteuze behandeling van chronische pijn bij volwassenen. *Geneesmiddelenbulletin* 1998;10:111-8.
8. Farmacotherapeutisch Kompas 2009. www.fk.cvz.nl
9. McNicol E, Strassels L, Goudas L et al. NSAIDs or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.:CD005180.DOI:10.1002/146518.CD005180.
10. CKS. Palliative cancer care - pain - Clinical Knowledge Summaries March 2009. <http://cks.library.nhs.uk>
11. NHS. Transdermal buprenorphine. Drug update December 2004. Regional Drug and Therapeutics Centre. www.nyrdtc.nhs.uk
12. NPS RADAR. Buprenorphine transdermal patches for chronic severe pain. October 2005. www.nps.org.au
13. Anonymous. Tramadol. *Rev Prescrire* 1997;17:639-42.
14. Kabel JS, van Puijenbroek EP. Bijwerkingen van tramadol: 12 jaar ervaring in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:754-7.
15. Quigley C. Opioids in people with cancer-related pain. *BMJ Clinical Evidence* [online] 2008 [cited August 3]. www.clinicalevidence.bmj.com
16. Martindale. The Complete Drug Reference (Book with CD-ROM), 35th Edition by Sean C. Sweetman.
17. Goldstein D, Turk D. Dextropropoxyphene. Safety and efficacy in older patients. *Drugs Aging* 2005;22:419-32.
18. Davies A, Dickman A, Reid C et al. Breakthrough cancer pain. *BMJ* 2008;337:a2689.
19. Mercadante S, Arcuri E. Breakthrough pain in cancer patients. *Pain: Clinical Updates* 2006;14,1-4. www.iasp-pain.org
20. Klepstad P, Kaasa S, Cherny N et al. Pain and pain treatments in European palliative care units. A cross sectional survey from the European Association for Palliative Care Research Network. *Palliat Med* 2005;19:477-84.
21. Quigley C. The role of opioids in cancer pain. *BMJ* 2005;331:825-9.
22. Anonymous. Fentanyl en patches: pour certaines douleurs. *Rev Prescrire* 2009;29:104.
23. www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01762.html
24. Anonymous. Fentanyl en dispositif transdermique. *Rev Prescrire* 1998;18:331-4.
25. Botterman J. Orale of transdermale toediening van sterke opiaten bij pijn van kankerpatiënten? *Tijdschr. Voor Geneeskunde* 2008;64:734-38.
26. Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3. Art. No.: CD004847. DOI: 10.1002/14651858.CD004847.
27. Quigley C. Hydromorphone for acute and chronic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 1. Art. No.: CD003447. DOI: 10.1002/14651858.CD003447.
28. Anonymous. Hydromorphone. *Aust Prescr* 2000;23:85.
29. Anonymous. Opioid analgesics for cancer pain in primary care. *Drug Ther Bull* 2005;43:9-12.
30. Rowbotham M, Twilling L, Davies P et al. Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *N Engl J Med* 2003;348:1223-32.
31. Anonymous. Opioid analgesia in cancer. Drug update February 2009. Regional Drug and Therapeutics Centre. www.nyrdtc.nhs.uk
32. Schweitzer B. De richtlijn 'Pijn bij kanker' is er. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009;153:535-6.
33. Eisenberg E, McNicol E, Carr D. Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:3043-52.

34. Duehmke R, Hollingshead J, Cornblath D. Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD003726. DOI: 10.1002/14651858.CD003726.pub3.
35. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD005454. DOI: 10.1002/14651858.CD005454.
36. Attal N, Cruccu G, Haanpää M et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *European Journal of Neurology* 2006;13: 1153-69.
37. Wiffen P, McQuay H, Moore R. Carbamazepine for acute and chronic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD005451. DOI: 10.1002/14651858.CD005451.
38. Wiffen P, McQuay H, Edwards J et al. Gabapentin for acute and chronic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD005452. DOI: 10.1002/14651858.CD005452.
39. Wiffen P, Collins S, McQuay H et al. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD001133. DOI: 10.1002/14651858.CD001133.
40. Mellegers M, Furlan A, Mailis A. Gabapentin for neuropathic pain: systematic review of controlled and uncontrolled literature. *Clin J Pain* 2001;17:284-95.
41. Gilron I, Bailey J, Tu D et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005;352:1324-34.
42. Biegstraaten M, van Schaik I. Pregabalin bij de behandeling van neuropathische pijn. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2007;151:1561-5.
43. Mason L, Moore R, Derry S et al. Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain. *BMJ* 2004;328:991-5.
44. Anonymous. Koanalgetica bei chronischen Schmerzen. *Arzneimittelbrief* 2001;35:89-93.
45. Wong R, Shukla V, Mensinkai S et al. Bisphosphonate agents for the management of pain secondary to bone metastases: a systematic review of effectiveness and safety. Ottawa: Canadian Coordination Office for Health Technology Assessment; 2004. Technology report no45. www.ccohta.ca
46. Wong R, Wiffen P. Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2. Art. No.: CD002068. DOI: 10.1002/14651858.CD002068.