

Antalgiques et soins palliatifs

Analgesics and palliative care

N. Mathieu et T. Tuna

Service d'Anesthésiologie, Hôpital Erasme

RESUME

La douleur est un symptôme important et encore souvent sous-traité en soins palliatifs. Une évaluation complète de la douleur permettra une meilleure prise en charge. L'utilisation correcte des antalgiques, en suivant les recommandations de l'O.M.S. telles que les différents paliers, en prenant soins des détails, en ajoutant des adjuvants ou co-analgésiques, permettra de contrôler la plupart des douleurs. L'utilisation d'opioïdes faibles et forts, leur tolérance, les entre-doses, le principe de rotation des opioïdes et la place des adjuvants sont discutés. La prise en charge de la douleur en fin de vie est souvent complexe et nécessite de se familiariser aux différents antalgiques et de s'entourer d'une équipe multidisciplinaire.

Rev Med Brux 2008 ; 29 : 441-5

ABSTRACT

Pain is an important and often under-treated symptom of life-threatening illness. A complete evaluation of pain facilitate optimal treatment. Correct use of analgesic medication, following the guidelines of the W.H.O. step ladder, with attention to detail, with addition of adjuvant analgesics, should control the pain in most of the cases. The use of weak and strong opioid analgesics, their tolerance, the breakthrough doses, principle of opioid rotation and the place of adjuvant drugs are discussed. Proper pain management in end-of-life is never easy and require to become more familiar with the use of these analgesics and to surround oneself with a multidisciplinary team.

Rev Med Brux 2008 ; 29 : 441-5

Key words : palliative care, analgesics, opioids, cancer pain

Des douleurs d'intensité modérée à sévère sont présentes chez 60 à 90 % des patients cancéreux en phase avancée. Or celles-ci ne sont contrôlées que dans 50 % des cas. La crainte des antalgiques puissants, la méconnaissance de ceux-ci et de la prise en charge du patient douloureux sont les principales causes de ce constat¹.

L'organisation mondiale de la santé (O.M.S.) définissait en 2002 les soins palliatifs comme une approche *permettant d'améliorer la qualité de vie des patients et de leurs proches face aux problèmes associés à leur maladie, par la prévention et le traitement des souffrances et par une évaluation impeccable et le traitement de la douleur*^{1,2}.

LES DIFFERENTS TYPES DE DOULEURS

La douleur peut être aiguë ou chronique voire le plus souvent associée chez le patient cancéreux. La douleur aiguë est nouvelle, souvent brutale provenant d'un événement récent. La douleur chronique est stable ou en aggravation progressive, présente depuis plus de 6 mois, ayant un impact psychique, social et

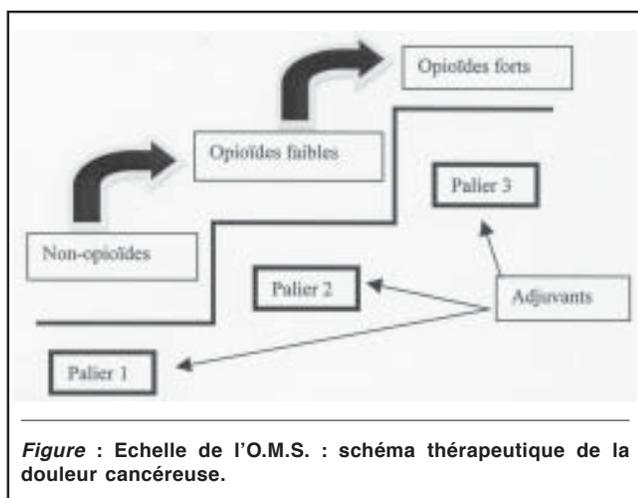
comportemental. 60 % des cancéreux ont des pics algiques importants, souvent prévisibles.

On distingue les douleurs nociceptives, inflammatoires, directement liées à la pathologie ou à son traitement et les douleurs neuropathiques provenant de compressions nerveuses, de lésions par radiothérapie, par chimiothérapie ou séquellaires comme la chirurgie.

L'évaluation est la clé de toute prise en charge de la douleur en soins palliatifs¹. Les questions " Où ?, Quand ?, Comment ? Quelle intensité ? " doivent être posées le plus souvent possible car ces douleurs peuvent se modifier au cours du temps, des traitements (chimiothérapie, radiothérapie, etc.), de l'évolution de la maladie (métastases, fractures, etc.). Les douleurs iatrogènes sont extrêmement fréquentes. L'anamnèse devra préciser la composante neuropathique éventuelle et son importance. En effet, le plus souvent nous sommes confrontés à un tableau de douleur mixte, à la fois nociceptive et neuropathique. Certains facteurs comme l'insomnie, l'angoisse, diminuent le seuil de la douleur.

APPROCHE MEDICAMENTEUSE

L'objectif est de ramener les douleurs à un seuil les rendant tolérables, gérables². L'objectif " zéro douleur " est irréaliste. L'âge, l'état général, les fonctions rénale et hépatique, les traitements en cours, le niveau d'hydratation, le taux d'albumine sérique influenceront le choix de la molécule et de sa galénique. Prévenir les effets secondaires et informer le patient est indispensable pour une meilleure compliance. La douleur doit être traitée dès le début de la maladie, par des doses régulières à heures fixes afin de maintenir une concentration plasmatique stable. Les recommandations de l'O.M.S. sont " *by the mouth, by the clock, by the ladder and for individual and with attention to detail* " ². Tant qu'il est possible, les formes orales doivent être privilégiées et administrées régulièrement en tenant compte de leur durée d'action. Les formules " à la demande " sont réservées pour les entre-doses nécessaires lors de soins par exemple. Chaque traitement sera " à la carte " avec la préoccupation de prévenir les effets non désirés comme la constipation. L'échelle a trois paliers, créée pour améliorer la prise en charge des patients cancéreux ; elle est une aide pour démarrer et adapter un traitement. Le palier 1 peut s'associer aux paliers 2 et 3. Les traitements adjuvants sont proposés à tous les paliers (figure 1)¹⁻³.



Palier 1

Convenant pour les douleurs faibles, il comprend les analgésiques non-opioides comme l'aspirine (500 à 1.000 mg par 4 à 6 h), le paracétamol (maximum 4 g/j, à diminuer ou supprimer si insuffisance hépatique) et les AINS qui sont fortement liés à l'albumine sérique.

Palier 2

Comprend les opioïdes ayant un effet plafond (dose maximale au-delà de laquelle l'augmentation n'apporte plus d'effet antalgique), convenant pour des douleurs faibles à modérées.

Tous les opioïdes entraînent les mêmes effets

Dose PO (mg)	Analgésique	Dose parentéral (mg)
100	Codéine	60
-	Fentanyl	6,25 µg (patch)
4	Hydromorphone	1,5
10	oxycodone	-
3	Methadone	6
15	Morphine	5 (SC)
15	Morphine	7,5 (IM)

indésirables dont l'intensité peut varier avec la molécule. Ils seront développés dans le paragraphe concernant la morphine. Leur administration répétée peut entraîner un état de dépendance physique et de tolérance, correspondant à une réponse pharmacologique normale. La dépendance physique se manifestera par la survenue de symptômes de sevrage lorsque le traitement est arrêté de façon abrupte. La tolérance se caractérise par une diminution de l'efficacité et de la durée d'action suite à l'administration répétée (semaines voire mois), entraînant une augmentation des doses pour maintenir un même niveau d'analgésie. La dépendance psychologique se manifestera par des troubles comportementaux dominés par une envie irrésistible de la drogue et une préoccupation obsessionnelle pour l'obtenir. L'expérience clinique considérable a permis de démontrer que les patients recevant des opioïdes dans le but de contrôle antalgique ne développent pas de dépendance psychologique².

Le choix de l'opioïde sera fait en fonction du traitement opioïde préalable, de l'intensité et la nature de la douleur, de l'âge, des maladies concomitantes, de la fonction hépatique et rénale. La plupart des opioïdes sont métabolisés par le foie. Les pathologies hépatiques ne sont pas une contre-indication, la biodisponibilité systémique sera accrue, augmentant l'efficacité et la durée d'action dont il faudra tenir compte. L'élimination de leurs métabolites se fait majoritairement par voie urinaire, ce qui entraînera une accumulation en cas d'insuffisance rénale. Lorsque ceux-ci sont actifs, comme la morphine-6- glucuronide (M6G), une sédation voire une dépression respiratoire peut survenir si les doses ne sont pas réduites. De même pour la norpethidine, dérivé de la pethidine, entraînant lors d'une accumulation, des myoclonies et des convulsions.

Codéine

Alcaloïde dérivé de la morphine, transformé en morphine par le foie, se donne par voie orale de 30 à 120 mg par 4 h. Au-delà de ce seuil, l'effet analgésique n'augmente pas. Il existe 10 % de non répondeurs à la codéine. Disponible en Belgique en association avec du paracétamol ou sous forme lente à libération prolongée (12 h).

Tramadol

Effet opioïde faible et effet monoaminergique d'inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. La dose maximale *per os* (PO) de 400 mg, en intraveineux (I.V.) 600 mg. Existe sous différents dosages galéniques, en diffusion immédiate ou lente de 12 h ou 24 h. La biodisponibilité est de 70 %, la demi-vie plasmatique de 6 h. Les nausées sont très fréquentes (20 %).

Contre-indications : épilepsie non contrôlée, risque de convulsion en cas d'association avec des médicaments abaissant le seuil épileptogène. Par voie parentérale, le tramadol est 10 fois moins puissant que la morphine.

Buprénorphine

Agoniste μ partiel, antagoniste kappa. Présence d'un effet plafond (3 à 5 mg). A ne pas associer à un agoniste pur (pouvant entraîner un déplacement de ceux-ci au niveau des récepteurs). Elle n'est pas antagonisée par la naloxone tandis que les effets sont identiques aux agonistes purs sur les centres respiratoires. Existence de forme comprimée, injectable et transcutanée.

Dextropropoxyphène

Durée d'action de 8 h, risque potentiel d'hypoglycémie surtout si traitement hypoglycémiant. Interactions médicamenteuses fréquentes en particulier avec la carbamazépine.

Palier 3

Comprend les opioïdes convenant pour les douleurs intenses. Ils diffèrent entre eux par la puissance, les délais et la durée d'action. Leur effet antalgique est proportionnel à la dose et ils sont antagonisés par la naloxone. Il convient de privilégier la voie orale tant que possible et d'éviter la voie intramusculaire. Les voies péridurale ou intrathécale, à travers des cathéters, permettent d'administrer des doses d'antalgiques plus faibles ce qui, en principe, permet de diminuer leurs effets systémiques indésirables. Ceci implique que ces antalgiques soient efficaces. Les déconnexions, la toxicité médullaire iatrogène, les infections sont les complications de ce mode d'administration³⁻⁶.

Morphine

Disponible sous de nombreuses galéniques : comprimé à libération immédiate (durée d'action de 4 h) ou prolongée (12 h), solution buvable, injectable en sous-cutané, en intramusculaire, en intraveineux ou via des dispositifs intrathécaux. Elle permet la titration initiale (évaluation de la quantité des doses nécessaires pour la douleur de fond), le traitement de fond et de contrôler des pics douloureux (entre-doses). La morphine est transformée par glucurono-conjugaison

en M6G (actif) et M3G (dénué d'effet antalgique). Ces deux métabolites ont des effets secondaires (sédation, myoclonies, hallucinations). La morphine et ses dérivés sont éliminés par les reins. Sa pharmacologie, sa biodisponibilité et son coût faible la rendent intéressante d'un point de vue pratique en regard des bénéfices thérapeutiques obtenus.

Entre-doses

Pour les pics douloureux spontanés, alors que la douleur de fond semble maîtrisée, ou pour les pics prévisibles (soins), la prescription des entre-doses de morphine à libération immédiate sera calculée sur base de 1/6^{ème} de la dose totale par 24 h de morphine. Si ces pics douloureux sont peu fréquents et bien maîtrisés, le traitement de fond ne sera pas modifié. Si le patient est totalement soulagé avec ces entre-doses et supporte bien le traitement, il convient de modifier le traitement de fond. Si le traitement est mal supporté ou inefficace malgré de fortes doses, envisager la rotation des opioïdes. Certains soins peuvent être rendus moins douloureux par l'application d'anesthésiant, ou par l'administration d'un palier 1.

Effets indésirables des opioïdes

- La constipation** est très fréquente et persiste au cours du temps. Il convient d'assurer une prévention d'emblée.
- Les nausées**, fréquemment présentes, restent le plus souvent limitées aux premiers jours du traitement, et peuvent être prévenues par l'administration d'antiémétique (halopéridol par exemple).
- La somnolence**: le patient a une dette de sommeil et récupère dès que la douleur est mieux contrôlée. En cas de persistance, il convient de réévaluer les causes possibles (anomalie biologique, évolution de la maladie, surdosage, association médicamenteuse) avant d'envisager de changer de molécule.
- La dépression respiratoire** ne se voit qu'en cas de surdosage : le risque est nul si la titration est correctement effectuée et si les posologies sont adaptées à l'intensité de la douleur. Le risque est réel en cas d'utilisation des morphiniques par voie péridurale ou intra-thécale. La naloxone agit rapidement (2 min en I.V.) avec recrudescence des douleurs. L'insuffisance respiratoire n'est pas une contre-indication à la morphine qui est d'ailleurs utilisée pour lutter contre l'hyperpnée des patients en fin de vie.

Fentanyl

Opioïde de synthèse, disponible sous forme transdermique (12,5 - 25 - 50 - 75 - 100 μ g) avec un délai d'action de 12 h et une élimination lente si retrait du dispositif (17 h pour une diminution de 50 % de concentration plasmatique). Disponible en ampoule à usage hospitalier. Un dispositif oral diffusant le fentanyl par voie transmuqueuse (400 μ g), actif après 15 min,

n'est pas encore disponible en Belgique.

Hydromorphone

Dérivé synthétique sans métabolite actif et à très faible liaison protéique (8 %) est 8 fois plus puissant que la morphine par voie orale et 6 fois plus par injection. Les galéniques disponibles en Belgique sont les comprimés à diffusion lente de 4, 8, 16, 24 mg en 2 prises par jour et des gélules à diffusion rapide de 1,3 à 2,6 mg, de durée d'action de 4 h⁷.

Oxycodone

Dérivé synthétique de la thébaïne apparentée à la codéine, sans métabolite actif et à très faible liaison protéique, ayant une bonne biodisponibilité par voie orale (50 à 70 %). L'effet analgésique est de 3 à 5 h. En Belgique actuellement ne sont disponibles que des comprimés à diffusion lente de 10, 20, 40, 80 mg. La puissance est 1,5 à 2 fois celle de la morphine⁸.

Méthadone

Opiïde de synthèse (agoniste récepteur μ et delta) avec un effet inhibiteur sur les récepteurs NMDA (N-Méthyl-D-Aspartate), administré par voie orale et injectable, sans métabolite actif, dont la durée d'action moyenne est de 8 à 10 h avec un phénomène d'accumulation en cas d'utilisation prolongée. Sa biodisponibilité est de 88 %. Son coût est faible. Une prudence s'impose en cas d'administration simultanée de psychotropes. Sa place en cancérologie concerne des douleurs stabilisées, nécessitant des doses élevées de morphine ou des effets secondaires intolérables. Il convient de prévenir le patient et son entourage pour éviter l'éventuelle connotation péjorative⁹.

Rotation des opioïdes^{3,4,6}

Environ 15 % des malades vont continuer à souffrir après le premier traitement analgésique opioïde. Les raisons sont souvent une non-prise en compte de facteurs mécaniques, une non-utilisation d'autres moyens analgésiques, une anxiété sous-jacente importante (gênant l'évaluation), une douleur mixte où la composante neuropathique n'est pas prise en compte et une "résistance" au produit entraînant une augmentation des doses. Pour cette résistance, on s'est aperçu de façon empirique, qu'en changeant d'opioïde, on pouvait améliorer considérablement l'état algique des patients. Il existe des sous-types de récepteurs μ , pour lesquels les morphiniques n'ont pas la même affinité. Le changement d'opioïde peut entraîner la mise au repos de certains sous-types et l'activation d'autres. Certains métabolites actifs peuvent être déplacés des récepteurs par des métabolites inactifs et réduire l'activité globale analgésique. De plus, certains effets toxiques peuvent être en rapport avec les métabolites. En pratique, soit on change de produit en suivant les tableaux d'équivalence avec prudence pour éviter un sous et surtout un surdosage, soit on change de voie d'administration.

Traitements adjuvants^{3,4}

Il est possible de considérer comme adjuvant (ou co-analgésique) tout médicament dont les propriétés rendent compte d'un effet favorable analgésique. Ils ne sont *a priori* pas destinés à l'analgésie et appartiennent à des classes pharmacologiques diverses. Leur intérêt dans le cadre des douleurs cancéreuses est largement reconnu. Certains peuvent présenter un effet synergique avec les opioïdes.

- **Les antidépresseurs tricycliques** inhibent la recapture de sérotonine et de noradrénaline. Ils ont un effet sur la composante continue de la douleur neuropathique. Leurs effets anticholinergiques contrarient cependant leur utilisation (sécheresse de bouche, rétention urinaire). La dose de départ est de 10 mg pour l'amitriptyline, molécule la plus étudiée. Il n'est pas nécessaire d'atteindre les doses requises dans le traitement de la dépression. Les autres antidépresseurs n'ont pas démontré d'effet co-analgésique significatif. La duloxétine a un effet favorable démontré récemment sur les douleurs neuropathiques¹⁰.
- **Les antiépileptiques** sont efficaces sur la composante paroxystique des douleurs neuropathiques. La carbamazépine, l'acide valproïque, nécessitent une titration prudente et un contrôle sérique. Le clonazepam quoique peu étudié est largement utilisé par sa facilité d'administration. La gabapentine et la prégabaline dont l'efficacité est démontrée dans la douleur post-zostérienne et en cas de diabète (seules conditions de remboursement) ont l'avantage d'être peu liées aux protéines plasmatiques¹¹.
- **Les corticoïdes** sont utiles pour les douleurs par infiltration ou compression, et en cas d'œdème cérébral. Il faudra être attentif à l'apparition de candidose, à l'effet diabétogène et dysphorique.
- **Les bisphosphonates** seront utiles, comme les AINS, dans les douleurs osseuses métastatiques.
- **Les antispasmodiques** seront utiles dans la composante viscérale des douleurs.
- **Les myorelaxants** ont une utilité dans les rétractions tendineuses ou dans les dystonies périphériques.
- **Les cannabinoïdes** ne sont pas plus efficace que la codéine et leurs effets secondaires comme l'altération de la cognition et la sédation limitent leur utilisation¹².
- **La kétamine**, anesthésique, est un inhibiteur puissant des récepteurs NMDA activés lors d'afférences nociceptives continues, entraînant une sensibilisation impliquée dans la genèse et le maintien de la douleur chronique et en partie responsable du phénomène de tolérance aux opioïdes. Aux doses sub-anesthésiques, elle est efficace tant dans le contrôle de la douleur que dans la réduction du phénomène de tolérance aux morphiniques. Elle s'administre par voie orale, I.V. (100 mg par jour avec titration jusqu'à 500 mg) ou via les cathéters médullaires. Les effets psychomimétiques fréquents peuvent être prévenus

ou contrôlés par l'administration concomitante de benzodiazépine ou halopéridol¹³.

- **La clonidine** agoniste α -adrénergique (récepteurs impliqués dans la modulation nociceptive) a montré un certain effet analgésique notamment en douleur neuropathique. L'hypotension est très fréquente³.
- **Les anesthésiques locaux** ont également leur place tant lors de blocs périphériques que centraux. La lidocaïne *patch* a une efficacité démontrée pour des zones localisées en douleur post-zostérienne³.

CONCLUSION

En conclusion, la prise en charge de la douleur en fin de vie est souvent complexe et nécessite de se familiariser aux différents antalgiques et de s'entourer d'une équipe multidisciplinaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. Barnard A, Gwyther E : Pain management in palliative care. SA Fam Pract 2006 ; 48 : 30-3
2. World Health Organization : Traitement de la douleur cancéreuse : complétée par une analyse des problèmes liés à la mise à disposition des opioïdes, 1997 : whqlibdoc.who.int/publications/9242544825.pdf
3. Doyle D, Hanks G, Cherny N, Calman K : Oxford Textbook of Palliative Medicine, third edition, 2004
4. De Broca A : Douleurs, Soins palliatifs, Deuils. Modules transversaux 6. Paris, Masson, 2002
5. Marinangeli F, Ciccozzi A, Leonardis M *et al.* : Use of strong opioids in advanced cancer pain : a randomized trial. J Pain Symptom Management 2004 ; 27 : 409-16

6. Mercadante S : Opioid titration in cancer pain : a critical review. Eur J Pain 2007 ; 11 : 823-30
7. Quigley C : A systematic review of hydromorphone in acute and chronic pain. J Pain Symptom Management 2003 ; 25 : 169-78
8. Reid C, Martin R, Sterne J, Davies A, Hanks G : Oxycodone for cancer-related pain. Arch Inter Med 2006 ; 166
9. Nicholson AB : Methadone for cancer pain. Cochrane Database Syst Rev 2007 ; 4 : CD003971
10. Saarto T, Wiffen PJ : Antidepressants for neuropathic pain. Cochrane Database Syst Rev 2007 ; 4 : CD005454
11. Wiffen P, Collins S, McQuay H, Carroll D, Jadad A, Moore A : Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. Cochrane Database Syst Rev 2005 ; 3 : CD001133
12. Campbell FA, Tramer MR, Carroll D, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ : Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain ? A qualitative systematic review. BMJ 2001 ; 323 : 13-6
13. Bell R, Eccleston C and Kalso E : Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003 : CD003351

Correspondance et tirés à part :

N. MATHIEU
Hôpital Erasme
Service d'Anesthésiologie
Route de Lennik 808
1070 Bruxelles
E-mail : nmathieu@ulb.ac.be

Travail reçu le 13 mai 2008 ; accepté dans sa version définitive le 20 juillet 2008.