Traitement des douleurs chroniques: update[1]

2e partie: analgésiques opioïdes, médicaments adjuvants et substances à propriétés modulatrices de la douleur

Helmut Gerber[a], Patrick Willimann[b], Christoph Konrad[a]

[a] Klinik für Anästhesie, chirurgische Intensivmedizin, Rettungsmedizin und Schmerztherapie, Luzerner Kantonsspital, Luzern, [b] SchmerzMedizin Aarau

Quintessence

- Les indications des opioïdes sont les douleurs nociceptives ne pouvant qu'insuffisamment être traitées par analgésiques non-opioïdes et mesures non médicamenteuses. Le traitement des douleurs neuropathiques par opioïdes est moins efficace.
- Les problèmes typiques des opioïdes sont constipation, accoutumance, dysfonction cognitive, hyperalgésie et dépendance.
- Les antidépresseurs et antiépileptiques sont indiqués en traitement adjuvant des douleurs neuropathiques.

Les récepteurs des opioïdes se trouvent dans la corne postérieure de la moelle épinière, le tronc cérébral et le thalamus. A la périphérie, les récepteurs des opioïdes sont exprimés dans les tissus enflammés et sur les cellules tumorales [51, 52]. Les opioïdes inhibent la transmission de la douleur principalement par leur effet préjonctionnel sur la libération du neurotransmetteur glutamate.

Pour le traitement des douleurs chroniques par opioïdes faibles et puissants, nous renvoyons le lecteur aux deux articles détaillés dans cette revue d'A. Aeschlimann et al. [53] de 2005 et à l'article critique d'A. Hänsel et R. von Känel de 2012 [54]. Les opioïdes ont très longtemps été utilisés de manière trop restrictive et souvent uniquement dans les douleurs aiguës (postopératoires) ou les pathologies malignes selon le schéma par palier de l'OMS. Les opioïdes sont actuellement le plus prescrit pour les douleurs non cancéreuses. La diminution des douleurs nociceptives et neuropathiques est d'au moins 30% contre placebo. 80% des patients se plaignent de leurs effets indésirables, dont surtout constipation (81%), nausée (32%) et somnolence (29%) [55].

Dans les douleurs chroniques non cancéreuses, un traitement analgésique par opioïdes satisfaisant peut être prescrit sans escalade posologique à long terme. La dose journalière doit cependant aller jusqu'à 200 mg de morphine (ou équivalents), exceptionnellement jusqu'à 360 mg. Après stabilisation initiale, une fonctionnalité normale (conduire, travailler) est généralement atteinte. Les opioïdes doivent être incorporés dans un concept thérapeutique multimodal. Si la dose est continuellement élevée la mortalité augmente: une dose journalière de 50–100 mg de morphine augmente l'OR de mortalité à 1,92, une dose de 100–200 mg à 2,04 et de >200 mg à 2,88 [56].

Helmut Gerber

Helmut Gerber est consultant de la Maison Medtronic. Christoph Konrad a reçu des honoraires de conférences par Pfizer.

En raison de la longue durée du traitement des douleurs chroniques non cancéreuses comparativement aux douleurs cancéreuses, les questions d'efficacité, d'accoutumance et de dépendance deviennent importantes. L'efficacité des opioïdes n'est démontrée dans les études cliniques que pour une durée de 9–32 semaines [57]. Avec l'augmentation des opioïdes (prescrits) dans les ménages, leur surdosage accidentel est devenu la plus importante cause de décès chez les jeunes gens aux Etats-Unis [58–60]. En Suisse, le nombre de prescriptions d'opioïdes a été multiplié par 4 entre 2000 et 2010, en partie par peur des effets indésirables cardiovasculaires des ARNS et après le retrait du rofécoxibe [61]. Dans tout traitement par opioïdes, il faut revoir l'équilibre entre traitement analgésique et sécurité médicamenteuse [62].

Indications et contre-indications

Les indications à un traitement par opioïdes sont les douleurs nociceptives ne pouvant qu'insuffisamment être traitées par analgésiques non-opioïdes et mesures médicamenteuses [63]. Avant de mettre en route un traitement à long terme, son effet doit d'abord être évalué pendant un temps limité. Un opioïde ne doit être utilisé en première intention qu'en cas d'intolérance aux analgésiques non-opioïdes. Le traitement des douleurs neuropathiques par opioïdes est peu efficace, dépend des profils pharmacocinétique et -dynamique de chaque opioïde et n'agit généralement qu'en association à des analgésiques adjuvants [64, 65].

Les contre-indications sont désir d'avoir des enfants, grossesse et allaitement, instabilité psychique, grave syndrome des apnées du sommeil, troubles cognitifs et suspicion d'utilisation abusive. Aucun analgésique opioïde ne doit être prescrit contre les céphalées primitives, les douleurs ne survenant que par crises avec intervalles libre, les troubles fonctionnels (cardiaques, gastro-intestinaux, «chronic pelvic pain») ni les douleurs somatoformes.

Problèmes du traitement par opioïdes

Dépendance

Le risque de dépendance ou de toxicomanie avec les opioïdes sur prescription est bas (0,27%). Il passe à

[1] La 1re partie de cet article est parue dans le numéro précédent et la 3e paraîtra dans le numéro suivant.

4,4% avec un ancien problème de drogues et/ou une comorbidité psychiatrique [66]. Pour prévenir la toxicomanie, il est important de prévoir une administration régulière de spécialités retard ou des applications transdermiques [67]. Les injections sous-cutanées, intramusculaires ou intraveineuses ne sont autorisées qu'à la phase de titration et dans le cadre d'une analgésie contrôle par le patient (ACP).

Accoutumance

Dans l'accoutumance, une dose toujours plus forte est nécessaire pour la même analgésie. Une distinction se fait entre accoutumance psychologique (hédoniste) et pharmacologique. Cette dernière se manifeste notamment par une modification structurelle des récepteurs des opioïdes et une activation des récepteurs du NMDA. L'accoutumance aux effets indésirables des opioïdes a une évolution différente: la constipation résultant de l'effet direct sur les récepteurs des opioïdes dans la paroi intestinale reste toujours un problème même en traitement prolongé alors que les autres effets indésirables ont plutôt tendance à diminuer avec le temps.

Si une accoutumance se manifeste il est recommandé de changer d'opioïde. Dans la rotation d'opioïdes est exploité le fait que le récepteur μ a 3 sous-unités auxquelles chaque opioïde peut se lier plus ou moins fortement. Comme 1 ou 2 liaisons sont quasi naïves pour les opioïdes, le changement pour un autre agoniste μ peut rétablir l'effet analgésique. Pour prévenir tout surdosage, le traitement par le nouvel opioïde doit être mis en route avec la moitié ou les deux-tiers de la dose équivalente. Il ne faut en outre pas négliger les différents profils pharmacocinétiques et -dynamiques de chaque opioïde (par ex. demi-vie d'élimination de la morphine 2–4 heures, de la méthadone 17–24 heures!).

L'association de deux opioïdes peut servir à occuper plusieurs sites de liaison des récepteurs des opioïdes, dans le sens d'une rotation simultanée, et à obtenir ainsi un effet plus puissant. L'administration simultanée de morphine et d'oxycodone selon un rapport de 3:2 en un seul comprimé a un effet synergique avec moins d'effets indésirables [68, 69]. Dans l'injection épidurale de même, la séquence morphine-fentanyl est plus efficace que la morphine seule [70].

Dans les douleurs chroniques non cancéreuses, un traitement analgésique par opioïdes satisfaisant peut être prescrit sans escalade posologique à long terme

Hyperalgésie induite par les opioïdes

L'hyperalgésie induite par les opioïdes (HIO) se manifeste tout comme l'accoutumance par une baisse des effets des opioïdes. Alors que dans l'accoutumance, une augmentation de la dose améliore l'effet, dans l'HIO l'analgésie devient moins bonne. Des augmentations rapides des doses d'un opioïde puissant favorisent l'apparition d'une HIO. Les causes en sont un déséquilibre entre contrôle inhibiteur et processus pronociceptif, ainsi qu'une augmentation de la libération de neurotransmetteurs et une activation des récepteurs du NMDA [71].

L'HIO peut être corrigée par la diminution de la dose et/ou antagonistes du NMDA (par ex. kétamine). Si un traitement par opioïde doit se poursuivre en raison de la situation algique, il faut changer pour une autre classe de substances (par ex. passage d'un opioïde phénanthrène tel que la morphine à un pipéridine tel que le fentanyl). De nouvelles données montrent que la microglie est impliquée dans l'apparition de l'accoutumance et de l'HIO et qu'ainsi vont s'ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques [72].

Modifications hormonales induites par les opioïdes

Les modifications hormonales induites par les opioïdes concernent les régulations hormonales dépendant de l'hypothalamus et de l'hypophyse. La diminution de la sécrétion de cortisol, de testostérone et d'œstrogènes provoque perte de libido, dépression, ostéoporose et aménorrhée chez 50% des patients sous traitement systémique et jusqu'à >80% de ceux sous traitement intrathécal par opioïdes avec pompe implantée [73, 74]. Ces patients ont besoin de contrôles réguliers et souvent d'un traitement de substitution.

Immunomodulation induite par les opioïdes

L'immunomodulation induite par les opioïdes peut se produire aussi bien par les modifications neuro-endocriniennes décrites ci-dessus que par effet direct sur le développement, la différenciation et la fonction des cellules immunitaires. L'importance de l'immunosuppression varie selon l'opioïde: la méthadone et la buprénorphine ont un effet immunosuppresseur moins marqué que la morphine ou le fentanyl. Le traitement par opioïdes est en face d'un dilemme: d'une part, les douleurs intenses perturbent le système immunitaire [75] et de l'autre il y a des indices d'un effet négatif des opioïdes dans les infections et les cancers. Il y a plus de 10 ans que l'expérimentation animale a pu montrer sur un cancer du sein xénotransplanté que la morphine à doses cliniques accélérait la croissance tumorale, et que ses antagonistes tels que naloxone ou méthylnaltrexone supprimaient cet effet [76, 77]. Des données cliniques vont dans le même sens, qui ont comparé une analgésie maximale systémique à une interventionnelle chez des cancéreux et ont trouvé un avantage (de survie) pour ceux sous traitement interventionnel et doses plus faibles d'opioïdes [78]. Les opioïdes systémiques restent cependant une part importante du traitement analgésique optimal des cancéreux [79].

L'association de deux opioïdes peut servir à occuper plusieurs sites de liaison des récepteurs des opioïdes, dans le sens d'une rotation simultanée, et à obtenir ainsi un effet plus puissant

Constipation

L'effet indésirable le plus fréquent des opioïdes est la constipation. En plus des laxatifs bien connus, 2 nouveaux principes thérapeutiques sont suivis pour la prophylaxie et le traitement: le premier, qui est l'association fixe 2:1 d'oxycodone et de l'antagoniste naloxone admise en Suisse, diminue la constipation de 30–40% sans perte d'analgésie. Du fait que la naloxone est éliminée après son premier passage dans le foie, cet antagoniste n'agit qu'au niveau intestinal et pas systémique [80].

Le second, non encore admis en Suisse, est celui des antagonistes μ périphériques qui ne peuvent pas passer la barrière hémato-encéphalique [81]. Ils n'ont donc qu'un effet périphérique et aucun effet central, ce qui fait que l'analgésie de l'opioïde est entièrement conservée. La méthylnaltrexone peut s'injecter s.c. ou i.v., alors que l'alvimopan n'existe que par voie orale [82, 83].

Dysfonction cognitive

Une dysfonction cognitive peut être provoquée par la maladie de base, la douleur comme facteur de stress ou le traitement concomitant (analgésie, chimiothérapie) [84]. Chez des cancéreux même sans opioïdes, les réflexes ont été plus lents que chez les témoins normaux; la mémoire de travail a été influencée moins par les opioïdes que par le cancer [85]. Avec la même technique d'examen, des patients traités par opioïdes pour des douleurs non cancéreuses ont eu une fonction mnésique diminuée [86]. De nouvelles données montrent que de graves troubles cognitifs ont été observés chez un tiers des cancéreux traités par plus de 400 mg de morphine ou de ses équivalents (fentanyl, oxycodone) [87].

Prurit

Le prurit peut être déclenché par la libération d'histamine induite par les opioïdes et se reconnaît à l'érythème et l'urticaire. Les antihistaminiques sont indiqués pour son traitement. Le prurit non histaminique, beaucoup plus fréquent, surtout avec l'administration spinale (intrathécale, épidurale) d'opioïdes, ne répond pratiquement pas aux antihistaminiques mais bien aux antagonistes des opioïdes [88]. Il peut être traité rapidement et efficacement par l'administration intraveineuse (1–2 mg) ou orale (3–5 mg) de l'agoniste-antagoniste des opioïdes qu'est la nalbuphine [89].

Opioïdes dans l'insuffisance rénale

La morphine est métabolisée dans le foie en morphine-6- et morphine-3-glucuronide (M6G, M3G). Le M6G a un faible effet analgésique, le M3G peut provoquer une accoutumance et des symptômes psychotropes (catatonie) [90]. En raison de leur longue demi-vie, ces deux métabolites s'accumulent dans l'insuffisance rénale [91]. La codéine est difficile à doser chez les insuffisants rénaux et doit donc être évitée chez eux. L'oxycodone peut s'accumuler dans l'insuffisance rénale grave et provoquer sédation et dépression respiratoire.

La diminution de la sécrétion de cortisol, de testostérone et d'œstrogènes provoque perte de libido, dépression, ostéoporose et aménorrhée chez 50% des patients sous traitement systémique par opioïdes

L'hydromorphone se lie peu aux protéines, ne s'accumule pas dans l'insuffisance rénale, n'a aucun métabolite actif et est donc indiquée chez les insuffisants rénaux. Le tramadol est une prodrug, il est métabolisé en O-déméthyltramadol avant d'être éliminé par voie rénale. Si la clairance de la créatinine est <30 ml/min la dose doit être limitée à 100 mg 2 ×/jour. Le fentanyl est métabolisé dans le foie sans métabolite actif et peut donc être donné dans l'insuffisance rénale. Une dialyse fait diminuer la concentration sanguine du fentanyl. La buprénorphine est principalement éliminée par la bile et ne s'accumule pas dans l'insuffisance rénale. Contrairement aux autres opioïdes, la buprénorphine n'est pas dialysable, ce qui fait qu'elle est indiquée chez les insuffisants rénaux [92]. La péthidine n'est pas indiquée chez eux en raison de son métabolite toxique la norpéthidine.

Opioïdes dans l'insuffisance hépatique

La dégradation de la morphine est diminuée dans l'insuffisance hépatique; sa biodisponibilité orale (normalement 30%) est augmentée et son élimination ralentie, ce qui fait que sa dose doit être titrée. La codéine est inefficace dans l'insuffisance hépatique à cause de sa métabolisation indispensable pour son effet. L'oxycodone a une faible extraction hépatique et n'en subit donc que peu d'influence. La clairance de l'hydromorphone est nettement diminuée dans l'insuffisance hépatique. Ce qui fait que sa biodisponibilité est considérablement augmentée et que sa dose doit être titrée comme celle de la morphine. La buprénorphine de même en raison de sa métabolisation ralentie dans l'insuffisance hépatique. Le tramadol s'accumule dans l'insuffisance hépatique et sa dose ne doit donc pas dépasser 50 mg 2 ×/jour.

L'effet indésirable le plus fréquent des opioïdes est la constipation

Derniers développements dans l'opiothérapie

Pour les flambées douloureuses, il y a maintenant des formes d'administration buccale et nasale de fentanyl. Grâce à sa lipophilie élevée, le fentanyl agit après quelques minutes. Après administration buccale avec un applicateur, 25% de la dose sont résorbés rapidement par la muqueuse buccale et 75% lentement par la muqueuse gastro-intestinale. Il y a un effet de premier passage faisant que sa biodisponibilité totale est d'env. 50%. De manière à prévenir des surdosages, il faut commencer avec l'applicateur à 200 μg pendant 15 minutes (durée de dissolution du comprimé) et si l'effet est insuffisant administrer une nouvelle dose de 200 μg 30 minutes après la première [93]. La dose maximale est de 1600 μg. Des comprimés sublinguaux de 100–800 μg de fentanyl sont sur le commerce, mais partiellement pas en Suisse, de même que des sprays nasaux à des doses de 5–20 μg et des sprays pour inhalation de fentanyl.

Contrairement aux autres opioïdes, la buprénorphine n'est pas dialysable, ce qui fait qu'elle est indiquée chez les insuffisants rénaux

Une nouvelle technique galénique d'administration d'hydromorphone sur 24 heures est l'OROS (osmotic-controlled release oral delivery system). La biodisponibilité n'est que très peu influencée par la prise de nourriture ou la consommation d'alcool. Les concentrations

sanguines d'hydromorphone sont très constantes. L'indication est douleurs chroniques intenses. L'hydromorphone OROS n'est pas indiquée pour le traitement des douleurs aiguës (postopératoires) ni en réserve [94]. Avec des concentrations sanguines constantes sur 24 heures, OROS est une alternative à l'administration transdermique d'opioïdes.
Le tapentadol, nouvel analgésique opioïde à effet central, a un double effet, l'un sur le récepteur μ et l'autre par inhibition adrénergique de la transmission de la douleur. Le tapentadol ne doit pas être activé métaboliquement comme le tramadol et n'a aucun métabolite actif. Son effet sur le récepteur μ influence les douleurs nociceptives et l'inhibition de la recapture de noradrénaline agit sur la composante algique neuropathique. Il semble donc être particulièrement indiqué dans les douleurs mixtes nociceptives/neuropathiques [95, 96].

Médicaments adjuvants dans les douleurs neuropathiques [97, 98]

Antidépresseurs

Les antidépresseurs tricycliques s'utilisent comme co-analgésiques dans la douleur neuropathique. En plus du blocage du canal du sodium, ils inhibent la transmission aux récepteurs aminergiques centraux (5-HT, noradrénaline, dopamine). La dose analgésique est généralement inférieure à l'antidépressive. Leurs effets indésirables sont leurs propriétés anticholinergiques (xérostomie, constipation, troubles vésicaux) et cardiaques avec allongement de l'intervalle QT. Les nouveaux inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine et noradrénaline tels que duloxétine, mirtazapine et venlafaxine ont moins d'effets indésirables mais leur efficacité analgésique n'est pas meilleure. Les patients doivent être informés du but d'un tel traitement antidépresseur comme analgésique. Les ISRS peuvent provoquer des problèmes de fertilité et augmenter la fréquence des fausses-couches et ne sont donc pas recommandés comme analgésique adjuvants chez les femmes désirant procréer ou enceintes [99].

Pour les flambées douloureuses, il y a maintenant des formes d'administration buccale et nasale de fentanyl

Antiépileptiques

Les antiépileptiques sont les médicaments de choix dans la douleur neuropathique. La gabapentine et la prégabaline inhibent la libération des transmetteurs par blocage du canal du calcium aux terminaisons présynaptiques. La carbamazépine et la lamotrigine bloquent le canal du sodium. Les bloqueurs du canal du calcium s'utilisent également en périopératoire pour la prophylaxie de la chronicisation de la douleur [100]. La composante neuropathique des douleurs chroniques (par ex. complex regional pain syndrom ou CRPS, syndromes post-thoracotomie, -mastectomie et -herniotomie) et cancéreuses est >30% [101] ce qui fait que l'indication aux antiépileptiques et/ou antidépresseurs adjuvants est donnée.

En raison de leurs effets indésirables, il est recommandé de toujours commencer par la dose la plus faible et le soir, avant d'augmenter la dose tous les 2 jours. Un effet est souvent déjà obtenu à une dose faible sans les effets indésirables tels que vertige, apathie et prise pondérale. Alors que chez les femmes enceintes, les anciens antiépileptiques tels qu'acide valproïque, phénobarbital, phénytoïne et carbamazépine multipliaient par 3 le risque de malformations, spina bifida surtout, les nouveaux tels que lamotrigine, oxcarbazépine, topiramate et gabapentine semblent avoir un profil de risque nettement meilleur [102]. Des données préliminaires indiquent que les antiépileptiques sont un facteur de risque secondaire d'ostéoporose et peuvent faire augmenter le risque de fracture chez les patients âgés [103].

Médicaments à propriétés modulatrices de la douleur

Stéroïdes

Les stéroïdes s'utilisent comme analgésiques adjuvants dans le traitement de la douleur cancéreuse dans les métastases osseuses, l'infiltration et la compression de nerfs et les douleurs viscérales sur stase, en général en fonction de l'expérience clinique. Dans une étude chez 76 patients ayant un cancer à un stade avancé, l'effet positif des stéroïdes a été obtenu plutôt sur les symptômes gastro-intestinaux et moins sur les douleurs [104]. Chez 40 patients au stade terminal, 32 mg de méthylprednisolone par jour ont nettement pu améliorer leur bien-être [105]. Dans les douleurs postopératoires, 125 mg de méthylprednisolone le 1er jour après intervention orthopédique ont été aussi efficaces que 30 mg de kétorolac [106]. Les stéroïdes peuvent être une alternative analgésique dans l'insuffisance rénale ou l'intolérance aux opioïdes.

Bisphosphonates

Les bisphosphonates inhibent l'ostéolyse et la résorption osseuse. Ce sont des analogues synthétiques des pyrophosphates naturels résistant à l'hydrolyse enzymatique. Leur mécanisme d'action analgésique exact n'est pas connu. Leurs indications sont douleurs ostéoporotiques, métastases osseuses et CRPS. L'effet analgésique dans les métastases osseuses et la diminution des besoins en opioïdes par l'administration des acides pamidronique et zolédronique ont été démontrés dans des études contrôlées [107]. L'acide zolédronique a en plus un effet antihyperalgésique dans les neuropathies et inflammations périphériques chroniques [108]. Comme complication peut se manifester une ostéonécrose mandibulaire chez 3–10% des patients ayant une pathologie muqueuse orale préexistante [109].

Les antiépileptiques sont les médicaments de choix dans la douleur neuropathique

Kétamine

La kétamine est utilisée depuis les années 70 en anesthésiologie et médecine de sauvetage. Comme antagoniste du récepteur du NMDA, elle joue un rôle à doses

sous-anesthésiques dans la chronicisation des douleurs [110]. La kétamine est un racémate dont l'énantiomère S(+) est la forme active et a moins d'effets psychotropes. Du fait que dans la douleur chronique le récepteur du NMDA contribue dans une très large mesure à la sensibilisation, la kétamine est utilisée contre les douleurs postopératoires et chroniques résistant à la morphine. Les mélanges morphine-kétamine sont plus efficaces que la morphine seule et ont moins d'effets indésirables tels que nausée et vomissement [111]. La kétamine a un effet antihyperalgésique, antiallodynique et antiaccoutumance, raison pour laquelle elle est utilisée en cas d'accoutumance et d'hyperalgésie aux opioïdes, de même que contre les douleurs neuropathiques et viscérales [112]. Elle est également utilisée en prophylaxie des douleurs chroniques après opérations et amputations [113]. Elle semble en outre être efficace contre la douleur centrale [114].

En raison de ses effets indésirables et de la difficulté de trouver la dose optimale, sans oublier son administration parentérale obligatoire, la kétamine est difficilement utilisable dans le secteur ambulatoire. Mais elle peut aussi être administrée par voie nasale comme médicament de réserve [115]. L'administration orale est inefficace en raison de l'importante perte après premier passage. Une autre option ambulatoire est l'iontophorèse avec S(+)kétamine [116], mais elle n'est pas commercialisée sous cette forme en Suisse.

Dans les douleurs cancéreuses réfractaires, l'association opioïdes plus kétamine est intéressante pour une analgésie et une sédation terminales, tout comme la perfusion intrathécale adjuvante de kétamine, malgré sa neurotoxicité bien connue [117–119]. Le dextrométhorphane, antagoniste du récepteur du NMDA, n'est proposé en Suisse que comme antitussif. La méthadone a en plus de son effet sur le récepteur μ un faible effet antagoniste du NMDA et s'utilise donc aussi dans la douleur neuropathique ou mixte. Le potentiel d'abus de la kétamine ne doit pas être oublié lors de sa prescription [120].

L'effet analgésique dans les métastases osseuses et la diminution des besoins en opioïdes par l'administration des acides pamidronique et zolédronique ont été démontrés dans des études contrôlées

Cannabinoïdes

L'utilisation en clinique des cannabinoïdes a pris de l'allure après la découverte de leurs récepteurs CB1 et CB2 et de la fonction du système des endocannabinoïdes. Les CB1 et CB2 sont présents dans tout le SNC mais peuvent être exprimés au niveau du neurone sensitif périphérique en réponse à un stimulus. Parmi les plus de 60 substances présentes dans le cannabis sont utilisés comme analgésiques le dronabinol, un tétrahydrocannabinol (THC) semisynthétique, la nabilone, un THC synthétique, et le Sativex®, une forme sublinguale de dronabinol et de cannabidiol, mais uniquement à l'étranger pour le moment.

En expérimentation animale, les cannabinoïdes ont un effet analgésique, antihyperalgésique et anti-inflammatoire. Chez l'être humain, ils ont plutôt un effet hyperalgésique dans la douleur aiguë et n'ont un effet analgésique additif qu'avec la morphine [121, 122]. Une comparaison de 240 mg de codéine à 2 mg de nabilone a montré un avantage pour la codéine dans le traitement de la douleur neuropathique chronique dans une étude randomisée, en double aveugle et cross-over [123]. D'autres études ont été négatives [124]. Globalement, les cannabinoïdes ont un bon effet chez les patients souffrant de douleurs neuropathiques chroniques et musculosquelettiques ou ayant une sclérose en plaques, bien qu'il n'y ait encore aucune grande étude contrôlée [125]. Dans la douleur cancéreuse, 10 mg de THC ont eu le même effet analgésique que 50 mg de codéine; mais des doses plus élevées ont eu de sérieux effets indésirables.

La plupart des études contrôlées ont été effectuées avec des THC. Si l'herbe de cannabis est fumée d'autres substances que des THC sont inhalées qui ont eu un effet analgésique sur les douleurs neuropathiques du VIH par ex. [126]. Les cannabinoïdes figurent dans quelques algorithmes de traitement des douleurs neuropathiques, mais leurs marges thérapeutiques sont plutôt étroites. La modulation pharmacologique du système endocannabinoïde et des récepteurs des cannabinoïdes périphériques est un sujet de recherche intéressant qui ouvrira peut-être de nouvelles possibilités au futur traitement analgésique, mais dont l'application pratique pose déjà de sérieux problèmes [127].

Les cannabinoïdes figurent dans quelques algorithmes de traitement des douleurs neuropathiques, mais leurs marges thérapeutiques sont plutôt étroites

Analgésiques topiques

Les analgésiques topiques présentent le grand avantage de n'avoir pratiquement aucun effet indésirable systémique. Des irritations cutanées locales s'observent ici ou là. Ces topiques sont surtout utilisés pour le traitement des zones allodyniques et hyperalgésiques dans le cadre de douleurs neuropathiques (postopératoires, névralgie postherpétique, neuropathie diabétique). Les anesthésiques locaux, dont gel de lidocaïne à 2–4%, crème EMLA (mélange eutectique de lidocaïne 2,5% et de prilocaïne 2,5%) et patch de lidocaïne (700 mg par patch) sont le plus souvent utilisés [128]. Sur une peau intacte, ils ne présentent aucun risque d'intoxication. Les patches de diclofénac contiennent 182 mg de médicament et ont en plus de leur effet anti-inflammatoire sur les douleurs musculosquelettiques une fonction de blocage du récepteur du NMDA importante pour la douleur neuropathique [129].

La capsaïcine, extraite des graines de chili rouge, provoque d'abord une activation du récepteur cutané de la chaleur et de l'acide TRPV1 et ensuite seulement une désensibilisation et une dégénérescence axonale des fibres C terminales [130]. En raison de l'irritation initiale, le traitement commence normalement à des concentrations faibles (0,025%). Un patch de capsaïcine à 8% est depuis peu sur le marché, qui s'applique sur la peau après anesthésie locale pendant 1 heure et qui est supposé avoir un effet analgésique pendant 8–12 semaines [131]. Tous ces médicaments sont dans le commerce.

D'autres sont fabriqués sur place pour des études et/ou utilisation clinique.
Les études testent surtout des coanalgésiques du groupe des antidépresseurs et des antagonistes du récepteur du NMDA quant à leur efficacité topique. Dans les douleurs neuropathiques, lors d'expérimentation animale [132] et chez des patients ayant des douleurs neuropathiques diabétiques, il a été possible de confirmer l'efficacité d'une crème à 2–5% d'amitryptiline seule et en association à la kétamine 1–10%, mais la lidocaïne s'est avérée partiellement plus efficace [133–135]. En raison de son effet anti-inflammatoire, une solution à 50% de déméthylsulfoxyde (DMSO) est recommandée pour le traitement de l'allodynie et de l'hyperalgésie dans le syndrome douloureux régional complexe et celui de la néphrite interstitielle [136].
Dans les ulcères ischémiques, un gel morphinique met à profit l'effet analgésique et angiogénétique des agonistes μ, qui accélère la cicatrisation des plaies tout en ayant un effet analgésique topique [137, 138]. Ce qui détermine l'efficacité de cette application topique est non seulement le principe actif lui-même mais aussi la préparation galénique. Des systèmes réutilisables pour l'iontophorèse peuvent faciliter l'administration transdermique d'analgésiques [139].

Correspondance:
Prof. Helmut Gerber
Luzerner Kantonsspital
Spitalstrasse
CH-6000 Luzern 16
Helmut.Gerber[at]ksl.ch

Références
Vous trouverez la liste complète et numérotée des références sous www.medicalforum.ch.