

Sens et non-sens des paliers de l'OMS dans le traitement des douleurs cancéreuses

Andreas Siegenthaler^a, Steffen Eychmüller^b, Grégoire Pfander^c, Konrad Streitberger^a

^a Bereich für Schmerztherapie, Universitätsklinik für Anästhesiologie und Schmerztherapie, Inselspital Bern; ^b Palliative Care, Inselspital Bern;

^c Medizentrum Schüpfen AG, Schüpfen

Quintessence

● **Traitement opioïde:** Le palier 3 de l'OMS constitue le traitement de choix en cas de douleurs cancéreuses intenses. Dans ce cas, la prise en charge repose sur un traitement opioïde de base (libération prolongée ou voie transdermique) et sur un traitement de réserve, qui correspond à 10% de la dose journalière d'un opioïde d'action rapide et peut être pris toutes les heures en cas de besoin. En cas d'accès douloureux paroxystiques imprévisibles de courte durée, il convient d'opter pour la voie d'administration intraveineuse ou transmuqueuse. En cas de développement d'une tolérance croissante, une rotation des opioïdes doit être envisagée: à cet effet, il faut débiter avec une demi-dose équivalente pour le traitement de base et de réserve, puis augmenter la dose en fonction de la situation clinique.

● **Douleurs neuropathiques:** Elles sont très fréquentes dans le cadre de douleurs cancéreuses et sont souvent associées à des douleurs nociceptives. Par rapport aux douleurs nociceptives, les douleurs neuropathiques sont à l'origine d'une souffrance plus élevée, elles entraînent une diminution plus prononcée de la qualité de vie et impliquent la prise de doses plus élevées d'opiacés. L'administration précoce de co-antalgiques tels que les antidépresseurs et les anticonvulsivants doit être envisagée.

● **Implication de spécialistes de la douleur:** Il convient de consulter un spécialiste de la douleur en cas de réduction insuffisante de la douleur malgré l'administration de doses croissantes d'opioïdes ou en cas d'effets indésirables intolérables des opioïdes. Il est également nécessaire de faire appel à un spécialiste pour le passage à la méthadone (pharmacocinétique imprévisible) et pour l'évaluation d'un traitement invasif de la douleur.

Introduction

Il n'y a guère de stratégie thérapeutique en médecine qui soit aussi connue que le schéma par paliers proposé en 1986 par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour le traitement des douleurs cancéreuses. Ce schéma simple a néanmoins aussi montré ses limites, avant tout en cas de tumeurs à un stade avancé. Ainsi, des études internationales ont révélé que même dans les pays développés disposant de centres spécialisés, une proportion considérable (43% en moyenne) des patients concernés ne bénéficiaient pas d'un traitement suffisant de leurs douleurs [1]. La prévalence des douleurs d'intensité au minimum modérée va d'env. 33% chez les patients ayant fait l'objet d'un traitement curatif à env. 64% chez les patients atteints de tumeurs à un stade avancé. Chez les patients ayant fait l'objet d'un traitement curatif, il s'agit avant tout de polyneuropathies induites par la chimiothérapie, de plexopathies et de syndromes de dou-

leur pelvienne induits par la radiothérapie, ainsi que de douleurs chroniques postopératoires. En cas de tumeurs à un stade très avancé, les douleurs neuropathiques réfractaires aux traitements, les accès douloureux paroxystiques incontrôlables et le stress psychique croissant chez toutes les personnes impliquées constituent un défi particulier.

Cet article de revue se penche sur les principes du traitement pharmacologique des douleurs cancéreuses et indique les possibilités offertes par les traitements invasifs courants.

Réflexions générales

Le schéma de l'OMS pour le traitement des douleurs cancéreuses repose sur un modèle séquentiel à trois paliers, qui comprend les antalgiques non opioïdes (palier 1), les opioïdes faibles (palier 2) et les opioïdes forts (palier 3). Aujourd'hui encore, ce principe de base n'a pas beaucoup changé, bien que la littérature fasse de plus en plus état d'un palier 4 non officiel de l'OMS qui tient compte de l'importance croissante du traitement invasif de la douleur.

Remarque pour la pratique:

Avant de débiter tout traitement médicamenteux de la douleur, il convient de s'enquérir des attentes du patient et de son entourage concernant l'efficacité du traitement. Les antalgiques peuvent avoir un effet positif sur les phénomènes sensoriels et en partie aussi sur les répercussions émotionnelles de la douleur, mais ils peuvent également avoir des conséquences négatives sur les fonctions cognitives, ce qui est particulièrement le cas pour les opioïdes administrés sur le court terme.

Traitement des douleurs cancéreuses légères avec des médicaments du palier 1 de l'OMS

A la fois le paracétamol et les différents anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) se sont avérés être plus efficaces que le placebo pour le traitement des douleurs cancéreuses légères. Il n'existe pas de preuve indiquant la supériorité d'un AINS par rapport aux autres en termes d'efficacité. Ainsi, d'après le palier 1 de l'OMS, tous les AINS, les coxibs, le paracétamol et le métamizole peuvent en principe être utilisés en cas de douleurs légères. Même en cas de douleurs plus intenses impli-

quant l'application du palier 3 de l'OMS, l'ajout de paracétamol et/ou d'AINS peut permettre de réduire la dose des opioïdes et d'obtenir une amélioration des douleurs et de la qualité de vie. Bien entendu, dans le cadre du traitement des douleurs cancéreuses également, il convient d'examiner de façon critique et à intervalles réguliers l'indication d'un traitement à long terme par AINS/coxibs en termes d'effets indésirables cardiovasculaires, rénaux et gastro-intestinaux [1].

Rôle secondaire du palier 2 de l'OMS

Les douleurs légères à modérées sont traditionnellement traitées au moyen des opioïdes faibles que sont le tramadol et la codéine, ces deux substances ayant montré une efficacité bien meilleure que celle du placebo dans les quelques études contrôlées disponibles. Le tramadol est également efficace pour réduire les douleurs neuropathiques. Ce deuxième palier de l'OMS joue toutefois un rôle secondaire dans le traitement des douleurs cancéreuses. L'une des principales critiques concerne l'absence de preuve d'une meilleure efficacité de ces médicaments par rapport au groupe des antalgiques non opioïdes. Par ailleurs, les opioïdes forts du palier 3 sont à présent disponibles à des dosages si faibles qu'il est possible de faire l'impasse sur le palier 2 [1].

Traitement des douleurs intenses au moyen du palier 3 de l'OMS


Les opioïdes forts constituent la pierre angulaire du traitement pharmacologique des douleurs cancéreuses intenses. Il a pu être montré que l'utilisation primaire des opioïdes forts en cas de douleurs sévères avait un effet plus bénéfique que l'utilisation de ces médicaments conformément au schéma par paliers de l'OMS. A présent, plusieurs agonistes purs des récepteurs μ sont disponibles, notamment la morphine, l'hydromorphone, l'oxycodone (avec ou sans naloxone), le fentanyl et la méthadone. La méthadone exerce en outre des effets analgésiques en agissant au niveau des récepteurs NMDA (tout comme la kétamine); ainsi, elle peut être utilisée surtout en cas de tolérance aux opioïdes et de douleurs neuropathiques. Avec la buprénorphine et le tapentadol, dont la mise sur le marché est relativement récente, deux autres substances sont disponibles, bien qu'elles aient des propriétés légèrement différentes. La buprénorphine est un agoniste partiel/antagoniste des récepteurs opioïdes; le tapentadol est un agoniste pur des récepteurs μ avec une activité inhibitrice sur la recapture de la noradrénaline.

Des revues systématiques ne sont pas parvenues à démontrer la supériorité de l'un des opioïdes cités par rapport aux autres dans le traitement des douleurs cancéreuses. Il est néanmoins utile de se pencher sur les particularités des substances mentionnées car leur efficacité peut varier d'un patient à l'autre en raison de la diversité génétique des récepteurs des opioïdes (principe «essais-erreurs»). La rotation des opioïdes, qui correspond au passage d'un opioïde à un autre, a tout parti-

culièrement fait ses preuves dans le traitement des douleurs cancéreuses, car elle permet souvent d'obtenir une réduction (transitoire) de la dose d'opiacé (réduction de la tolérance aux opioïdes). La rotation des opioïdes pré-suppose de solides connaissances des propriétés pharmacologiques prévisibles du nouvel opiacé employé car elle se pratique généralement chez des patients sous traitement opiacé à haute dose (c.-à-d. doses journalières supérieures à 120 mg d'équivalent morphine). Il faut par ex. avoir connaissance de l'accumulation de métabolites pharmacologiquement actifs chez les patients insuffisants rénaux sous morphine, de la cinétique imprévisible de la méthadone ou de la liposolubilité du fentanyl avec un très grand volume de distribution. Des substances plus récentes, comme l'association oxycodone/naloxone ou le tapentadol, ont montré des résultats intéressants en termes d'effets indésirables dans certaines situations cliniques, mais des études supplémentaires à ce sujet sont impérativement nécessaires, en particulier chez les patients souffrant de douleurs cancéreuses.

Remarque pour la pratique:

Prescription de la dose de réserve: Dans la sphère germanophone, la dose de réserve prescrite correspond usuellement à 10% de la dose journalière (jusqu'à 16%, correspondant à la «4-hour dose» dans l'espace anglophone). Il est essentiel de donner des instructions correctes au patient quant à la répétition d'une telle dose de réserve en cas d'accès douloureux paroxystiques: la dose de réserve peut être prise toutes les heures, en cas de besoin. En effet, en cas d'accès douloureux paroxystiques, la prise d'une seule dose de réserve peut être trop faible et le fait d'attendre 3 à 4 heures (durée d'action du sulfate de morphine à courte durée d'action) a uniquement une influence marginale sur la douleur. En règle générale, les accès douloureux paroxystiques s'améliorent considérablement après la prise de deux doses de réserve en l'espace de 2 heures.

Concernant l'utilisation pratique des opioïdes dans le traitement des douleurs cancéreuses, il est recommandé d'initier un traitement de base sous forme de préparation retard avec libération prolongée d'opioïde et de prescrire un opioïde d'action rapide à prendre en cas de survenue d'exacerbations douloureuses (accès douloureux paroxystiques) (tab. 1 )

Exemple: Pour un traitement de base composé de 2x30 mg de morphine retard (MST®), il est possible de prescrire 6–10 mg de morphine (ce qui correspond à 6–10 gouttes de morphine à 2%) comme traitement de réserve.

Les autres opioïdes peuvent également être utilisés selon le même modèle. En cas d'utilisation régulière du traitement de réserve, il convient d'augmenter la dose non seulement du traitement de base, mais également du traitement de réserve.

Tableau 1

Exemples d'opioïdes autorisés en Suisse avec recommandation posologique pour la pratique. Attention aux différentes couleurs: analgésie de base (vert) et médicament de réserve (rouge)! ret = libération prolongée.

Médicament Base Réserve	Posologie / 24 h – équipotence (approximative)	Remarques
Tramadol – Tramal ret® – Tramal Caps®	2× 150 mg (voie orale) 6× 50 mg (voie orale)	Non stupéfiant soumis à prescription Dose maximale de 600 mg/24h Action en partie variable (prodrogue)
Morphine – MST ret® – Morphin 2% Tr.	2× 30 mg (voie orale) 6× 6–10 mg (voie orale)	Accumulation d'un métabolite actif en cas d'insuffisance rénale
Hydromorphone – Jurnista® – Palladon ret® – Palladon Caps®	1× 8 mg (voie orale) 2× 4 mg (voie orale) 6× 1,3 mg (voie orale)	Pas de métabolite actif. Peut être administrée en cas d'insuffisance rénale et de multimorbidité
Oxycodone – Oxycontin ret® – Oxynorm®	2× 20 mg (voie orale) 6× 5 mg (voie orale)	Moindre risque d'accumulation en cas d'insuffisance rénale
Oxycodone + naloxone – Targin ret®	2× 20/10 mg (voie orale)	Moins de constipation. La dose maximale indiquée jusqu'à récemment encore (2× 40/20 mg) a été supprimée
Fentanyl – Durogesic® – Effentora® – Actiq® – Abstral®	25 µg/h tous les 3 jours (voie transdermique) Augmentation progressive de la dose (voie buccale) Augmentation progressive de la dose (voie buccale) Augmentation progressive de la dose (voie sublinguale)	Pas d'accumulation en cas d'insuffisance rénale En cas d'accès douloureux paroxystiques imprévisibles de courte durée
Méthadone (même forme galénique pour le médicament de base et de réserve!) Ketalgin® en comprimés ou gouttes	Augmentation progressive de la dose (voie orale), dose initiale de 3× 2,5–5 mg/ jour	Peut être administrée en cas d'insuffisance rénale Cinétique imprévisible avec demi-vie variable, conversion spécifique en cas de rotation des opioïdes Induction des enzymes hépatiques Administration rectale possible (suppositoires) Action analgésique de seulement 8 heures (nécessité de 3 prises quotidiennes de l'analgésie de base!)
Tapentadol – Palexia ret® – Palexia Comp®	2× 100 mg (voie orale) 4× 50 mg (voie orale)	Action inhibitrice sur la recapture de la noradrénaline Rapport efficacité/effets indésirables potentiellement plus favorable dans certaines situations cliniques
Buprénorphine – Transtec® – Temgesic®	35 µg/h tous les 3–4 jours 6× 0,2 mg (voie sublinguale)	Peut être administrée en cas d'insuffisance rénale et de multimorbidité Affinité élevée pour le récepteur opiacé µ, ce qui signifie qu'en cas d'administration supplémentaire d'opioïdes conventionnels, ces derniers doivent être administrés à une dose plus élevée!

En cas de pics douloureux imprévisibles de courte durée, les préparations à base de fentanyl par voie transmuqueuse peuvent également constituer une alternative [2]. Dans ce cas, la dose individuelle doit être augmentée progressivement selon un schéma prédéfini [3]. Etant donné que ces médicaments sont onéreux en raison de leur forme d'administration spécifique et qu'ils sont associés à un risque de dépendance accru, l'indication devrait être posée strictement.

En cas d'exacerbations douloureuses aiguës sévères, il s'est avéré utile d'initier une analgésie contrôlée par le patient (ACP) avec administration intraveineuse d'opioïde dans le cadre d'une hospitalisation de courte durée afin d'atteindre la dose nécessaire d'opioïde par une augmentation rapide de la dose; un sevrage de l'ACP peut ensuite être obtenu par augmentation successive des doses d'opioïdes oraux ou transdermiques. Dans certains cas, l'ACP peut ensuite être poursuivie sur un mode ambulatoire.

Douleurs neuropathiques chez les patients cancéreux

Il est supposé qu'env. 40% de tous les patients souffrant de douleurs cancéreuses présentent des douleurs neuropathiques [4], dont env. 40% sont induites par des traitements (par ex. chimiothérapie). Par rapport aux douleurs nociceptives, les douleurs neuropathiques sont d'une manière générale à l'origine d'une souffrance plus élevée, elles impliquent la prise de doses plus élevées d'opioïdes et entraînent une diminution plus prononcée de la qualité de vie. Les opioïdes jouent un rôle beaucoup plus important dans le traitement des douleurs neuropathiques cancéreuses que dans le traitement des douleurs neuropathiques non cancéreuses, car dans le cadre des douleurs cancéreuses, la composante douloureuse neuropathique est le plus souvent combinée sous une quelconque forme avec une composante douloureuse nociceptive sensible aux opioïdes. Ainsi, de nombreuses

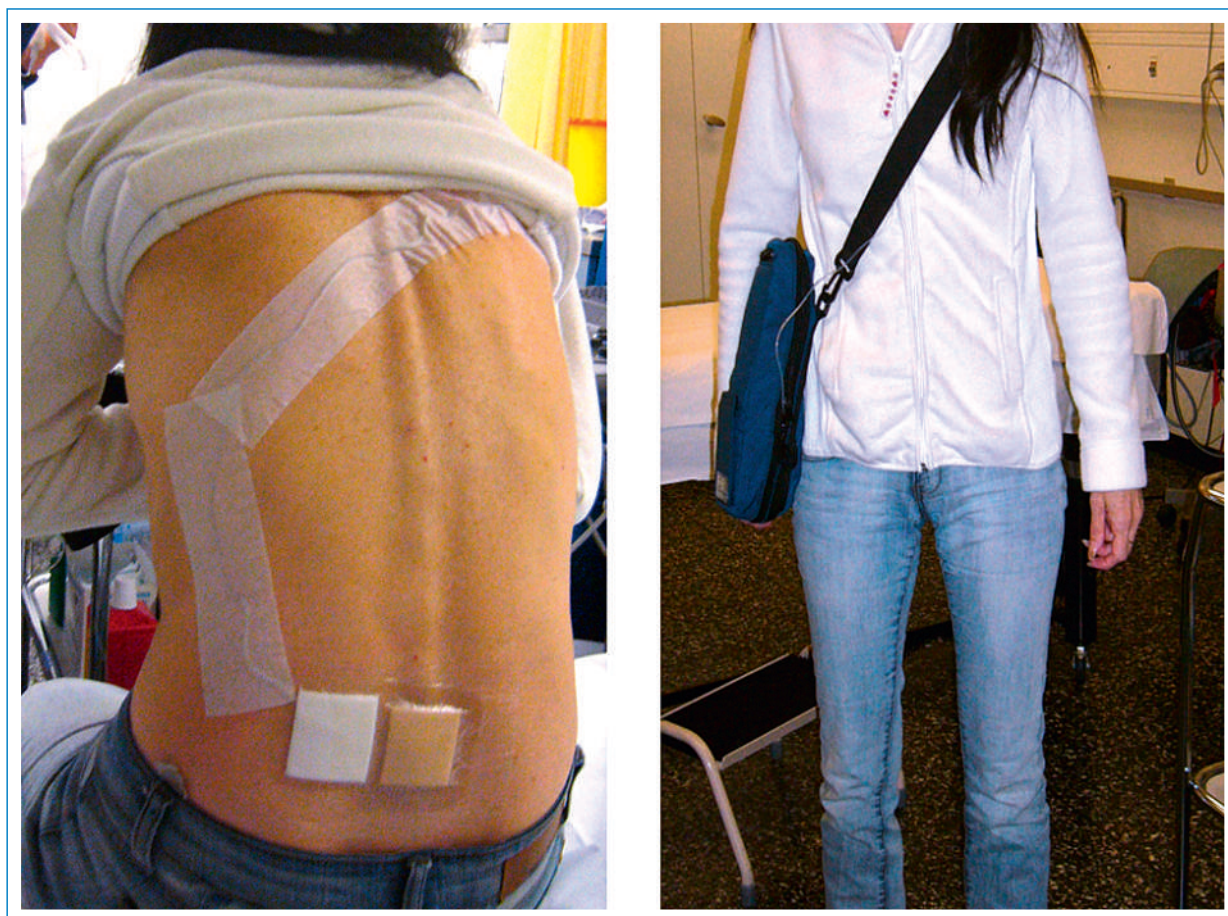


Figure 1

Patiente prise en charge en ambulatoire avec cathéter intrathécal et pompe externe (dans la sacoche bleue). Bien que le site cutané de sortie du cathéter constitue une porte d'entrée potentielle pour les bactéries, les infections graves sont rares lorsque des mesures hygiéniques correctes sont appliquées, même en cas de survie durant plusieurs mois.

douleurs neuropathiques sont maîtrisables pendant longtemps avec un traitement opioïde seul, en particulier en cas d'utilisation de la méthadone qui agit à la fois sur les douleurs nociceptives et neuropathiques.

En cas de douleurs neuropathiques, les anticonvulsivants prégabaline et gabapentine peuvent entraîner une amélioration rapide de la douleur (en l'espace de 1 à 2 semaines), souvent associée ou liée à une amélioration du sommeil, de l'anxiété et donc de la qualité de vie. Les anticonvulsivants classiques, tels que la lamotrigine, le valproate, la carbamazépine ou l'oxcarbamazépine, constituent des alternatives. En raison de leur potentiel d'effets indésirables et d'interactions plus élevé, ces substances ne sont toutefois pas les médicaments de premier choix. Les antidépresseurs sont également utilisés en cas de douleurs cancéreuses neuropathiques, les substances les mieux étudiées étant les antidépresseurs tricycliques. Du fait de leur meilleure tolérance, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), comme la venlafaxine et la duloxétine, sont de plus en plus utilisés. La duloxétine s'est montrée efficace dans le traitement de la polyneuropathie induite par la chimiothérapie, la dose journalière de 60 mg ayant montré un rapport efficacité/effets indésirables


optimal. En plus de son effet antidépresseur et co-analgésique, la venlafaxine a également une influence positive sur les bouffées de chaleur inconfortables dont sont victimes les patientes atteintes de cancer du sein traitées par tamoxifène. Par ailleurs, l'administration périopératoire de venlafaxine a semblé réduire l'incidence des douleurs chroniques postmastectomie 6 mois après l'ablation mammaire.

Traitement invasif en cas de douleurs cancéreuses

Il est estimé qu'environ 10% des patients atteints de douleurs cancéreuses tireraient profit d'interventions ciblant la douleur malgré un traitement pharmacologique adéquat de la douleur. Il s'agit d'une part des patients qui n'obtiennent pas un soulagement suffisant de la douleur en dépit d'un traitement pharmacologique intensifié et d'autre part des patients chez lesquels un traitement pharmacologique adéquat de la douleur est impossible en raison d'effets indésirables.

Les méthodes les plus courantes sont brièvement abordées dans les lignes qui suivent.

a) Administration de médicaments par voie neuraxiale

Depuis l'identification de récepteurs opioïdes dans la moelle épinière en 1973, les opioïdes sont administrés par voie spinale ou épidurale. En plus des opioïdes, il est souvent judicieux d'administrer de la clonidine et des anesthésiques locaux, afin d'obtenir un effet synergique. Il n'existe pas de règles strictes précisant quelle administration doit avoir lieu à quel moment. L'administration épidurale a fait ses preuves dans le cadre d'hospitalisations en urgence en raison d'exacerbations douloureuses car dans tous les hôpitaux de soins aigus, la manipulation des cathéters épiduraux est maîtrisée par les anesthésistes (même ceux ne disposant pas de connaissances approfondies sur la douleur). Dans les situations planifiables, la voie spinale (intrathécale) doit néanmoins être privilégiée; à cet effet, des cathéters percutanés tunnelisés ou des systèmes de pompe implantables peuvent être utilisés. Les systèmes percutanés avec pompes externes (fig. 1 ) constituent un défi au plus tard lorsque le patient regagne son domicile et ils supposent que le patient soit entouré d'un réseau fonctionnel composé de proches, de médecins de premier recours, de soignants à domicile/soignants en oncologie externes à l'hôpital et de thérapeutes de la douleur. Si ces conditions sont remplies, les patients utilisant des systèmes percutanés peuvent également être pris en charge de manière satisfaisante durant de nombreux mois (à années!). Toutefois, le recours primaire à des systèmes de pompe implantables a fait ses preuves chez les patients ayant une plus longue espérance de vie (plus de 3 mois et jusqu'à 6 mois): en dehors de nets avantages en termes de confort, l'aspect économique est un autre argument de taille en faveur des systèmes implantables.

b) Neurolyse du système nerveux sympathique

En cas de tumeurs avancées touchant l'ensemble de la région abdomino-pelvienne, les douleurs réfractaires aux traitements sont très fréquentes. Dans ce cas, la composante douloureuse viscérale est véhiculée par les afférences sympathiques, qui peuvent être combattues par neurolyse à l'alcool ou au phénol. Les effets de cette procédure durent en moyenne 4 mois et la neurolyse peut

être répétée si nécessaire. La neurolyse s'effectue au niveau du plexus coélique en cas de tumeurs touchant la partie supérieure de l'abdomen (en particulier en cas de cancer du pancréas), au niveau du plexus hypogastrique supérieur en cas de tumeurs touchant la partie inférieure de l'abdomen et le pelvis (par ex. en cas de tumeurs gynécologiques) et au niveau du ganglion impar en cas de tumeurs périméales.

Autres options thérapeutiques

Même en l'absence d'options curatives, il peut être pertinent de pratiquer une opération ou une chimiothérapie dans une optique de réduction tumorale afin de soulager ainsi les douleurs. Avant tout en cas de cancer des os, la radiothérapie à haute dose en quelques séances (parfois aussi une seule séance de radiothérapie) et les thérapies par radionucléides peuvent entraîner une réduction considérable de la douleur. D'autres traitements non médicamenteux destinés à obtenir une relaxation et une réduction du stress comme la physiothérapie, les massages, le soutien psychothérapeutique et les procédés de stimulation (par ex. acupuncture et stimulation nerveuse électrique transcutanée [SNET]) font partie intégrante du traitement moderne de la douleur, en particulier aussi pour augmenter l'auto-efficacité [1]. La confrontation avec la signification pronostique du cancer ou même directement avec la mort imminente a une influence majeure sur la manière dont le patient et ses proches vivent la douleur. Dans cette situation, cerner et discuter des angoisses qui y sont associées est un prérequis indispensable à tout traitement réussi de la douleur. Le cas échéant, un accompagnement psychononcologique ou spirituel devrait être proposé au patient.

Correspondance:

PD Dr Andreas Siegenthaler
Bereich für Schmerztherapie
Universitätsklinik für Anästhesiologie und Schmerztherapie
Inselspital
CH-3010 Bern
[andisiegenthaler\[at\]gmail.com](mailto:andisiegenthaler[at]gmail.com)

Remarque pour la pratique:

En cas d'échec du traitement conservateur de la douleur, il convient d'impliquer en temps utile un spécialiste du traitement interventionnel de la douleur afin d'évaluer les possibilités de traitement invasif de la douleur, en particulier l'administration de médicaments par voie neuraxiale (par ex. via un cathéter intrathécal) ou différents procédés neurolytiques (par ex. neurolyse chimique).

Références

- Portenoy RK. Treatment of cancer pain. *Lancet*. 2011;377:2236–47.
- Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol*. 2012;13:e58–68.
- Kessler J, Bardenheuer HJ. Tumordurchbruchschmerz. *Anaesthesist*. 2011;60:674–82.
- Bennett MI, Rayment C, Hjermstad M, Aass N, Caraceni A, Kaasa S. Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: a systematic review. *Pain*. 2012 Feb;153(2):359–65.