

Traitement médicamenteux des douleurs cancéreuses

PD Dr méd. Jan Gärtner^{a*}, Dr méd. Tobias Schneider^b, Dr méd. Sandra Eckstein^{c*}

^a Palliativzentrum Hildegard, Basel; ^b Departement für Anästhesie, Universitätsspital Basel; ^c Palliative Care, Klinik für Psychosomatik, Universitätsspital Basel

*Les deux auteurs ont contribué à part égale à la réalisation de cet article.



La majorité des patients souffrant de douleurs cancéreuses peuvent être traités de façon satisfaisante en suivant des principes de base simples. Cet article présente une sélection de faits essentiels pour la pratique médicale quotidienne en s'appuyant sur des exemples de patients et il porte un regard orienté vers la pratique sur certains développements actuels et certaines controverses.

Contexte

Environ les deux tiers de tous les patients cancéreux souffrent de douleurs au cours de la maladie. Un soulagement suffisant des douleurs parvient à être obtenu chez une grande partie de ces patients. Cependant, de nombreux patients souffrent de douleurs modérées à sévères et ne reçoivent pas de traitement adéquat.

Douleurs cancéreuses: plus que de la nociception

«Total pain»

En particulier dans les situations palliatives, il est essentiel de tenir compte non seulement des causes physiques, mais également des causes psychologiques, sociales et spirituelles des douleurs. C'est dans ce contexte que Cicely Saunders a développé le concept de «total pain». Cela peut par ex. signifier que les émotions, telles que la peur, mais également les expériences biographiques altèrent massivement la capacité des personnes touchées à pouvoir gérer les douleurs cancéreuses. Ainsi, bien souvent, «c'est n'est pas la douleur qui rend la vie insupportable, mais la vie, avec toutes les circonstances dont elle est faite, qui rend la douleur insupportable» (fig. 1).

Exemple: Une jeune femme, qui connaissait la réussite sur le plan professionnel et était mère de trois enfants (fréquentant l'école enfantine et l'école primaire), était traitée sans succès pour des douleurs cancéreuses, qui étaient avant tout extrêmes lors de l'effort (marche). Elle souffrait d'un cancer du sein métastatique très avancé, et elle était cachectique et extrêmement faible. Même les mesures invasives de traitement de la douleur

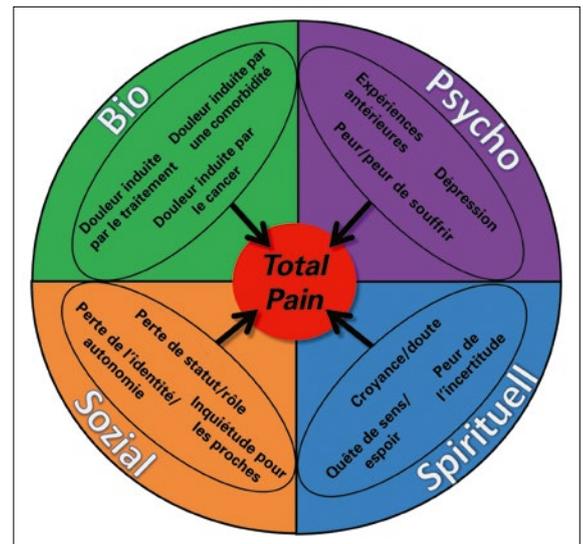


Figure 1: Facteurs ayant une influence sur la perception des douleurs cancéreuses d'après le modèle bio-psycho-socio-spirituel de la douleur. Au centre se trouve la généralisation du vécu douloureux («total pain»).

(pose d'un cathéter péridural) ne permettaient pas de la soulager. Au cours de la conversation avec la patiente, le chef de clinique a émis l'hypothèse que la douleur n'était peut-être pas uniquement déclenchée par la marche, mais qu'avant tout la faiblesse liée à la maladie et l'incapacité consécutive à assumer ses tâches familiales et professionnelles pourraient en être des causes. La patiente a alors fondu en larmes. Au cours des 4 semaines qui lui restaient à vivre, elle était quasiment débarrassée de toute douleur et a pour la première fois recouru à l'aide et aux moyens auxiliaires qui lui étaient proposés afin d'entretenir au mieux une vie de famille.



Jan Gärtner



Sandra Eckstein

Anamnèse: exclusion de douleurs traitables et de douleurs non cancéreuses

L'étape qui est peut-être la plus importante est l'évaluation des causes de douleurs traitables et non cancéreuses.

Ainsi, la ponction d'une ascite ou d'épanchements pleuraux ou encore la réduction des douleurs liées à une tension de la capsule de Glisson ou à une compression nerveuse peuvent par ex. contribuer à un soulagement rapide des douleurs à la pression. En particulier en cas de métastases osseuses douloureuses, la possibilité d'une radiothérapie devrait être vérifiée.

Les douleurs non cancéreuses requièrent souvent un traitement causal. Sont par ex. souvent négligées les douleurs liées à une escarre, à une rétention urinaire ou à des thromboses veineuses profondes survenant dans le contexte paranéoplasique. Toutefois, un traitement causal n'est pas toujours possible ou n'est souvent plus approprié en cas de fin de vie imminente. Les douleurs liées au traitement, comme par ex. la polyneuropathie périphérique douloureuse due à la chimiothérapie, les arthralgies sous inhibiteurs de l'aromatase ou les douleurs osseuses induites par les facteurs de stimulation des colonies de granulocytes, requièrent elles aussi éventuellement une approche différente. D'une manière générale, les approches thérapeutiques causales doivent être mises en œuvre dans le traitement de la douleur chez les patients cancéreux. Dans ce contexte, il convient de garder à l'esprit que ces approches thérapeutiques causales n'agissent souvent pas suffisamment lorsqu'elles sont administrées seules ou qu'elles agissent de façon retardée, et qu'une analgésie symptomatique doit fréquemment y être associée.

En plus de l'interrogatoire du patient concernant la localisation et la durée des douleurs, l'évaluation de la qua-

lité de la douleur fournit des renseignements quant à la cause de la douleur. Les douleurs nociceptives sont souvent bien localisables et sont fréquemment décrites comme lancinantes (tissu conjonctif, muscle, os, etc.). Les douleurs viscérales sont, quant à elles, souvent plutôt sourdes et plus difficiles à localiser. Les douleurs neuropathiques ou nerveuses sont souvent décrites comme des brûlures, des décharges électriques ou des douleurs perforantes.

Anamnèse: déclencheurs de la douleur, rythme jour/nuit et effet des médicaments

L'anamnèse de base des patients cancéreux souffrant de douleurs doit aussi toujours inclure l'évaluation des déclencheurs de la douleur, comme par ex. l'effort physique dans le cadre des douleurs liées à l'effort. Les patients devraient également être interrogés quant à une fluctuation de la douleur au fil de la journée.

Par ailleurs, il convient d'interroger le patient sur l'efficacité et la dose des opioïdes déjà pris afin de pouvoir se faire une idée de la dose d'opioïde nécessaire pour le patient. Le patient doit également être interrogé sur l'intensité des douleurs, qui doit être documentée. A cet effet, des échelles simples sont disponibles, telles que l'échelle d'évaluation numérique («numerical rating scale» [NRS]; de 0 = pas de douleur à 10 = douleur maximale imaginable) ou l'échelle d'évaluation verbale («verbal rating scale» [VRS]; par ex. 0 = pas de douleur, 1 = douleur légère, 2 = douleur modérée, 3 = douleur sévère), qui est plus facile à comprendre pour certains patients.

Traitement par opioïdes

Le principe le plus essentiel et le plus indispensable consiste à faire la distinction entre la médication de base et la médication de réserve (ou de secours).

Médication de base

La médication de base doit garantir une concentration constante d'opioïdes, ce qui est le plus souvent obtenu par le biais de comprimés à libération prolongée ou de dispositifs transdermiques (patches), mais parfois aussi via perfusions sous-cutanées (s.c.) ou intraveineuses (i.v.) continues. Dans d'autres contextes, avant tout dans le contexte des hospices, la médication de base est mise en œuvre sous forme d'administration toutes les 4 heures d'opioïdes oraux à libération immédiate (par ex. solution de morphine) ou d'injection s.c. toutes les 4 heures via une aiguille s.c. en place.

Exemple: Un patient mourant jusqu'alors naïf d'opioïdes est pris en charge à son domicile. Il tire régulièrement la voie d'accès de la perfusion s.c. continue. Dans ce contexte, il est possible de poser une aiguille s.c. («butterfly», fixée avec un pansement transparent et bandée de manière



ID 90791777 © Rido | Dreamstime.com

lâche) et d'ainsi administrer toutes les 4 heures 2,5 mg de morphine par voie s.c., ce qui garantit une concentration de principe actif faible constante.

Médication de réserve

Principe

En plus de la médication de base, tout patient souffrant de douleurs cancéreuses traitées par opioïdes requiert également un opioïde à libération immédiate (solution/gouttes, comprimés à libération immédiate, injection s.c. ou i.v., ou application buccale, sublinguale ou nasale) afin de traiter les pics de douleurs. Les patients doivent être encouragés à prendre le cas échéant ce médicament de manière anticipative 20–45 minutes avant la survenue des pics douloureux prévisibles, comme c'est par ex. le cas en cas de douleurs liées à l'effort. La médication de réserve devrait donc toujours être disponible. Pour la pratique quotidienne à l'hôpital, cela peut signifier qu'une dose de médication de réserve est posée sur la table de chevet du patient afin qu'il puisse, en cas de besoin, la prendre immédiatement pour obtenir un début d'action le plus rapidement possible. Cette pratique n'est pour l'instant pas courante dans certains hôpitaux, alors qu'elle est essentielle pour de nombreux patients.

Choix de la substance

En règle générale, la même substance que celle utilisée pour la médication de base est choisie pour la médication de réserve.

Exemple: Un patient qui reçoit comme médication de base des comprimés de morphine à libération prolongée par voie orale 2× par jour reçoit le plus souvent

comme médication de réserve de la morphine à libération immédiate.

Il n'est toutefois pas toujours nécessaire de suivre cette règle. Ainsi, les patients qui reçoivent par ex. du fentanyl par voie transdermique (t.d.) comme médication de base peuvent recevoir une solution de morphine comme médication de réserve. A l'inverse, un patient qui reçoit de la morphine à libération prolongée par voie orale comme médication de base peut aussi utiliser du fentanyl à libération rapide (voir ci-dessous, par ex. sous forme de spray nasal) comme médication de réserve. Néanmoins, la combinaison d'opioïdes faibles (OMS II) et d'opioïdes forts (OMS III) n'est généralement pas judicieuse.

Choix de la forme d'administration

Le délai d'entrée en action de la médication de réserve est un paramètre dont il convient toujours de tenir compte. A une dose suffisante, les substances orales (par ex. solution de morphine ou d'hydromorphone) devraient devenir efficaces après env. 20–30 minutes. En cas de pics douloureux intenses d'installation rapide, il s'agit là d'un laps de temps relativement long pour de nombreux patients, durant lequel ils doivent attendre que leurs douleurs commencent à être soulagées. Les opioïdes administrés par voie s.c. agissent quant à eux déjà après 10–15 minutes, et en cas d'administration i.v., l'effet débute généralement après 5 minutes. Le «fentanyl d'action rapide» (voir ci-dessous) agit également après env. 10–15 minutes.

Dosage

Grosso modo, on part du principe que la plupart des patients ont besoin d'env. 1/3 à 1/2 de la dose journalière d'opioïde de la médication de base comme médication de réserve.

Exemple: Un patient qui reçoit 2× 30 mg de morphine à libération prolongée par voie orale en tant que médication de base requiert souvent 6–10 mg de solution de morphine par voie orale ou 2–3 mg par voie s.c./i.v. (division de la dose par trois en raison de l'effet de premier passage) pour la médication de réserve.

Cette règle ne vaut toutefois pas pour tous les patients. La prudence s'impose tout particulièrement en cas de doses élevées de la médication de base, en cas de conversion d'une substance à une autre selon des tableaux d'équivalence de doses (tab. 1) et en cas d'utilisation de fentanyl d'action rapide.

Exemple: Une patiente atteinte d'un cancer du pancréas métastatique reçoit 250 µg/h de fentanyl par voie t.d. pour ses douleurs cancéreuses, qui sont bien contrôlées ainsi. Elle ne souffre pas d'effets indésirables. Pour les

Tableau 1: Facteurs de «conversion» des opioïdes et «doses d'équivalence».

Morphine p.o. vers morphine s.c./i.v.	2–3:1 (biodisponibilité)
Hydromorphone p.o. vers hydromorphone i.v./s.c.	2–3:1 (biodisponibilité)
Hydromorphone p.o. vers morphine p.o.	1:5–7
Oxycodone p.o. vers morphine p.o.	1:1,5
Fentanyl t.d. vers morphine p.o.	1:100 (50–150) 25 µg/h de fentanyl t.d. = 60 mg de morphine p.o.
Buprénorphine t.d. vers morphine p.o.	1:75 (50–100) 35 µg/h e buprénorphine = 60 mg de morphine p.o.

Remarque: En raison des fluctuations interindividuelles élevées, toutes les données doivent être comprises en tant que valeurs indicatives approximatives pour une potentielle conversion lors d'un passage à un autre opioïde et pour la détermination de la dose de la médication de réserve à un niveau de dose bas à moyen. Les rapports de conversion mentionnés dans la littérature et dans les lignes directrices courantes ne se basent que sur des séries de cas non contrôlées et les différences interindividuelles constatées dans ce cadre sont très élevées. En outre, toute une série de facteurs cliniques renforcent encore davantage cette hétérogénéité. La variance est particulièrement élevée lors de la conversion du traitement par opioïdes par voie trans-dermique (t.d.) vers la voie orale ou parentérale (s.c./i.v.), en cas de doses d'équivalence de morphine élevées et lors de la conversion du traitement à partir de ou vers la méthadone. La dose du fentanyl d'action rapide ne doit PAS être calculée, mais toujours être titrée.

éventuels pics de douleurs, vous souhaitez lui prescrire de la morphine par voie orale comme médication de réserve. A partir de la dose de fentanyl, vous calculez un équivalent de morphine de 600 mg/jour par voie orale qui, divisé par 6, vous donne une dose de 100 mg de morphine par voie orale pour la médication de réserve. Cela est mathématiquement correct, mais sur le plan pratique, cela est souvent totalement erroné pour plusieurs raisons. Si vous ne savez pas comment la patiente a jusqu'à présent réagi aux administrations de morphine, il est judicieux de commencer à une dose nettement plus faible, mais d'expliquer à la patiente que la dose est calculée à la baisse et qu'en cas de besoin, elle peut très rapidement augmenter la dose soit de son propre chef soit après concertation avec vous. Dans le cas présent, il pourrait être tout à fait justifié de débiter avec une dose de 20 mg de morphine par voie orale pour la médication de réserve.

Opioides du palier III de l'OMS

Morphine

Formes d'administration

En tant que substance très répandue, la morphine est disponible dans toutes les formulations. Pour le traitement au long cours, il existe non seulement des comprimés à libération prolongée, mais également des suppositoires et des granulés à libération prolongée, qui peuvent être administrés en suspension sous forme liquide, par ex. via des sondes de gastrostomie percutanée endoscopique, sans perdre leur action retard. Les solutions de morphine et les ampoules pour administration s.c. et i.v. sont largement répandues. La morphine nébulisée ou la présentation sous forme de gel de morphine sont réservées à des situations exceptionnelles plutôt rares des soins palliatifs spécialisés.

Biodisponibilité

En cas d'administration par voie orale, une proportion de seulement 30–50% de la substance absorbée a une efficacité systémique en raison du métabolisme dans le foie. Cet aspect revêt une importance pratique, par ex. lors du passage d'un traitement i.v. à un traitement oral.

Exemple: Un patient reçoit 60 mg de morphine par jour par voie orale. Le patient étant en fin de vie, il ne peut plus prendre avec fiabilité les médicaments, mais il a néanmoins toujours besoin des opioïdes pour la réduction de la douleur (et la prévention des symptômes de sevrage). Lors du passage à une perfusion continue i.v. ou s.c., seul $\frac{1}{3}$ de la dose orale journalière (c.-à-d. env.

20 mg/j) est donc nécessaire. La biodisponibilité présente une grande variabilité interindividuelle. En cas de doute, il convient toujours d'opter pour la dose la plus faible.

Insuffisance rénale

Le métabolisme de la morphine en deux glucuronides actifs et neurotoxiques représente un autre aspect pharmacologique très pertinent pour la pratique. Ces glucuronides sont excrétés par voie rénale, de sorte qu'une accumulation des métabolites est possible en cas d'insuffisance rénale progressive. Parmi les conséquences possibles figurent des manifestations de surdosage et la myoclonie comme signe de la neurotoxicité. Dans la pratique, une rotation des opioïdes (voir ci-dessous), avec un passage à un médicament non excrété par voie rénale, est dès lors généralement réalisée (voir l'exemple suivant). Etant donné que l'accumulation des métabolites est dose-dépendante, les situations aiguës ou d'urgence peuvent constituer des exceptions, lors desquelles il est possible d'administrer de la morphine à libération immédiate pour quelques jours à une dose réduite ou à des intervalles de temps plus espacés.

Pratique

Chez les patients naïfs d'opioïdes, une dose initiale fréquente est de 20 mg de morphine à libération prolongée/jour (2×10 mg); des doses supérieures à 500 mg par jour par voie orale sont rarement nécessaires. Chez les patients fragiles, une titration plus prudente peut néanmoins s'avérer nécessaire, par ex. 2 mg de gouttes de morphine 5–6 \times par jour.

Hydromorphone

Dans la mesure où l'hydromorphone n'est ni éliminée par voie rénale ni métabolisée en métabolites actifs, elle est souvent utilisée comme opioïde de premier choix en cas d'insuffisance rénale; toutefois, il existe également des alternatives (par ex. buprénorphine, fentanyl, oxycodone). L'hydromorphone est disponible sous forme de comprimés à libération prolongée, de gouttes à libération immédiate et de solution pour injection. La médication de réserve peut être administrée par voie parentérale (s.c./i.v.) ou par voie orale sous forme de gouttes. L'hydromorphone a une biodisponibilité similaire à celle de la morphine. Là aussi, il convient d'en tenir compte pour la conversion de la dose lors du passage d'une administration orale à une administration parentérale. L'hydromorphone est 5–7 fois plus puissante que la morphine. Ce faisant, la puissance analgésique de l'hydromorphone doit être considérée comme encore plus élevée en cas d'insuffisance rénale (tab. 1).

Pratique

La titration s'effectue généralement au moyen de gouttes d'hydromorphone, par ex. 0,5–1 mg de gouttes d'hydromorphone par voie orale 5–6 fois/jour. En Suisse, la dose journalière la plus faible possible pour l'hydromorphone à libération prolongée s'élève à 8 mg par voie orale/jour (2× 4 mg). Cela correspond à un équivalent de dose approximatif de 40–56 mg de morphine par voie orale/jour et est donc le plus souvent trop élevé en tant que dose initiale pour les patients naïfs d'opioïdes (tab. 1).

Oxycodone

L'oxycodone a une biodisponibilité orale de plus de 50%. L'oxycodone et son métabolite actif, l'oxymorphone, s'accumulent en cas d'insuffisance hépatique et rénale, de sorte qu'une réduction de la dose ou une rotation des opioïdes peuvent devenir nécessaires. L'oxycodone est env. 1,5 fois plus puissante que la morphine.

L'oxycodone est le plus souvent administrée par voie orale sous forme de comprimés ou de solution. Elle est certes également disponible sous forme d'ampoules pour l'administration s.c./i.v., mais en Suisse, la forme parentérale est uniquement autorisée à l'hôpital et son utilisation est limitée à 72 heures.

Dans le cadre de la médication orale, il convient d'être extrêmement vigilant afin de ne pas confondre la forme à libération prolongée (pour la médication de base) et la forme à libération immédiate (pour la médication de réserve) et de fournir des instructions correspondantes aux patients.

Pratique

La titration s'effectue généralement au moyen d'une solution d'oxycodone, par ex. 2 mg de solution d'oxycodone 5–6 fois/jour, ou de comprimés d'oxycodone à libération prolongée à une dose de 5 mg toutes les 12 heures par voie orale. En Suisse, la dose journalière la plus faible possible pour l'oxycodone à libération prolongée s'élève à 10 mg par voie orale/jour (2× 5 mg). Cela correspond à un équivalent de dose approximatif de 15 mg de morphine par voie orale/jour (tab. 1).

Discussion: préparations combinées oxycodone/naloxone

Depuis quelques années, des associations fixes d'oxycodone et de naloxone, un antagoniste opioïde, sont proposées. Après la prise orale, la naloxone incluse est censée réduire la constipation induite par les opioïdes. Etant donné que la naloxone est presque entièrement métabolisée par le foie après absorption entérale et qu'elle présente donc une biodisponibilité orale d'env.

3%, un antagonisme de la réduction de la douleur médiée par le système nerveux central n'est pas à redouter (exception: insuffisance hépatique; circulation collatérale en cas de cirrhose hépatique; métabolisme réduit et donc biodisponibilité accrue; insuffisance rénale: élimination réduite de la naloxone). La réduction de la constipation induite par les opioïdes sous préparation combinée peut être considérée comme avérée. Selon les auteurs, il convient toutefois, comme pour tous les autres opioïdes, d'interroger régulièrement le patient au sujet de la constipation, de fournir des explications corrépondantes au patient et de prescrire de façon régulière un laxatif (tab. 2).

Fentanyl

Parmi les opioïdes, le fentanyl constitue lui aussi une alternative possible en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

Patches

Le délai d'entrée en action lors de la première application d'un dispositif transdermique («patch») s'élève à env. 12 heures; il en va de même pour le déclin de l'action après le retrait du patch. Un état d'équilibre est le plus souvent atteint après la deuxième application (144 heures). La biodisponibilité transdermique présente une grande variabilité individuelle, ce qui se reflète dans la vaste fourchette des doses d'équivalence (50–150 fois plus puissant que la morphine par voie orale). Les patches sont le plus souvent changés tous les 3 jours. Parfois, en cas d'absorption rapide, un changement du patch peut déjà s'avérer nécessaire après 48 heures, ce qui indique souvent la nécessité d'une augmentation de la dose. La concentration efficace constante et l'indépendance par rapport à la prise orale (aspects d'«adhésion», éviter des comprimés supplémentaires) représentent des avantages de l'administration t.d. Toutefois, dans le cadre des douleurs cancéreuses et de leur évolution fluctuante, le traitement oral par opioïdes à libération prolongée peut être adapté plus rapidement et mieux. Etant donné que l'absorption via le tissu adipeux de l'hypoderme n'est souvent plus fiable chez les patients cachectiques et que les symptômes B avec sudation nocturne altèrent l'adhérence cutanée du patch, une application transdermique n'est pas recommandée dans ces situations. La prudence est de mise (voir ci-dessus) en cas de conversion en équivalent de dose (tab. 1) sans faire preuve d'esprit critique, en particulier à des doses élevées.

Patches de fentanyl, pratique: Une dose initiale fréquente chez les patients naïfs d'opioïdes est de 12 µg/h (attention: correspond à 30 mg d'équivalent morphine par voie orale), mais parfois cette dose est aussi de

25 µg/h; des doses supérieures à 250 µg/h sont assez inhabituelles.

Fentanyl d'action rapide

Depuis quelques années, le fentanyl est également proposé en formulation buccale, sublinguale (Effentora®)

et nasale (pas disponible sous forme de produit fini en Suisse, mais peut en principe être fabriquée dans toute officine de pharmacie) destinée à la médication de réserve pour le traitement des accès douloureux paroxystiques. Ces formulations de fentanyl d'action rapide présentent l'avantage d'un début d'action rapide

Tableau 2: Douleurs cancéreuses: nouvelles autorisations et médicaments controversés.

Médicament ou classe de substances	Présentation par l'équipe d'auteurs	Evaluation subjective de l'équipe d'auteurs
Tapentadol	Première nouvelle autorisation d'un opioïde synthétique depuis des décennies. Double mécanisme d'action via une action au niveau du récepteur opioïde et une inhibition concomitante de la recapture des monoamines au niveau du système nerveux central.	L'intérêt du tapentadol pour le traitement des douleurs cancéreuses n'est pas encore élucidé. Profil d'action potentiellement favorable en cas de douleurs neuropathiques.
Oxycodone / naloxone	L'ajout de l'antidote aux opioïdes naloxone diminue les effets indésirables gastro-intestinaux (constipation).	Malgré les avantages, les patients devraient continuer à recevoir un laxatif et à être conseillés concernant la constipation induite par opioïdes. Attention: 1/3 du principe actif n'est pas retardé → absorption plus rapide que pour les autres préparations à libération prolongée. En principe positif, mais deux problèmes: a) potentiel de dépendance, b) difficultés en cas de rotation avec passage à des préparations absor-bées lentement.
Fentanyl d'action rapide «rapid onset fentanyl»	Le fentanyl administré par voie buccale, sublinguale ou nasale a un début d'action considérablement plus rapide que les opioïdes oraux à libération immédiate.	Alternative, surtout lorsque l'administration orale (déglutition) n'est pas possible. D'après l'avis des auteurs, à réserver aux patients avec de forts accès douloureux paroxystiques ou une espérance de vie très limitée, en raison du développement rapide d'une tachyphylaxie et du potentiel de dépendance.
Cannabinoïdes	Le tétrahydrocannabinol ([THC], dronabinol) pur de synthèse ou les préparations combinées comprenant du THC et du cannabidiol (CBD) ainsi que les préparations de CBD en vente libre sont de plus en plus discutés dans les médias, et demandés par les patients. Les préparations contenant du THC nécessitent une autorisation de l'Office fédéral de santé publique et ne constituent pas une prestation obligatoire des caisses-maladie.	Les données valides relatives au traitement des douleurs cancéreuses sont rares. Chez des patients sélectionnés, les cannabinoïdes peuvent être employés en complément. La pose de l'indication et la sélection des préparations devraient être réservées aux médecins expérimentés. Information du patient quant aux coûts élevés du traitement si non pris en charge par la caisse-maladie.
Kétamine	Administration i.v. et i.m., mais aussi possibilité d'administration transnasale par spray. Effet analgésique via antagonisme du récepteur NMDA. Absorption rapide, pas de risque de dépression respiratoire, quasiment pas de tachyphylaxie connue.	Préparation de réserve, avant tout en cas d'accès douloureux paroxystiques réfractaires aux opioïdes. Administration i.v. ou i.m. seulement par des médecins expérimentés. En raison des effets indésirables psychotropes, du potentiel de dépendance et des réactions orthostatiques potentielles, une bonne information du patient est indispensable, en particulier en cas d'auto-administration par voie transnasale.
Méthadone/ levométhadone	Malgré une analgésie puissante, ont été supplantées par d'autres opioïdes en raison de leur pharmacocinétique difficilement prévisible et donc de la difficulté à contrôler le traitement.	Indiquées seulement dans des situations spécifiques (par ex. patients polytoxicomanes) et réservées aux médecins expérimentés. Etant donné que des effets indésirables potentiellement létaux (allongement de l'intervalle QT) et des effets indésirables neuropsychiatriques surviennent déjà à des doses faibles, leur administration en tant que traitement «anti-cancer» concomitant est actuellement déconseillée.
Pentinoïdes (prégabaline / gabapentine)	Ces principes actifs sont des analogues du GABA et ils se lient aux canaux calciques voltage-dépendants. Le mécanisme d'action exact est inconnu. A préférer aux opiacés en cas de douleurs neuropathiques en raison du meilleur profil d'action/d'effets indésirables.	Les pentinoïdes sont à envisager dans le cadre des douleurs induites par un traitement, telles que la polyneuropathie induite par chimiothérapie. Dans les études, la gabapentine semble être mieux tolérée que la prégabaline («number needed to harm»: 25,6 vs 13,9), cf. également [5].
Antidépresseurs	Les antidépresseurs tricycliques («number needed to treat»: 3,6) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la nora-drénaline montrent de bons résultats dans le traitement des douleurs neuropathiques. Particulièrement pour les antidépresseurs tricycliques, il convient de prendre en considération l'effet sur l'intervalle QT.	Si un antidépresseur a été choisi pour le traitement de la douleur, il convient de prendre en compte l'effet indésirable stimulant (par ex. duloxétine) ou sédatif (par ex. amitriptyline) dans le traitement.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens/ paracétamol	De pair avec le métamizole, ils constituent le palier I du schéma par paliers de l'OMS et selon les auteurs, ils continuent à représenter la base du traitement des douleurs cancéreuses, en tenant compte des effets indésirables et contre-indications connus.	
Métamizole	Le métamizole a une puissance analgésique comparable à celle des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Il est sans doute supérieur concernant la neurotoxicité et probablement également concernant les effets indésirables gastro-intestinaux et cardiaques, mais des données probantes font défaut à ce sujet.	L'agranulocytose, souvent discutée, est un effet indésirable rare et potentiellement létaux du traitement par métamizole. En Suisse, le métamizole n'est autorisé qu'en tant que traitement de seconde ligne en cas de fortes douleurs. Selon les auteurs, le métamizole a sa place dans le traitement de la douleur, à condition que l'indication soit strictement posée.

(déjà après 10–15 minutes). La durée d'action est d'env. 4 heures, ce qui est à peu près similaire aux gouttes de morphine.

Fentanyl d'action rapide, pratique et instruction du patient: Les préparations buccales sont souvent emballées de manière très complexe dans des blisters, de sorte qu'il est nécessaire de s'entraîner à l'ouverture du médicament au moyen de placebos (mis à disposition gratuitement par le fabricant). Les comprimés ne doivent en aucun cas être sortis du blister à l'avance, car le fentanyl se dissout avec l'humidité de l'air (la matrice persiste, ce qui est également le cas dans la bouche, et elle peut être recrachée au plus tard après 15 minutes). En cas d'utilisation de fentanyl nasal (en Suisse, peut en principe être fabriqué dans toute officine de pharmacie), il est essentiel d'expliquer au patient l'utilisation correcte du médicament, faute de quoi une mauvaise utilisation du pulvérisateur est fréquente.

Remarque importante: La dose de fentanyl d'action rapide ne doit jamais être calculée; il convient toujours de débuter la titration à la dose la plus faible disponible (tab. 2). En raison de l'absorption rapide du principe actif et du risque de dépendance associé en cas d'administration nasale ou buccale, ces formulations ne devraient pas être utilisées (ou alors uniquement dans des cas exceptionnels) chez les patients ayant encore une longue espérance de vie ou pouvant même encore espérer une guérison. Une consultation ou une concertation collégiale avec des spécialistes compétents est recommandée.

Méthadone

La méthadone et son isomère actif, la lévométhadone, sont des opioïdes de palier III de l'OMS qui sont très efficaces, mais qui se distinguent fondamentalement des autres opioïdes de par leur affinité pour les récepteurs opioïdes, leur spectre d'effets indésirables et leur pharmacologie complexe. La plupart des lignes directrices de médecine palliative stipulent que la méthadone et la lévométhadone devraient uniquement être utilisées par des médecins expérimentés (tab. 2).

Discussion: méthadone en tant que médicament anti-cancer

A l'heure actuelle, l'action antinéoplasique de la méthadone, avant tout en cas d'administration concomitante de chimiothérapies et chez les patients atteints de glioblastome, est tout particulièrement discutée dans les milieux scientifiques grand public. Les sociétés de discipline compétentes déconseillent toutefois son utilisation. D'après les auteurs de cet article, la méthadone ne devrait pas être utilisée en dehors du traitement des

douleurs cancéreuses (ou du traitement de substitution), ne serait-ce que pour des raisons éthiques (nihil nocere), car outre les effets indésirables cardiaques connus, les effets indésirables neuropsychiatriques en particulier sont fréquents en l'absence de douleurs.

Buprénorphine

La buprénorphine est un antagoniste partiel des récepteurs opioïdes. Toutefois, la «dose plafond» autrefois décrite est désormais perçue d'un œil critique et n'est pas pertinente dans la gamme de doses usuelle pour le traitement de la douleur. La buprénorphine est disponible sous forme de dispositif transdermique avec une efficacité atteignant jusqu'à 4 jours (env. 96 heures), sous forme d'ampoules (s.c./i.v.) et sous forme sublinguale (biodisponibilité d'env. 50%). Dans la mesure où elle est éliminée via le tractus gastro-intestinal, elle peut être utilisée en cas d'insuffisance hépatique ou rénale.

Opioïdes du palier III de l'OMS: effets indésirables et signes de surdosage

En plus de la fatigue, la constipation et les nausées font partie des effets indésirables induits par les opioïdes les plus fréquents. Tandis que des nausées temporaires (quelques jours) ne surviennent généralement qu'en cas d'utilisation d'une substance nouvelle pour le patient (l'administration temporaire d'un antiémétique est recommandée), le risque de constipation induite par les opioïdes persiste quant à lui, de sorte que des explications doivent être données aux patients et qu'un laxatif doit être prescrit régulièrement. Parmi les autres effets indésirables induits par les opioïdes fréquents figurent la rétention urinaire, la sécheresse buccale, le prurit et tous les effets anticholinergiques. Les signes de surdosage typiques incluent la bradypnée (respiration profonde et rare), les myoclonies et la torpeur.

Pratique: titration des opioïdes et rotation des opioïdes

Titration des opioïdes

Chez les patients souffrant de fortes douleurs cancéreuses qui n'ont encore jamais reçu d'opioïdes ou chez lesquels il est nécessaire de changer de substance, la dose nécessaire peut être titrée au moyen d'administrations orales à libération immédiate ou d'administrations s.c. ou i.v.

Rotation des opioïdes

La rotation des opioïdes désigne le passage à un autre opioïde. La conversion pour déterminer la nouvelle

Correspondance:
 PD Dr méd. Jan Gärtner
 Palliativzentrum Hildegard
 Sankt Alban Ring 151
 CH-4002 Bâle
 jan.gaertner[at]pzh.ch

dose d'opioïde est effectuée au moyen des équivalents morphine correspondants, car la morphine est considérée comme la substance de référence. Ce faisant, il convient toujours de garder à l'esprit que les tableaux de conversion fournissent des valeurs indicatives empiriques (tab. 1) et qu'une réduction de la dose de 30–50% est recommandée (plus la dose initiale était élevée, plus la réduction de la dose doit être importante).

Exemple: Chez la patiente mentionnée ci-dessus prenant 250 µg/h de fentanyl t.d., les douleurs s'intensifient massivement avec le temps. Vous jugez qu'une rotation des opioïdes est pertinente et retirez le patch. Vous avez désormais la possibilité soit de titrer la dose du nouvel opioïde soit, si cela n'est pas possible, de la déterminer par calcul.

- Titration: Morphine i.v. par ex. par paliers de 5 mg toutes les 5 minutes. Dès que la patiente obtient un

soulagement considérable de la douleur, la dose correspond à peu près à la dose de réserve. Dans notre exemple, la patiente a obtenu un soulagement de la douleur à une dose totale de 15 mg de morphine i.v. A partir de là, la dose journalière peut être calculée: $15 \text{ mg} \times 6$ (réserve = $\frac{1}{6}$ e de la dose journalière) = 90 mg de morphine i.v.

- Calcul: Le fentanyl 250 µg/h correspond à une dose journalière de 200 mg de morphine i.v. En raison de la dose relativement élevée, une réduction de la dose de 50% est recommandée. La dose journalière déterminée par calcul s'élève à 100 mg de morphine i.v.

La patiente souhaite rentrer chez elle et vous souhaitez la faire passer à une administration de morphine par voie orale: la dose journalière de morphine de 90 (100) mg i.v. correspond à 270 (300) mg de morphine par voie orale. En tenant compte d'une réduction de dose d'env. 30%, vous pouvez prescrire à la patiente une dose journalière de 200 mg de morphine par voie orale (par ex. comprimés de morphine à libération prolongée à 100 mg par voie orale toutes les 12 heures). En complément, il convient de prescrire à la patiente une médication de réserve à une dose de 20–30 mg de morphine à libération immédiate, un antiémétique (par ex. halopéridol 3x 0,3 mg par voie orale) et un laxatif.

Remarques complémentaires relatives au traitement par opioïdes

Il convient de garder à l'esprit que toutes les douleurs ne peuvent pas être traitées de façon adéquate par opioïdes. Ainsi, les douleurs neuro-pathiques, par ex., y répondent uniquement de façon insuffisante malgré une escalade de dose. En cas de persistance des douleurs en dépit d'une escalade de dose, l'indication de co-analgésiques devrait toujours être évaluée (tab. 2)

Disclosure statement

Les auteurs n'ont pas déclaré d'obligations financières ou personnelles en lien avec cet article.

Références recommandées

- 1 Best Practices, Recommendations BIGORIO sur l'exacerbation douloureuse, palliative.ch. <https://www.palliative.ch/fr/professionnels/groupes-de-travail-standards/best-practice/>
- 2 S3 Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung. Kapitel 6. Tumorschmerz. S. 58ff. AWMF-Registernummer:128/0010L www.awmf.org/uploads/tx_szeleitlinien/128-0010L_S3_Palliativmedizin_2015-07.pdf
- 3 Gaertner J, Stamer UM, Remi C, Voltz R, Bausewein C, Sabatowski R, et al. Metamizole/dipyrone for the relief of cancer pain: A systematic review and evidence-based recommendations for clinical practice. *Palliat Med.* 2017;31(1):26–34.
- 4 Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol.* 2012;13(2):e58–68.
- 5 Finnerup N. et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review, meta-analysis and updated NeuPSIG recommendations. *Lancet Neurol.* 2015;14(2):162–73.

L'essentiel pour la pratique

- Chez les patients atteints de cancer, les douleurs ne sont pas toujours dues à la maladie ou au traitement. Dès lors, l'anamnèse et l'examen clinique devraient, au cours d'une première étape essentielle, exclure les causes de douleur potentiellement réversibles et identifier les causes (et amplificateurs) non physiques de la douleur («total pain»: corporelle, psychique, sociale et spirituelle). Ces dernières ne répondent pas aux opioïdes.
- Outre l'initiation d'un traitement médicamenteux des douleurs cancéreuses, un soulagement de la douleur peut également être obtenu par le biais d'interventions oncologiques ou de radiothérapie, avant tout lors des stades précoces de la maladie mais également en cas de métastases (par ex. osseuses) périphériques. Les principes fondamentaux du traitement des douleurs cancéreuses comprennent la distinction entre la médication de base et la médication de réserve, ainsi que la sélection adaptée en fonction des besoins de la médication de base et de la médication de réserve. Cette dernière devrait être prise par le patient aussi souvent que nécessaire selon les besoins (dans certaines circonstances, de façon anticipée).
- En cas d'états douloureux prononcés, et avant les rotations d'opioïdes, une titration de l'opioïde peut permettre de déterminer la dose plus rapidement.
- Chez les patients qui ne profitent qu'insuffisamment ou pas du traitement médicamenteux des douleurs cancéreuses, un co-traitement par des services de soins palliatifs spécialisés (par ex. soins palliatifs ambulatoires, soins à domicile, unité de soins palliatifs) devrait rapidement être rendu possible afin que les patients bénéficient de tout le potentiel d'un accompagnement multi-professionnel pour les composantes non physiques de la douleur, ainsi que de l'augmentation rapide du traitement médicamenteux de la douleur.
- Chez les patients qui ont une espérance de vie relativement longue (quelques années), le traitement par opioïdes devrait être mis en place avec prudence compte-tenu des connaissances sur le potentiel de dépendance et de la «crise des opioïdes» actuelle. Une prudence particulière s'impose chez les patients avec des antécédents de dépendance, en cas d'emploi de fentanyl d'action rapide, ainsi qu'en cas d'administration intraveineuse. Ces patients (atteints de douleur) nécessitent souvent un accompagnement étroit et interdisciplinaire (par ex. traitement de la douleur, psycho-oncologie, soins palliatifs).