

Les médicaments de la douleur

par **François Chast**

Chef du service de pharmacie - pharmacologie - toxicologie de l'Hôtel Dieu, Paris
Membre de l'Académie nationale de Pharmacie

Conférence présentée au Comité national d'hygiène et de santé bucco-dentaires (section odontologie de l'AFAS) lors d'une séance consacrée à «La douleur, perception et réponses», le 28 novembre 2003 au Palais de la découverte

L'étape essentielle dans la prise en charge de la douleur chez un patient est l'évaluation de son état douloureux, ce qui passe par l'établissement d'un diagnostic précis et par une analyse clinique permettant d'optimiser le protocole thérapeutique. Par exemple, chez l'adulte, des douleurs liées à une métastase de cancer peuvent compliquer la précision du diagnostic de douleurs rhumatismales d'origine arthrosique. S'il convient d'évaluer la douleur pour adapter chaque fois que nécessaire le traitement antalgique des patients exprimant une douleur, on doit éviter de la minimiser ou de «tester» le malade.

Depuis une vingtaine d'années, l'organisation des traitements de douleurs chroniques est facilitée par l'emploi de l'échelle de l'OMS. Dans ce cadre, quelle que soit la situation, succès ou échec thérapeutique, la réévaluation de la douleur doit être quotidienne, voire pluriquotidienne, afin de pouvoir, au cours de l'hospitalisation ou entre deux consultations médicales, adapter la stratégie thérapeutique aux besoins du patient. L'objectif restant avant tout de préserver ou, mieux, d'améliorer la qualité de vie.

Dans le cas de douleurs aiguës, l'approche diagnostique est évidemment différente mais les traitements restent souvent identiques sauf dans le cas des douleurs post-opératoires. Dans ce cas, les anesthésiques généraux ou locaux jouent un rôle particulier.

En cas de persistance d'une douleur par excès de nociception (douleurs d'origine cancéreuse notamment) et après évaluation convenable de sa prise en charge, il faut considérer d'autres étiologies comme celles d'effets indésirables dus à certains traitements en cancérologie (chimiothérapie), aux douleurs osseuses, aux douleurs neurogènes et aux douleurs incidentes. Ces dernières sont de mieux en mieux connues et donc prises en charge car elles ont été bien définies. En effet, la mise sur le marché, depuis une douzaine d'années, de médicaments de palier III de l'OMS (en particulier la morphine), à libération prolongée, a sans doute masqué l'importance de ces douleurs incidentes. D'autres éléments contribuent à la symptomatologie douloureuse, comme les mucites, rencontrées notamment en hémato-oncologie. Cette dégradation

majeure de la muqueuse oro-pharyngée est fréquente, très douloureuse, et gêne considérablement la qualité de vie en entraînant au bout de quelques jours des désordres nutritionnels très difficiles à équilibrer.

Parmi les traitements palliatifs, qui s'ajoutent aux traitements médicamenteux, figurent les irradiations, la chirurgie, l'exérèse d'une masse tumorale (à l'origine d'un soulagement considérable du patient), les blocs nerveux (réservés aux anesthésistes), et la chimiothérapie. Diminuer par voie chimiothérapeutique une masse tumorale consiste souvent à diminuer la douleur par excès de nociception.

L'échelle de l'OMS a été définie à l'occasion d'une conférence mondiale annuelle de l'OMS du début des années quatre-vingt. Elle est née du constat selon lequel, malgré le développement de nombreuses thérapies anticancéreuses, la douleur, pourtant relativement aisée à traiter avec des médicaments simples et peu coûteux, n'était pas correctement prise en charge. Quinze ans plus tard, à la fin du XX^e siècle, l'échelle de l'OMS était largement utilisée dans le traitement des douleurs liées au cancer. Ont ainsi été promus les paliers successifs susceptibles de mieux adapter le traitement aux besoins des malades ainsi que les fructueuses synergies susceptibles d'être exploitées entre les trois paliers, I, II et III, en particulier les paliers, I, et II ou III : respectivement AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) ou paracétamol et opioïdes faibles ou forts.

Les stratégies thérapeutiques, en termes de confort pour le patient, passent par le choix d'une voie d'administration qui doit être systématiquement en première intention la voie orale de préférence à la voie transdermique. Cette dernière est utilisable avec le Durogesic® (fentanyl) pour les douleurs chroniques sévères, et l'Emla® (mélange d'anesthésiques locaux) pour les douleurs liées aux soins. L'alternative des voies d'administration orales ou transdermiques, confortables pour le malade et faciles d'accès en «auto-administration», sont les voies injectables : la voie sous-cutanée ou la voie veineuse utilisant un cathéter sous-cutané ou un cathéter intravasculaire. On évite toujours la voie intramusculaire, inutilement dou-

loueuse et à risque (en cas de traitement anticoagulant). Les voies centrales, périurales, intrarachidiennes, intracérébro-ventriculaires, en vogue dans les années soixante-dix et quatre-vingt, sont peu à peu abandonnées, et les blocs nerveux ou la chirurgie de la douleur existent toujours mais en faible pourcentage.

La simplicité est toujours préférable à la complexité, notamment pour la bonne observance des traitements. Expliquer à un malade le traitement qui lui est prescrit permet également d'améliorer son observance.

Individualisation des traitements antalgiques

Aucun protocole de traitement de la douleur ne peut être prédéterminé. Le paracétamol est souvent administré en première intention et peut être poursuivi la vie durant, avec beaucoup d'efficacité et quasiment aucun risque. Par ailleurs, lorsque le médecin hésite à utiliser la morphine (chez l'insuffisant rénal par exemple) pour relayer des traitements inefficaces, le paracétamol par voie intraveineuse reste très efficace chez ces patients.

Les bonnes doses, c'est-à-dire les doses efficaces, que ce soit pour le paracétamol ou les opioïdes, doivent être fixées chaque jour. On se donne bien sûr la possibilité de les modifier en fonction de l'évaluation de la douleur et en tenant compte de la nécessité d'administrer des entre-doses (doses de médicament à libération immédiate permettant de mieux «couvrir» le nyctémère) pour «optimiser» le traitement.

Dans le domaine de la douleur comme dans celui de la chimiothérapie, les certitudes des quinze dernières années ont été régulièrement battues en brèche. Il faut savoir remettre en cause régulièrement les connaissances acquises au cours du temps. Ce fut précisément le cas dans le domaine des entre-doses nécessitées par les douleurs incidentes observées au cours d'un geste interventionnel douloureux ou lors de traitements à libération prolongée durable.

Les «mauvais» médicaments dans le traitement de la douleur, comme dans les autres domaines thérapeutiques, existent. Ils sont interdits ; il ne faut pas les utiliser.

De plus, la «tolérance» ou l'accoutumance, situation à l'occasion de laquelle on doit augmenter les posologies, n'est pas synonyme de toxicomanie. Elle correspond à des modifications pharmacocinétiques ou pharmacologiques intervenant chez les patients, à des évolutions de la maladie, de la taille de la tumeur et/ou de l'interaction de cette tumeur avec les éléments du système nerveux central ou périphérique dont la place, dans le domaine de la douleur, est majeure.

Différentes voies sont susceptibles d'être utilisées pour l'administration des traitements antalgiques. Le confort et l'efficacité sont les deux mots clés essentiels : confort avec

les voies orale, transdermique ou transmuqueuse ; efficacité avec les voies injectables, notamment sous-cutanée ou intraveineuse.

Les AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens)

Ces médicaments sont représentés par les inhibiteurs de COX-1, de COX-2, voire de COX-3. Les inhibiteurs de COX-1 sont les plus anciens, par exemple, l'aspirine, le diclofénac, le naproxène, etc. Les inhibiteurs de COX-2 disponibles sont le célécoxib et le rofécoxib. Tout récemment, le paracétamol a été décrit comme ayant des propriétés inhibitrices de COX-3, une isoforme de COX-2. Cette découverte redonne de l'intérêt au paracétamol et à l'étude de son mode d'action. Grâce à son innocuité, il s'avère utile, voire indispensable, du début de la maladie cancéreuse aux derniers jours du traitement antalgique.

Les AINS, administrés par voie orale ou injectable, sont efficaces pour le traitement des douleurs faibles à modérées, additifs ou synergiques des opioïdes. Leur réglementation est simple. À ce jour, aucun inconvénient majeur du paracétamol n'a été retenu, même si on considère qu'un malade sur 250 000 environ peut faire une allergie. La seule toxicité, hépatique, du paracétamol n'est significative que lors d'une prise massive chez un individu ayant une forte imprégnation alcoolique. Les inconvénients des AINS sont, en revanche, plus importants : majoration de l'insuffisance rénale, risque digestif (ulcères gastro-duodénaux), risque hémorragique, etc.

Les opioïdes

En cancérologie, les antagonistes ou les agonistes partiels des récepteurs μ doivent être évités, du fait de leur effet plafond (plafonnement rapide de l'effet thérapeutique même en cas d'augmentation substantielle de la posologie). En revanche, les agonistes des récepteurs μ , comme la morphine ou la codéine, sont très utiles. La palette thérapeutique s'est élargie récemment avec l'hydromorphone LP, l'oxycodone LP et la méthadone (pas encore reconnue dans cette indication en France).

La structure des dérivés opioïdes peut avoir son importance dans l'explication des effets pharmacodynamiques. C'est la fonction phénol en position 3 sur le noyau de la morphine qui est le site de liaison avec le récepteur μ , propriété partagée avec la tyrosine, acide aminé terminal de la mét-enképhaline et de la leu-enképhaline, opioïdes endogènes découverts au milieu des années soixante-dix. C'est à partir de cette liaison tyrosine-récepteur, commune à la morphine et à d'autres médicaments opioïdes que ceux-ci agissent sur le récep-

teur μ . D'autres structures chimiques sont susceptibles d'être retrouvées : le fentanyl avec une fonction pipérazine, la méthadone avec une fonction diphénylméthane. Celle-ci est un agoniste des récepteurs μ et un antagoniste du récepteur du NMDA pouvant jouer un rôle important dans les douleurs d'origine neurogène.

Les posologies et la pharmacocinétique des opioïdes dépendent de la situation clinique et des insuffisances fonctionnelles éventuelles des malades auxquels on s'adresse. Trois composés jouent un rôle important dans le métabolisme de la morphine. Il s'agit de la morphine 6-glycurono-conjuguée (10 %), qui est un agoniste majeur des récepteurs μ , la morphine 3-glycurono conjuguée (50 à 60 %), qui est un antagoniste partiel de ces récepteurs, et la normorphine (5 à 10 %) qui est probablement responsable des accidents neurologiques observés avec la morphine en cas de surdosage (troubles cognitifs, myoclonies, etc.). Deux facteurs de risque sont importants à souligner chez les personnes âgées : la déshydratation et l'insuffisance rénale, qui peuvent conduire à une véritable intoxication par la morphine, réversible par la naloxone. Il faut donc en primo-intention, chez ces personnes, utiliser la morphine avec précaution, et à des doses faibles au début du traitement, avec la possibilité de les augmenter chaque fois que c'est nécessaire.

La bonne dose est celle qui est active avec un minimum d'effets indésirables. On peut être efficace avec 5 mg par jour chez un sujet âgé, souvent insuffisant rénal. On peut ne pas être toxique lors de l'administration de 2 g par jour, voire plus, chez un sujet présentant un fort stimulus nociceptif. Les voies d'administration sont toutes utilisables dès lors qu'elles concilient efficacité et confort. On utilise volontiers des opioïdes à libération prolongée en combinaison avec d'autres opioïdes à libération immédiate.

Les adjuvants d'antalgie

Ils peuvent être utilisés dans de nombreux cas avec profit. La palette thérapeutique est très large : les corticostéroïdes sont utiles dans certains phénomènes inflammatoires, les compressions médullaires ; les anticonvulsivants (en particulier la gabapentine) ou certains antidépresseurs (tricycliques ou non) sont préconisés lors des douleurs neurogènes, ou les anesthésiques locaux.

D'autres adjuvants peuvent avoir leur place : les neuroleptiques (lévomépromazine), les antihistaminiques (anti-H1, anti-H2, hydroxyzine), les médicaments anti-

ostéoclastiques (biphosphonates, calcitonine). Quant aux médicaments radiopharmaceutiques utilisant le strontium (^{89}Sr) ou le samarium (^{153}Sm), ils ont l'inconvénient de présenter une certaine toxicité, notamment hématologique, hépatique, souvent difficile à gérer chez des patients en fin de vie.

Les méthodes non pharmacologiques

Les méthodes physiques comme les irradiations, l'électrostimulation, la cryo- ou la thérapie, l'exercice physique et la kinésithérapie sont souvent très efficaces et peu coûteuses. La neurochirurgie est relativement abandonnée, mais il existe des situations dans lesquelles les rhizotomies (section de terminaisons nerveuses) ou myélotomies peuvent être préconisées. L'approche psychologique : relaxation, distraction et surtout information du malade, sont des éléments forts de la prise en charge de la douleur.

Cependant, la douleur cancéreuse reste encore un problème important. Les professionnels de santé, parfois mal formés, ne savent pas toujours bien évaluer la douleur. Ils ont trop souvent peur des stupéfiants, de leurs effets indésirables et de la tolérance. Les patients eux-mêmes et leurs familles ont peur de la morphine. Elle a une connotation péjorative, synonyme d'aggravation voire de mort, de «mauvais» malade et de toxicomanie. Le système de santé français ne répond pas non plus convenablement aux attentes des malades, notamment en cancérologie où la priorité ne semble pas suffisamment porter ces questions de qualité de vie. La réglementation reste lourde et certains médicaments ne sont pas disponibles.

La recherche fondamentale a apporté peu de réponses à la pratique clinique. Force est de reconnaître que les médicaments anciens sont toujours efficaces. Les avancées neurobiologiques ne permettent pas encore d'avoir des médicaments de palier III dénués des effets secondaires des opioïdes. Des difficultés pratiques restent liées aux carences de l'enseignement, à la formation initiale et permanente des personnels de santé, aux attitudes thérapeutiques du corps médical et à la mentalité des patients et des familles.

François Chast

Service de pharmacie-pharmacologie-toxicologie - Hôtel-Dieu - 1 place du Parvis Notre-Dame - 75004 Paris