

PLACE DES CO-ANALGESIQUES DANS LE TRAITEMENT DES DOULEURS CANCEREUSES

PLACE OF CO-ANALGESICS IN THE TREATMENT OF CANCER PAIN

N. BAHLOUL^{1,2,*} ; M. AYADI^{1,2} ; I. BEN SALAH^{1,2} ; R. KHEMAKHEM^{1,2} ; I. YANGUI^{1,2} ET S. KAMMOUN^{1,2}

1: Service de pneumo-allergologie, CHU Hédi Chaker de Sfax, Tunisie

2: Faculté de médecine de Sfax, Université de Sfax, Tunisie

* E-mail of the corresponding author : bahloulnajla@yahoo.fr

Résumé

La douleur cancéreuse est un problème majeur de santé publique. Plus de 85% de personnes atteintes de cancers présentent des douleurs modérées à sévères dans 50% des cas et de sévères à très sévères dans 30% des cas. Une approche multidisciplinaire permet de soulager ces douleurs chez 85 à 95% des patients. En cancérologie, l'utilisation des co-analgésiques permet d'améliorer l'analgésie induite par les opioïdes dans des douleurs qui n'en répondent que partiellement ou pour permettre de réduire les doses d'opioïdes responsables d'effets indésirables. Au cours des trois dernières décennies, le nombre et les utilisations des co-analgésiques ont considérablement augmenté, et plusieurs sont maintenant indiqués comme traitement de première intention pour certains types de douleur.

Les objectifs de cette mise au point sont d'identifier les indications des co-analgésiques dans le traitement de la douleur cancéreuse et de choisir le co-analgésique approprié en fonction du type de la douleur.

Mots - Clés : Co-analgésiques ; Douleur ; Cancer

Abstract

Cancer pain is a major public health problem. More than 85% of people affected by cancer will suffer from moderate to severe pain in 50% of cases, and severe to intolerable pain in 30% of cases. A multidisciplinary approach can effectively relieve this burden in 85 to 95% of patients by combining pharmacological measures and various other modalities. In oncology, the use of adjuvant or co-analgesic drugs is proposed to improve opioid-induced analgesia in pain that only partially responds to opioid administration which is otherwise responsible of side effects. Over the past three decades the number, diversity and use of these co-analgesics have increased dramatically, and several are now indicated as first line therapy for certain type of pain. The objectives of this update are to identify the indications of co-analgesics in the treatment of cancer pain, and to select the appropriate co-analgesic based on the type of pain.

Key-Words: Coanalgesics; Pain; Cancer

ملخص

تمثل الآلام الناتجة عن السرطان مشكلة صحية كبيرة حيث يعاني أكثر من 85% من الأشخاص المصابين بالسرطان من آلام معتدلة إلى شديدة في 50% من الحالات، وشديدة إلى شديدة جدا في 30% من الحالات. يمكن تخفيف هذا الألم بشكل فعال لدى 85 إلى 95% من المرضى من خلال الجمع بين التدابير الدوائية ومختلف الطرق العلاجية الأخرى. في علم الأورام، يُقترح استخدام الأدوية المسكنة المساعدة لتحسين تسكين الألم الذي يستجيب جزئياً للمواد الأفيونية، أو لتقليل جرعات المواد الأفيونية المسؤولة عن المزيد من التأثيرات الجانبية. على مدى العقود الثلاثة الماضية، زاد عدد هذه المسكنات المشتركة وتنوعها واستخداماتها بشكل ملحوظ، ويُشار إلى العديد منها الآن كعلاج من الخط الأول لأنواع معينة من الألم. تتمثل أهداف هذا التطوير في تحديد دواعي استخدام المسكنات المساعدة في علاج آلام السرطان واختيار المسكنات المساعدة المناسبة حسب نوع الألم.

الكلمات المفتاحية: الأدوية المسكنة المساعدة ; الألم ;مرض السرطان

1- INTRODUCTION

La douleur due au cancer est un problème majeur de santé publique. Une prise en charge pluridisciplinaire associant des mesures pharmacologiques et non pharmacologiques permet de soulager ces douleurs chez 85 à 95% des patients cancéreux [1]. La notion de médicaments adjuvants ou co-analgésiques émerge réellement lors de la réunion de l'OMS en 1984 sur la prise en charge de la douleur du cancer [1]. En cancérologie, l'utilisation des médicaments adjuvants est proposée pour améliorer l'analgésie induite par les opioïdes dans des douleurs qui ne « répondent » que partiellement aux opioïdes, ou bien pour permettre de réduire les doses d'opioïdes. Au cours des trois dernières décennies, le nombre, la diversité et les utilisations de ces médicaments adjuvants ont considérablement augmenté, et plusieurs sont maintenant indiqués comme traitement de première intention pour certains types de douleur [2].

2- TYPES DE DOULEUR CANCÉREUSE

Il existe 4 types de douleurs [3]. Les douleurs nociceptives ou par excès de nociception et les douleurs inflammatoires sont des douleurs dues à une stimulation persistante et excessive des récepteurs périphériques de la douleur : les nocicepteurs. La douleur neuropathique est une douleur liée à une lésion ou une maladie affectant le système somato-sensoriel. La douleur dysfonctionnelle est une douleur liée à un dysfonctionnement des systèmes de contrôle de la douleur sans lésion identifiée.

Les médicaments utilisés pour les douleurs osseuses et les douleurs de l'occlusion intestinale ne sont pas traités dans cette mise au point.

3- DEFINITION D'UN CO-ANALGESIQUE

Les co-analgésiques ou les antalgiques adjuvants sont des médicaments qui sont prescrits principalement pour d'autres indications que la douleur mais qui ont des propriétés antalgiques accessoires pouvant être efficaces sur différents types de douleurs pour les uns alors qu'ils sont plus spécifiques d'un type de douleur pour d'autres [4]. Il n'y a pas de données publiées qui précisent le moment de l'introduction d'un co-analgésique, et cela reste une question de jugement clinique. Certains experts estiment qu'en règle générale, Un co-analgésique ne devrait être envisagé

co-analgésique ne devrait être envisagé qu'après plusieurs essais d'optimisation des doses d'opioïdes qui restent individuelles. Cette approche garantit que le second médicament est nécessaire, réduit le risque de toxicité additive en éliminant le besoin de titrer les deux médicaments simultanément, et limite la confusion dans la détermination de la source d'un effet indésirable du médicament, le cas échéant [5]. Ce pendant, d'autres experts pensent que l'utilisation précoce de co-analgésiques, généralement en association avec une titration prudente des opioïdes, peut conduire à de meilleurs résultats. Cela peut être particulièrement le cas avec la douleur neuropathique chez un patient sans cancer actif.

4. UTILISATION DES CO-ANALGESIQUES DANS LE TRAITEMENT DES DOULEURS CANCEREUSES

4.1. Les glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes agissent par une inhibition de la synthèse des prostaglandines à l'origine de l'inflammation, une réduction de la perméabilité capillaire à l'origine de l'œdème des tissus et un effet stabilisant de membrane à l'origine d'une diminution de l'excitabilité neuronale [6]. Les indications des glucocorticoïdes sont très larges en cancérologie. Pour les douleurs cancéreuses, les indications de la corticothérapie n'est pas basée sur des preuves en raison des limites de la littérature existante mais ils sont bénéfiques pour différents types de douleur principalement les douleurs neuropathiques, viscérales et osseuses. Une revue systématique de la littérature réalisée en 2015 et incluant six essais randomisés a montré la supériorité des glucocorticoïdes par rapport au placebo ou au traitement antalgique standard pendant une semaine [7]. Cette revue n'a pas pu se prononcer sur le type de l'antalgique, sa voie d'administration, sa dose ainsi que le cancer primitif [7]. Le schéma thérapeutique est basé sur l'expérience clinique avec la dose efficace la plus faible [7]. La molécule la plus préférée sans qu'elle soit plus sûre ou plus efficace est la dexaméthasone en raison de son effet minéralocorticoïde faibles, de sa longue demi-vie et de sa plus grande puissance. La prednisone et la méthylprednisolone sont des alternatives acceptables [8].

4.2. Les anticonvulsivants

Les effets analgésiques sont mieux caractérisés pour la gabapentine et la prégabaline, deux médicaments actuellement considérés comme

l'approche de première intention chez les patients sans dépression concomitante présentant une douleur cancéreuse neuropathique non liée à la chimiothérapie et réfractaire aux analgésiques opioïdes [9].

Les pics plasmatiques de la gabapentine sont atteints en 2 à 3 heures après une prise par voie orale. L'absorption intestinale est active, saturable et dose dépendante. La demi-vie est indépendante de la dose. La gabapentine ne se lie pas aux protéines plasmatiques et elle traverse facilement la barrière hématoencéphalique.

Quant à la prégabaline, sa pharmacocinétique est proche de celle de la gabapentine. Son pic plasmatique est atteint en une heure. Sa biodisponibilité indépendante de la dose est d'environ 90 %. Sa demi-vie est de 5 à 7 heures en moyenne [10].

La tolérance est en général bonne et les principaux effets secondaires sont l'altération des facultés mentales et la somnolence. L'œdème et la prise de poids sont moins fréquents.

Trois essais randomisés contrôlés portant sur des patients atteints de douleur neuropathique liée au cancer et traités par opioïde ont montré que la gabapentine et la prégabaline étaient significativement meilleures que le placebo pour améliorer la douleur [11].

D'autres anticonvulsivants, tels que la carbamazépine, l'oxcarbazépine, le valproate, le topiramate ou le lacosamide, peuvent être efficaces chez certains patients, mais ils sont tous associés à des effets indésirables et des taux d'efficacité plus faibles que les gabapentinoïdes [12]. Ainsi, ils ne devraient être essayés que chez des patients intolérants ou souffrants de douleurs insensibles aux gabapentinoïdes et à d'autres analgésiques adjuvants, tels que les antidépresseurs [13].

4.3. Les antidépresseurs

Chez les patients souffrant de douleurs cancéreuses peu sensibles aux opioïdes et qui ont une humeur dépressive, un essai précoce d'un antidépresseur peut être proposé [2]. Il peut s'agir d'un inhibiteur de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSN) tel que la duloxétine, ou un antidépresseur tricyclique tel que la désipramine [2].

Le mécanisme de l'effet analgésique des antidépresseurs est lié à la disponibilité accrue des monoamines au niveau des synapses dans les voies neuronales qui font partie du système de modulation de la douleur descendante. L'inhibition de la réabsorption de la noradrénaline semble être

le mode d'action le plus important, mais les effets sérotoninergiques et dopaminergiques peuvent également jouer un rôle dans l'analgésie [14].

La comorbidité douleur (chronique) / dépression est relativement fréquente (30 à 54% des patients cancéreux). Les manifestations de la dépression peuvent être retrouvées chez des sujets aliqués tels que l'insomnie, la tristesse, la perte d'intérêt, la fatigabilité et l'inattention [15]. Un sujet déprimé et présentant des douleurs chroniques pourra bénéficier de cette double action.

Chez les patients cancéreux, les antidépresseurs analgésiques de première intention doivent être soit un composé tricyclique amine secondaire (habituellement la désipramine) ou un IRSN (habituellement la duloxétine), et la décision entre ces médicaments est généralement basée sur une évaluation au cas par cas des risques et des coûts. La dose initiale des antidépresseurs analgésiques doit être faible puis elle sera augmentée progressivement en une semaine en général en l'absence de soulagement satisfaisant ou d'effets secondaires [16]. Il est toujours préférable de faire une dégression de ces médicaments avant l'arrêt. Les IRSN et les ISRS peuvent être associés à un syndrome de sevrage [17].

4.4. Agonistes alpha-2 adrénergiques

L'utilisation des agonistes alpha-2-adrénergiques tels que la clonidine et la tizanidine en tant qu'analgésiques est appuyée par des études tant animales qu'humaines.

La clonidine administrée par voie spinale a des propriétés analgésiques chez les patients souffrant de douleur cancéreuse et est plus efficace contre les douleurs neuropathiques que nociceptives [18].

La tizanidine est un relaxant musculaire agissant principalement au niveau de la moelle épinière. Elle inhibe la libération des acides aminés excitateurs qui sont des stimulants des récepteurs de la N-méthyl-D-aspartate. La conséquence est une inhibition de la transmission du signal au niveau inter-neuronal rachidien et une réduction du tonus musculaire. La tizanidine exerce également un effet antalgique central modéré [19].

Les agonistes alpha-2 produisent une somnolence et une sécheresse de la bouche et peuvent provoquer une hypotension, qui est généralement orthostatique. Ces effets secondaires associés à une efficacité analgésique moyenne limitent leurs utilisations dans les douleurs cancéreuses [19].

4.5. Les antagonistes des canaux sodiques

Les antagonistes des canaux sodiques pouvant être utilisés dans les douleurs neuropathiques comprennent certains anti-arythmiques, tels que la mexilétine ou la tocainide et la lidocaïne. Une perfusion intraveineuse de lidocaïne, généralement 2 à 4 mg / kg pendant 20 à 30 minutes sous surveillance médicale, peut être extrêmement utile dans le traitement de la douleur neuropathique sévère, entraînant un soulagement rapide de la douleur. Les effets secondaires habituels sont les vertiges, les nausées et la fatigue [20].

4.6. Kétamine et autres antagonistes des récepteurs NMDA

La kétamine possède des propriétés analgésiques [21]. À des doses sub-anesthésiques, elle peut être efficace en perfusion brève pour le traitement de la douleur réfractaire sévère [22] ou en perfusion prolongée ou par voie orale dans le cas de douleurs réfractaires associées à une maladie avancée [23]. Une revue Cochrane de 2017 de trois de ces essais a conclu que les preuves étaient insuffisantes pour évaluer les avantages et les inconvénients de la kétamine en tant qu'adjuvant aux opioïdes pour le soulagement des douleurs cancéreuses réfractaires [24].

Néanmoins, la kétamine continue d'être utilisée pour traiter les douleurs neuropathiques réfractaires en fin de vie, principalement en raison d'une expérience anecdotique favorable [22]. En raison de ses effets secondaires psychotomimétiques et le délire, l'utilisation doit être de courte durée [25].

D'autres antagonistes des récepteurs NMDA, tels que la mémantine, l'amantadine et le dextrométhorphan, ont été étudiés dans les douleurs neuropathiques, avec des résultats mitigés. Ils sont rarement indiqués dans la douleur neuropathique liée au cancer qui n'a pas répondu aux autres agents [26].

4.7. Inhibiteurs et agonistes des récepteurs GABA

Le clonazépam est une benzodiazépine. L'efficacité analgésique est réduite mais en raison de ses effets anxiolytiques, elle peut être envisagée chez le patient présentant une douleur neuropathique réfractaire associée à une anxiété [27].

Le baclofène, un agoniste sélectif du GABA, a été utilisé de manière anecdotique pour des douleurs neuropathiques d'autres types, y compris des douleurs cancéreuses [28]. Une dose initiale de 5 mg deux fois/jour peut être progressivement

augmentée à des doses pouvant dépasser 200 mg par jour chez certains patients.

4.8. Les traitements topiques

Le niveau de preuve sur l'utilisation de la lidocaïne topique est cependant faible. Une revue systématique réalisée en 2014 a conclu que les résultats d'études individuelles et l'expérience clinique suggèrent qu'elle peut être efficace chez certains patients ayant des douleurs neuropathiques [29].

Un mélange commercial de prilocaïne et de lidocaïne, connu sous le nom de EMLA est capable de pénétrer la peau et de produire une anesthésie cutanée locale [30]. Ce produit prévient la douleur liée aux soins. Chez les patients cancéreux ayant une douleur périphérique, l'application d'une couche mince sous un pansement occlusif a été utilisée en complément d'un traitement antalgique de fond.

L'application topique d'une crème de capsaïcine à 0,075% ou d'un timbre transdermique à faible dose a produit des effets analgésiques faibles à modérés dans des essais contrôlés portant sur divers types de douleurs neuropathiques et articulaires ; peu de ces essais incluaient des patients souffrant de douleurs neuropathiques liées au cancer [31, 32]. Une application trois à quatre fois par jour pendant au moins une semaine est nécessaire pour déterminer le bénéfice.

Les injections de toxine botulinique de type A ont été principalement utilisées pour le traitement des douleurs réfractaires dans les névralgies et les névralgies trigéminales ou post-herpétiques. De nouvelles preuves suggèrent que la toxine botulinique pourrait également être efficace contre d'autres types de douleurs chroniques réfractaires [33], contre la contracture cervicale après radiochirurgie dans le cancer de la tête et du cou [34], pour un syndrome de Raynaud paranéoplasique chez un patient traité pour un cancer du poumon [35] et la douleur focale persistante dans le site de la radiothérapie ou de la chirurgie [36].

5. CONCLUSION

La douleur due au cancer est un problème majeur de santé publique. Une approche multidisciplinaire permet de soulager ces douleurs chez 85 à 95% des patients. En cancérologie, l'utilisation des co-analgésiques est proposée pour améliorer l'analgésie induite par les opioïdes ou pour permettre de réduire les doses d'opioïdes.

REFERENCES

- [1] Organisation mondiale de la santé (1987). Traitement de la douleur cancéreuse. OMS, disponible au lien URL <https://iris.who.int/handle/10665/41712>.
- [2] Portenoy RK. Adjuvant analgesics in pain management. In: Textbook of Palliative Medicine, 4th, Hanks G, Cherny NI, Christakis N, Fallon M, Kaasa S, Portenoy RK (Eds). Oxford University Press. 2010: 361.
- [3] Clifford J. Woolf. Pain: Moving from Symptom Control toward Mechanism-Specific Pharmacologic Management. *Ann Intern Med*. 2004;140:441-451.
- [4] Frederic Libert, F. Adam, A. Eschalier, L. Brasseur. Les médicaments adjuvants (ou co-analgésiques). *Douleur et Analgésie* 2006; 19(4): 91-97
- [5] Kane CM, Mulvey MR, Wright S, et al. Opioids combined with antidepressants or antiepileptic drugs for cancer pain: Systematic review and meta-analysis. *Palliat Med* 2018; 32:276
- [6] Devor M, Govrin-Lippmann R, Raber P. Corticosteroid-suppresses ectopic neural discharge originating in experimental neuromas. *Pain* 1985; 22: 127-137.
- [7] Haywood A, Good P, Khan S, et al. Corticosteroids for the management of cancer-related pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; :CD010756.
- [8] Liu D, Ahmet A, Ward L, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013 ; 9:30.
- [9] Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007; 132:237
- [10] Gajraj NM. Pregabalin: its pharmacology and use in pain management. *Anesth Analg* 2007;105:1805-1815.
- [11] Mishra S, Bhatnagar S, Goyal GN, et al. A comparative efficacy of amitriptyline, gabapentin, and pregabalin in neuropathic cancer pain: a prospective randomized double-blind placebo-controlled study. *Am J Hosp Palliat Care* 2012; 29:177.
- [12] Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Kalso EA. Carbamazepine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; :CD005451.
- [13] Hepner S, Claxton R. Anti-epileptic drugs for pain. *J Palliat Med* 2013; 16:799.
- [14] Woolf CJ, American College of Physicians, American Physiological Society. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med* 2004; 140:441.
- [15] Banks SM, Kerns RD. Explaining high rates of depression in chronic pain : Diathesis-stress framework. *Psychol Bull* 1996;119: 95-110.
- [16] Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, et al. Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2003; 60:1284.
- [17] Wilson E, Lader M. A review of the management of antidepressant discontinuation symptoms. *Ther Adv Psychopharmacol* 2015; 5:357
- [18] Eisenach JC, DuPen S, Dubois M, et al. Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain. The Epidural Clonidine Study Group. *Pain* 1995; 61:391
- [19] Malanga GA, Gwynn MW, Smith R, Miller D. Tizanidine is effective in the treatment of myofascial pain syndrome. *Pain Physician* 2002; 5:422
- [20] Buchanan DD, J MacIvor F. A role for intravenous lidocaine in severe cancer-related neuropathic pain at the end-of-life. *Support Care Cancer* 2010; 18:899
- [21] Ben-Ari A, Lewis MC, Davidson E. Chronic administration of ketamine for analgesia. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2007; 21:7
- [22] Jackson K, Ashby M, Howell D, et al. The effectiveness and adverse effects profile of "burst" ketamine in refractory cancer pain: The VCOG PM 1-00 study. *J Palliat Care* 2010; 26:176
- [23] Prommer EE. Ketamine for pain: an update of uses in palliative care. *J Palliat Med* 2012; 15:474
- [24] Bell RF, Eccleston C, Kalso EA. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 6:CD003351
- [25] Quibell R, Fallon M, Mihalyo M, et al. Ketamine. *J Pain Symptom Manage* 2015; 50:268.
- [26] Chizh BA, Headley PM. NMDA antagonists and neuropathic pain--multiple drug targets and multiple uses. *Curr Pharm Des* 2005; 11:2977
- [27] Hugel H, Ellershaw JE, Dickman A. Clonazepam as an adjuvant analgesic in patients with cancer-related neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2003; 26:1073.
- [28] Yomiya K, Matsuo N, Tomiyasu S, et al. Baclofen as an adjuvant analgesic for cancer pain. *Am J Hosp Palliat Care* 2009; 26:112
- [29] Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, Quinlan J. Topical lidocaine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; :CD010958
- [30] Stow PJ, Glynn CJ, Minor B. EMLA cream in the treatment of post-herpetic neuralgia. Efficacy and pharmacokinetic profile. *Pain* 1989; 39:301
- [31] Haanpää M, Cruccu G, Nurmikko TJ, et al. Capsaicin 8% patch versus oral pregabalin in patients with peripheral neuropathic pain. *Eur J Pain* 2016; 20:316
- [32] Sommer C, Cruccu G. Topical Treatment of Peripheral Neuropathic Pain: Applying the Evidence. *J Pain Symptom Manage* 2017; 53:614
- [33] Sandrini G, De Icco R, Tassorelli C, et al. Botulinum neurotoxin type A for the treatment of pain: not just in migraine and trigeminal neuralgia. *J Headache Pain* 2017; 18:38
- [34] Bach CA, Wagner I, Lachiver X, et al. Botulinum toxin in the treatment of post-radiosurgical neck contracture in head and neck cancer: a novel approach. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2012; 129:6
- [35] Wang L, Lei QS, Liu YY, et al. A case report of the beneficial effects of botulinum toxin type A on Raynaud phenomenon in a patient with lung cancer. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95:5092
- [36] Rostami R, Mittal SO, Radmand R, Jabbari B. Incobotulinum Toxin-A Improves Post-Surgical and Post-Radiation Pain in Cancer Patients. *Toxins (Basel)* 2016; 8