

PLACE DES CORTICOÏDES DANS LA PRISE EN CHARGE DES DOULEURS CANCEREUSES

CORTICOSTEROIDS IN THE TREATMENT OF CANCER PAIN

N. BAHLOUL^{1,2,*}; S. MSAAD^{1,2}; R. GARGOURI^{1,2}; N. KALLEL^{1,2}; W. FKI^{1,2} ET S. KAMMOUN^{1,2}

1 : Service de pneumologie ,CHU Hédi Chaker, Sfax - Tunisie

2 : Faculté de Médecine de Sfax, Université de Sfax - Tunisie

*e-mail de l'auteur correspondant : bahlounajla@yahoo.fr

Résumé

Les glucocorticoïdes peuvent être bénéfiques pour divers types de douleur, y compris les douleurs neuropathiques et osseuses, la douleur de l'occlusion intestinale, la douleur causée par un lymphœdème et les maux de tête causés par une hypertension intracrânienne. Cependant, les recommandations spécifiques pour l'utilisation de glucocorticoïdes dans le traitement de la douleur cancéreuse ne sont pas basées sur des preuves en raison des limites de la littérature existante. Plusieurs essais randomisés ont été menés pour évaluer les propriétés analgésiques des glucocorticoïdes chez les patients cancéreux. La dexaméthasone est habituellement préférée pour la prise en charge de la douleur cancéreuse, vraisemblablement en raison de sa longue demi-vie et de son effet minéralo-corticoïde relativement minime. Le schéma thérapeutique est basé sur l'expérience clinique mais non fondé sur des preuves.

Mots clés : Co-analgésiques ; Corticoïdes ; Douleur ; Cancer.

Abstract

Glucocorticoids may be beneficial for various types of pain, including neuropathic and bone pain, bowel obstruction pain, lymphedema pain, and headache caused by intracranial hypertension. However, specific recommendations for the use of glucocorticoids in the treatment of cancer pain are not based on evidence because of the limitations of the existing literature. Several randomized trials have been conducted to evaluate the analgesic properties of glucocorticoids in cancer patients. Dexamethasone is preferred for the management of cancer pain, presumably because of its long half-life and relatively minimal mineralocorticoid effect. The treatment is based on clinical experience and is not evidence-based.

Key words: Coanalgesics; Corticoids; Pain; Cancer.

ملخص

قد يكون العلاج القشري مفيداً لأنواع مختلفة من الألم، بما في ذلك ألم الأعصاب والعظام وآلام انسداد الأمعاء والألم الناجم عن الوذمة اللمفاوية والصداع الناجم عن ارتفاع الضغط داخل الجمجمة. لا يستند استخدام العلاج القشري في علاج آلام السرطان على الأدلة بسبب قيود الأدبيات الموجودة. وقد أجريت عدة تجارب عشوائية لتقييم الخصال المسكنة للعلاج القشري في آلام مرضى السرطان. عادة ما يكون الديكساميثازون مفضلاً في علاج آلام السرطان. يعتمد نظام العلاج على الخبرة السريرية ولا يعتمد على الأدلة.

الكلمات المفتاحية: العلاج القشري ; الألم ; مرض السرطان.

I. INTRODUCTION

La douleur cancéreuse est un problème majeur de santé publique. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime à 15 millions le nombre de personnes touchées par le cancer d'ici 2020 [1]. Plus de 85% d'entre elles présenteront des douleurs, qualifiées de modérées à sévères dans 50% des cas et de sévères à intolérables dans 30% des cas [2]. Ces douleurs cancéreuses peuvent être d'origines multiples [3]. Une approche multidisciplinaire permet de soulager efficacement ces douleurs chez 85 à 95% des patients en associant des mesures pharmacologiques et diverses autres modalités thérapeutiques [4]. Les co-analgésiques ou les antalgiques adjuvants (parfois appelés co-analgiques) sont des médicaments habituellement utilisés à d'autres fins que la douleur, mais qui possèdent aussi des propriétés analgésiques qui pour certains, ils sont efficaces sur différents types de douleurs, alors que pour d'autres le bénéfice antalgique est plus spécifique d'un type de douleur, qu'elle soit neuropathique, osseuse ou musculo-squelettique [5]. Les corticostéroïdes sont parfois considérés comme des analgésiques adjuvants [6] et sont fréquemment utilisés en soins palliatifs dans les douleurs d'origine cancéreuse [7]. L'effet bénéfique des glucocorticoïdes impliquerait une inhibition de la production de prostaglandines, une réduction de l'inflammation, une diminution de la perméabilité capillaire, voire une diminution de l'excitabilité neuronale via un effet stabilisant de membrane [8]. Cet article a pour but de faire une mise au point sur la place des corticoïdes dans la prise en charge des douleurs cancéreuses.

II. METHODOLOGIE DE RECHERCHE

Les recherches ont été effectuées entre le 23 Juin 2018 et le 23 Juillet 2018. Elles ont porté sur les bases de données Pubmed, MEDLINE et COCHRANE. Seuls les articles rédigés en anglais et en français ont été inclus dans l'étude. Les termes de recherche utilisés ont été : « Coanalgesics » soit co-analgésiques, « corticoids » soit corticoïdes, « pain » soit douleur, « cancer » ou cancer. Afin d'être le plus exhaustif possible, ces termes ont été recherché dans tous les champs. Les titres des articles ont été lus afin de réaliser une première sélection. Les doublons ont ensuite été éliminés. Ont été inclus des essais thérapeutiques de préférence randomisés et contrôlés et des revues de la littérature. Les études publiées uniquement sous forme d'abstract n'ont pas été incluses.

Les études devaient avoir un objectif principal clairement défini et précis.

III. RÉSULTATS

Après recherche bibliographique, 5 études ont été incluses dont trois essais contrôlés randomisés [9, 10, 11] et deux revue systématiques de la littérature [12, 13].

Les glucocorticoïdes peuvent être bénéfiques pour divers types de douleur, y compris les douleurs neuropathiques et osseuses, la douleur de l'occlusion intestinale, la douleur causée par un lymphœdème et les maux de tête causés par une hypertension intra-cranienne. Cependant, les recommandations spécifiques pour l'utilisation de glucocorticoïdes dans le traitement de la douleur cancéreuse ne sont pas basées sur des preuves en raison des limites de la littérature existante. Plusieurs essais randomisés ont été menés pour évaluer les propriétés analgésiques des glucocorticoïdes chez les patients cancéreux.

Une étude multicentrique en double aveugle contrôlée contre placebo a été menée auprès de 403 patients atteints de cancer au stade terminal [9]. L'utilisation de la méthyl-prednisolone (Solumédrol®: 125 mg/j) a été corrélée avec une meilleure qualité de vie par rapport à l'utilisation d'un placebo au bout de 8 semaines ($p < 0,05$) (Figure n°1) [9].

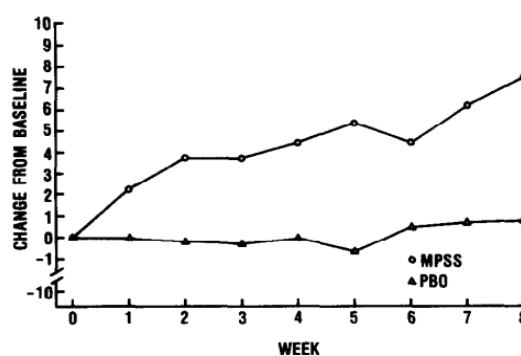


Figure n°1: Effet de la méthyl-prednisolone sur la qualité de vie [9].

En 2013, une équipe américaine a mené une étude prospective, randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo comparant l'effet de la dexaméthasone (4 mg) ou du placebo par voie orale deux fois par jour pendant 14 jours sur la fatigue liée au cancer [10]. Ont été inclus les patients atteints d'un cancer avancé avec au moins trois symptômes de la fatigue liée au cancer

(fatigue, douleur, nausées, perte de l'appétit, dépression, anxiété ou des troubles du sommeil) soit un score $\geq 4/10$ sur l'échelle d'évaluation des symptômes d'Edmonton (ESAS). La fatigue liée au cancer a été évaluée par l'échelle FACIT-F. Un total de 84 patients étaient évaluables (dexaméthasone : 43 patients; placebo : 41 patients) [10]. L'amélioration de l'échelle FACIT-F au 15^{ème} jour était significativement plus élevée avec la dexaméthasone que dans le groupe placebo (p 0,03). Les différences moyennes dans les scores de détresse physique ESAS au 15^{ème} jour étaient significativement meilleures pour le groupe dexaméthasone (p = 0,013). Aucune différence n'a été observée pour la détresse symptomatique globale de l'ESAS (p = 0.22) ou psychologique (p = 0.76). La fréquence des effets indésirables n'était pas significativement différente entre les groupes (p = 0.14). La dexaméthasone a été plus efficace que le placebo pour améliorer la fatigue liée au cancer et la qualité de vie des patients atteints de cancer avancé [10].

Une autre étude multicentrique randomisée, contrôlée, en double aveugle, de phase III a comparé l'efficacité analgésique de la corticothérapie (la méthylprednisolone : 16 mg deux fois par jour pendant 7 jours) contre un placebo chez 47 patients atteints de cancer et recevant des opioïdes pour des douleurs d'intensité moyenne [11]. Au 7^{ème} jour, il n'y avait pas de différence entre les groupes dans l'intensité de la douleur ou dans la consommation d'analgésiques. Des améliorations statistiquement significatives ont été trouvées dans la fatigue, la perte d'appétit et la satisfaction du patient en faveur de la méthylprednisolone par rapport au groupe placebo (Figure n°2). Il n'y avait pas de différence dans les effets indésirables entre les groupes. Cette étude a conclu que la méthylprednisolone (32 mg/jour) n'a pas fourni d'analgésie supplémentaire chez les patients atteints de cancer et recevant des opioïdes, mais il a amélioré la fatigue, la perte d'appétit et la satisfaction des patients [11].

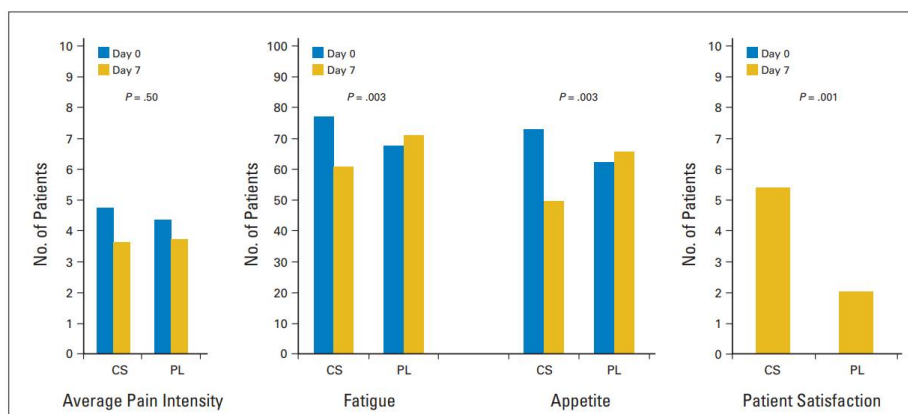


Figure n°2: Effet de la méthylprednisolone pendant 7 jours versus placebo sur la fatigue, la perte d'appétit et la satisfaction des patients atteints de cancers [11]

En 2015, une revue systématique de six essais randomisés a montré que les glucocorticoïdes

entraînaient une légère amélioration de la douleur comparée au placebo ou au traitement standard pendant une semaine (figure n°3) [12].

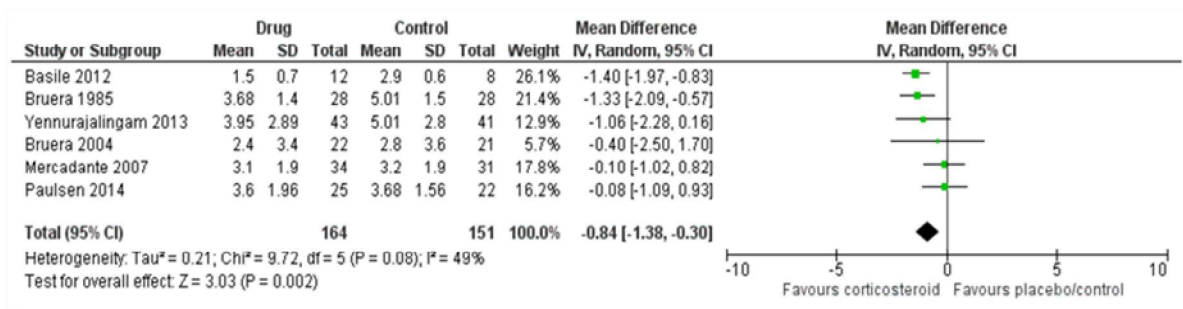


Figure n°3: Revue systématique de six essais randomisés comparant l'effet des glucocorticoïdes versus placebo ou traitement standard pendant une semaine sur l'intensité de la douleur cancéreuse [12]

En 2017, une autre revue de la littérature avait pour but d'évaluer l'efficacité des corticostéroïdes dans le contrôle de la douleur secondaire à des métastases osseuses des cancers solides. Elle a inclus 12 études. Les taux de soulagement de la douleur par les corticostéroïdes variaient de 30 à 70%. L'utilisation de corticostéroïdes a considérablement réduit l'incidence des douleurs aiguës associées à la radiothérapie, ainsi qu'une réduction de moitié de l'intensité initiale de la douleur [13].

IV. DISCUSSION

Il existe des données insuffisantes pour évaluer différents sous-groupes tels que le type de médicament, la voie d'administration, la posologie et le type de cancer.

Cependant, la qualité des preuves était faible et les auteurs ont conclu que des essais supplémentaires sont nécessaires pour évaluer l'innocuité et l'efficacité des glucocorticoïdes dans la prise en charge de la douleur cancéreuse chez les adultes [12].

La dexaméthasone est habituellement préférée pour la prise en charge de la douleur cancéreuse, vraisemblablement en raison de sa longue demi-vie et de son effet minéralo-corticoïde relativement minime (tableau I). Cependant, il n'existe aucune preuve empirique que ce médicament soit plus sûr ou plus efficace dans la douleur cancéreuse que tout autre glucocorticoïde. La prednisone et la méthylprednisolone sont des alternatives acceptables [14, 15].

Le schéma thérapeutique est basé sur l'expérience clinique et n'est pas fondé sur des preuves. Les patients peuvent bien faire avec des doses plus faibles ou plus élevées, ou avec une dose une fois par jour plutôt que deux fois par jour (Tableau II) [12].

Quel que soit le schéma choisi, l'intention est habituellement de l'utiliser de façon chronique dans le cadre d'une maladie avancée. Dans cette situation, le risque de toxicité à long terme est atténué par l'espérance de vie limitée et la nécessité d'aborder les multiples sources de souffrance.

Tableau I: Equivalence de doses, puissance anti-inflammatoire et durée d'action des différents glucocorticoïdes [14, 15]

	Equivalence de doses (mg)	Puissance anti-inflammatoire	Durée d'action (heures)
Hydrocortisone (cortisol)	20	1	8 à 12
Cortisone acetate	25	0,8	8 à 12
Prednisone	5	4	12 à 36
Prednisolone	5	4	12 à 36
Méthylprednisolone	4	5	12 à 36
Triamcinolone	4	5	12 à 36
Déxaméthasone	0,75	30	36 à 72
Bétaméthasone	0,6	30	36 à 72

Tableau II: Différents schémas thérapeutiques de la corticothérapie en fonction des situations cliniques [12]

Study	Target population	Drug	Dose
Basile 2012	Bone neoplasm	Dexamethasone	4 mg/mL
Bruera 1985	Advanced cancer	Methylprednisolone	32 mg
Bruera 2004	Advanced cancer	Dexamethasone	20 mg
Della 1989	Advanced cancer	Methylprednisolone	125 mg
Fossa 2001	Prostate cancer	Prednisone	20 mg
Graham 2006	Malignant spinal cord compression	Dexamethasone	16 mg
Graham 2006	Malignant spinal cord compression	Dexamethasone	96 mg
Lauretti 2013	Advanced cancer	Dexamethasone	10 mg
Lee 2008	Multiple myeloma	Dexamethasone	40 mg
Mercadante 2007	Adjuvant drug in advanced cancer patients	Dexamethasone	8 mg
Paulsen 2014	Advanced cancer	Methylprednisolone	16 mg
Popiela 1989	Advanced cancer	Methylprednisolone	125 mg

Afin d'identifier les pratiques des médecins des soins palliatifs lors de la prescription de corticostéroïdes pour le traitement des douleurs secondaires à des métastases osseuses, une enquête transversale en ligne a été menée aux États-Unis [16]. Les intervenants ont été invités à indiquer à quelle fréquence ils prescrivaient des corticostéroïdes comme traitement adjuvant chez les patients atteints de métastases osseuses douloureuses, à spécifier le corticostéroïde prescrit, la posologie, la durée du traitement. Six cent (soit 78%) ont répondu au sondage. Quatre-vingt-dix-huit pour cent des répondants au sondage ont déclaré avoir prescrit des corticostéroïdes comme traitement antalgique adjuvant et 66% ont prescrit des corticostéroïdes devant des métastases osseuses douloureuses. La dexaméthasone était le corticostéroïde le plus largement prescrit. Huit milligrammes en deux prise par jour était la dose le plus souvent choisie et une fois commencé, il a été poursuivi indéfiniment [16].

V. CONCLUSION

Les glucocorticoïdes peuvent être bénéfiques pour divers types de douleur cancéreuse. Cependant, les recommandations spécifiques pour l'utilisation de glucocorticoïdes dans le traitement de la douleur cancéreuse ne sont pas basées sur des preuves en raison des limites de la littérature existante. La dexaméthasone est habituellement préférée pour la prise en charge de la douleur cancéreuse. Le schéma thérapeutique est basé sur l'expérience clinique et n'est pas fondé sur des preuves.

VI. RÉFÉRENCES

- [1] Organisation mondiale de la santé (2005). Action mondiale contre le cancer. OMS, Genève.
- [2] J. Michel-Nemitz, C. Mazzocato. Traitement des douleurs cancéreuses : approche palliative. *Rev Med Suisse*. 2005; 1 : 30460.
- [3] Raphael J, Ahmedzai S, Hester J, Urch C, Barrie J, Williams J et al. Cancer pain: part 1: Pathophysiology; oncological, pharmacological, and psychological treatments: a perspective from the British Pain Society endorsed by the UK Association of Palliative Medicine and the Royal College of General Practitioners. *Pain Med* 2010;11:742-764
- [4] Organisation mondiale de la santé (1987). Traitement de la douleur cancéreuse. OMS, Genève.
- [5] Frederic Libert, F. Adam, A. Eschalier, L. Brasseur. Les médicaments adjuvants (ou co-analgésiques). *Douleur et Analgésie* 2006; 19(4): 91-97.
- [6] Mensah-Nyagan AG, Meyer L, Schaeffer V, Kibaly C, Patte-Mensah C. Evidence for a key role of steroids in the modulation of pain. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34Suppl1:S169-S177.
- [7] Klepstad P, Kaasa S, Cherny N, Hanks G, de Conno F; Research Steering Committee of the EAPC. Pain and pain treatments in European palliative care units. A cross sectional survey from the European Association for Palliative Care Research Network. *Palliat Med* 2005;19:477-484.
- [8] Devor M, Govrin-Lippmann R, Raber P. Corticosteroids suppress ectopic neural discharge originating in experimental neuromas. *Pain* 1985; 22: 127-137.
- [9] Della Cuna GR, Pellegrini A, Piazzini M. Effect of methylprednisolone sodium succinate on quality of life in preterminal cancer patients: a placebo-controlled, multicenter study. The Methylprednisolone Preterminal Cancer Study Group. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25:1817.
- [10] Yennurajalingam S, Frisbee-Hume S, Palmer JL, Delgado-Guay MO, Bull J, Phan AT et al. Reduction of cancer-related fatigue with dexamethasone: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31:3076.
- [11] Paulsen O, Klepstad P, Rosland JH, Aass N, Albert E, Fayers P et al. Efficacy of methylprednisolone on pain, fatigue, and appetite loss in patients with advanced cancer using opioids: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *J Clin Oncol* 2014; 32:3221.
- [12] Haywood A, Good P, Khan S, Leupp A, Jenkins-Marsh S, Rickett K et al. Corticosteroids for the management of cancer-related pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 24(4): CD010756.
- [13] Fiona M.Y. L, Adam B, Arnav A, Mauricio F. S. Use of corticosteroids for pain control in cancer patients with bone metastases: a comprehensive literature review. *Curr Opin Support Palliat Care* 2017; 11(2): 78-87.
- [14] Schimmer BP, Funder JW. ACTH, Adrenal Steroids, and Pharmacology of the Adrenal Cortex. In: Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th ed, Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC (Eds), McGraw-Hill Education 2011.
- [15] Liu D, Ahmet A, Ward L, Krishnamoorthy P, Mandelcorn ED, Leigh R et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013 ; 9:30.
- [16] White P, Arnold R, Bull J, Cicero B. The Use of Corticosteroids as Adjuvant Therapy for Painful Bone Metastases: A Large Cross-Sectional Survey of Palliative Care Providers. *Am J Hosp Palliat Care*. 2018; 35(1): 151-158.