

# FORMATION CONTINUE

Large éventail de traitement analgésique

## Intérêt des co-analgésiques dans les situations gériatriques

**Le traitement des douleurs complexes s'inscrit dans une démarche multi-disciplinaire associant mesures physiques, cognitives et psychologiques à un traitement pharmacologique qui se veut multi-modal.**

Les co-analgésiques (adjuvant analgesics, adjuvant medications, co-analgesics en anglais) sont des traitements pharmacologiques développés pour d'autres indications que la douleur mais qui se trouvent avoir des propriétés antalgiques.

Leur champ potentiel couvre tout type de douleur, mais leur intérêt a été étudié essentiellement dans les douleurs liées au cancer, notamment aux métastases osseuses et dans les douleurs neuropathiques (1,2). Des méta-analyses récentes permettent de mieux comprendre ce que nous pouvons réellement en attendre en termes de bénéfice pour les patients.

### Les stéroïdes

Les stéroïdes sont des co-analgésiques administrés historiquement de façon peu sélective et assez empirique pour leurs propriétés anti-inflammatoires dans les situations palliatives, en particulier oncologiques. Ils trouvent aussi une indication comme anti-émétiques, pour relancer l'appétit mais aussi pour lutter contre l'œdème en cas de compression médullaire ou de masse intra crânienne. Une quinzaine d'études randomisées contrôlées ou simplement prospectives contrôlées ont évalué l'intérêt réel des stéroïdes dans les douleurs d'origine oncologique. La dexaméthasone a été la plus étudiée dans cette indication, suivie par la méthylprednisolone. La méta-analyse menée par Haywood et coll. permet de montrer avec un faible niveau de preuve, un petit effet antalgique des stéroïdes à 1 semaine sur les données poolées d'environ 300 sujets. En moyenne, le score de douleur des groupes contrôle était de 3.77 sur une échelle de 0 à 10 soit plus élevé de 0.84 point que les groupes recevant des corticostéroïdes (avec un intervalle de confiance à



**Dr Nathalie Dieudonné-Rahm**  
Collonge Bellerive

95 % de la différence moyenne de 1.38 à 0.3) (3). D'un point de vue clinique, une telle différence est probablement bien en deçà d'une différence perceptible à l'échelon individuel, qui correspond communément à un changement de 2-3 points sur une échelle de 0 à 10. Les effets secondaires les plus rapportés dans les études où les stéroïdes étaient administrés entre 1 semaine et plusieurs mois, sont les troubles du sommeil, l'agitation, l'anxiété, l'hyperglycémie, la survenue d'une rétention hydrosodée, d'événements cardiovasculaires et digestifs.

En conclusion, les stéroïdes doivent être prescrits plutôt sur de courtes durées, pour ne pas exposer inutilement les patients fragiles à une perte d'autonomie ou à des chutes sur myopathie proximale, à un delirium ou à une décompensation cardiaque.

### Les antiépileptiques

Alors que les antalgiques classiques sont plutôt inefficaces dans les douleurs neuropathiques, la gabapentine et la pregabaline ont un intérêt dans les douleurs neuropathiques diabétiques et post zostériennes. La gabapentine agirait en modulant l'influx de calcium au niveau des canaux calciques et empêcherait la formation de nouvelles synapses. La pregabaline influencerait de plus le système GABAergique. Le « Number Needed to Treat » (NNT) varie selon les études de 4 à 14 pour observer une baisse de 50 % du score d'intensité de douleur après 12 semaines de traitement (4). De plus, la prégabaline est utile dans les douleurs neuropathiques centrales typique-

ment après AVC et dans la fibromyalgie. Mais seule une minorité de patients obtient un réel soulagement et la survenue des effets secondaires est très fréquente (20% d'arrêt environ), à type d'étourdissements, vertiges, somnolence essentiellement (RR 2 à 4) (4).

Les autres antiépileptiques posent le problème de nombreuses interactions ou de leurs effets secondaires (ex. rash cutané chez 10% des patients sous lamotrigine). Les preuves manquent pour montrer l'intérêt antalgique des traitements tels que lacosamide, lamotrigine, levetiracetam, topiramate, oxcarbazépine et phénytoïne (4, 5).

**Les antidépresseurs**

Lamitriptyline a été parmi les premiers co-analgésiques utilisés pour le traitement des douleurs neuropathiques. Il n'y a pas de preuve de son utilité dans les douleurs liées au VIH ou au cancer. Dans les autres indications comme les douleurs d'origine diabétique ou post-zostérienne, l'amitriptyline permet de soulager 25% de sujets de plus qu'un placebo. Environ 20-25% des sujets renoncent à ce traitement en raison d'effets secondaires comme la rétention urinaire, l'hypotension orthostatique, la sédation, le glaucome ou les arythmies (6). Ce traitement est associé à un risque de fractures du fémur doublé chez les personnes âgées. La dose unitaire minimale disponible sous forme de comprimé est de 25 mg en Suisse, alors qu'elle est de 10 mg dans les pays anglo-saxons. Ce traitement ne peut donc être recommandé qu'avec beaucoup de réserves chez les patients gériatriques, du fait de ses effets anti-cholinergiques.

La duloxétine à la dose de 60 mg/jour pour une durée minimum de 12 semaines est une alternative, avec un NNT de 5 dans les neuropathies diabétiques et un NNT de 8 dans la fibromyalgie ou les douleurs liées à des états dépressifs (7). La duloxétine est un antidépresseur inhibant la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine. Ses effets secondaires sont les nausées, les étourdissements, la sécheresse buccale, la constipation, l'insomnie, l'hypertension, l'abaissement du seuil épiléptogène. Les inhibiteurs du CYP1A2, comme la ciprofloxacine, augmentent les taux plasmatiques de duloxétine. Si ce traitement est recommandé en 1ère intention (NICE), on peut se questionner si son profil de tolérance générale est vraiment satisfaisant (7, 8).

La venlafaxine, inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la recapture de la noradrénaline, pourrait permettre, à un dosage compris entre 150 et 225 mg/jour durant 6 semaines, de réduire l'intensité des douleurs neuropathiques de 50% des patients diabétiques traités (vs 27% avec placebo) avec un NNT de 4.5 et un bon profil de tolérance (9, 10). Ses effets secondaires comprennent principalement fatigue, somnolence et troubles gastro-intestinaux modérés.

Le choix d'un anti-dépresseur comme traitement de douleurs chroniques doit être argumenté et discuté avec le patient afin de

dissiper les fausses interprétations (indication réelle, résultats visés) afin de favoriser l'adhésion thérapeutique.

**Les biphosphonates et anti RANK ligand**

En cas de métastase osseuse, l'expression du RANK-ligand (Receptor Activator of Nuclear Factor K) est augmentée, entraînant une suractivité des osteoclastes et une destruction osseuse. Les processus de destruction osseuse associés à des phénomènes inflammatoires et neuropathiques locaux sont à l'origine de douleurs continues et incidentes à la mobilisation. Le traitement de première intention des douleurs sur métastases osseuses est oncologique et repose sur la radiothérapie à visée antalgique et les opioïdes (11).

Les biphosphonates sont utiles en 2ème intention dans les douleurs sur métastases osseuses de cancer du sein, de prostate, de poumon et dans le myélome multiple, avec un NNT de 11 à 4 semaines et de 7 à 12 semaines (12). Il est à noter que les divers traitements de biphosphonates doivent être administrés 1 fois/mois et adaptés si la clearance de la créatinine est inférieure à 60 ml/min, du fait de leur toxicité rénale (8.5%) (13).

Le Denosumab est un inhibiteur spécifique du RANK-ligand, qui a montré sa supériorité à la dose de 120 mg par voie s.c. pour réduire les fractures pathologiques, chez les patientes atteintes de cancer du sein notamment, par rapport au Zolendronate 4 mg i.v.. Chez les patientes avec une douleur absente à faible avant traitement, la survenue de douleurs osseuses d'intensité moyenne à forte est retardée en moyenne de 4 mois sous Denosumab par rapport aux patientes sous Zolendronate, de façon non significative (9.7 versus 5.8 mois, p=0.08). Aussi, la consommation d'opiacés n'est pas différente dans les 2 groupes (14).

Les nausées et vomissements ne sont pas significativement plus fréquents chez les patients recevant des biphosphonates ou du denosumab. Les patients sous biphosphonates ou Denosumab sont exposés à un risque de réactions aiguës (syndrome grippal avec arthralgies et douleurs osseuses), d'ostéonécrose de la mâchoire, de fractures sous trochantériennes et d'hypocalcémie, à prévenir en l'absence d'hypercalcémie préalable par un apport adapté de vitamine D et Calcium p.o. quotidien (13).

**Le cannabis et cannabinoïdes**

Ces traitements sont l'objet d'un intérêt grandissant dans les situations oncologiques, chez les patients présentant des symptômes en cluster de type nausées, inappétence, perte de poids, anxiété, insomnie, pour prévenir les nausées liées à la chimiothérapie, dans les douleurs chroniques liées au cancer, au VIH ou aux spasticités liées à la SEP (15). Leur effet antalgique, médié par leur action agoniste sur les récepteurs CB1 et CB2, s'exerce à la fois au niveau du système nerveux central et périphérique (15). Le dronabinol (delta-

TAB. 1 Intérêt des co-analgésiques selon les composantes des douleurs complexes					
	Antiépileptiques	Kétamine	Antidépresseurs	Biphosphonates	Stéroïdes
Composante neuropathique	X		X		(compression médullaire) (hypertension intra-crânienne)
Douleurs incidentes		X		(métastases osseuses)	
Détresse psychologique	(anxiété)	X	X		

9-THC synthétique), l'extrait de THC seul et la combinaison de THC-cannabidiol ont été testés avec un effet plutôt positif chez des patients présentant des douleurs liées au cancer résistantes aux opioïdes. L'effet antalgique était observé pour des doses de 15 à 20 mg de delta-9-THC et de 20 mg de THC, pour une durée de 6–7 heures. La sédation, les troubles psychiatriques étaient les effets secondaires principalement relevés (15, 16).

D'autres recherches seront nécessaires pour étudier la sécurité de leur administration chez des patients âgés fragiles (17).

### La kétamine

Cet anesthésiant dérivé de la phencyclidine, agit principalement sur le système glutamatergique comme antagoniste des récepteurs NMDA (18). Elle possède aussi des propriétés anti-dépressives (19). La kétamine est contre-indiquée en cas d'hypertension artérielle non contrôlée, d'hypertension intra-crânienne, en cas de pression intra-oculaire augmentée, de troubles psychiatriques maniaques ou psychotiques aigus, ou de schizophrénie. Son administration doit être envisagée avec précaution en cas d'insuffisance cardiaque, coronaropathie, arythmie, risques élevés d'addiction, troubles cognitifs sévères ou prise au long cours d'opiacés (phénomène de potentialisation) (18).

La littérature montre l'intérêt de son administration à de faibles doses (0.15 à 0.5 mg/kg i.v.) pour soulager des douleurs aiguës incidentes, liées aux soins, de forte intensité, chez des patients plus

ou moins collaborateurs, notamment dans le contexte des services d'urgences (20).

L'« evidence base » reste faible en faveur de son intérêt dans les douleurs chroniques cancéreuses (21, 22). Par ailleurs, son administration à long terme n'est pas recommandée car elle exposerait à une toxicité hépatique et des cystites hémorragiques ou ulcéreuses. En raison de son effet limitant la sensibilisation du système nerveux central à la fois chez l'animal et chez les volontaires sains exposés à divers modèles de douleurs, la kétamine aurait un intérêt théorique au même titre que le fentanyl et la buprénorphine, dans les phénomènes d'hyperalgésie induite par les opioïdes (18).

La kétamine a un intérêt démontré à court terme dans les douleurs complexes de forte intensité résistantes aux traitements habituels, mais ses effets secondaires (sédation, hypoxie, vomissements, hallucinations, dysphorie) doivent faire considérer son administration par voie parentérale dans un environnement sécurisé, avec l'appui de spécialistes urgentistes ou anesthésistes.

### Conclusion

Parmi les co-analgésiques, la gabapentine, la pregabaline dans les douleurs neuropathiques et les anti-ostéoclastiques dans les douleurs liées aux métastases osseuses, ont un effet antalgique démontré avec un profil de sécurité assez satisfaisant chez les personnes âgées. Les autres traitements doivent être envisagés avec réserve et plutôt en 2<sup>ème</sup> intention, dans un contexte de prise en charge interprofessionnelle. Les pharmacologues cliniciens, les consultants en soins palliatifs, les médecins anesthésistes, neurologues et psychiatres sont autant de ressources utiles à solliciter selon les situations.

#### Messages à retenir

- ◆ La survenue d'effets secondaires et le délai d'action de plusieurs semaines exposent à un arrêt précoce des co-analgésiques dans les douleurs neuropathiques ou complexes.
- ◆ La prévention des arrêts précoces est indispensable.
- ◆ Les co-analgésiques ont toute leur place dans les douleurs mixtes et complexes à côté des opiacés.
- ◆ Devant le large éventail de traitements disponibles, le soutien de spécialistes est recommandé.

#### Références:

1. Abdulla A et al. Guidance on the management of pain in older people. *Age Ageing* 2013;42 (suppl 1):i1-i57
2. Rastogi R, Meek BD. Guidance on the management of pain in older people. *Age Ageing* 2013;42 (suppl 1): i1-i57.
3. Haywood A et al. Corticosteroids for the management of cancer-related pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;4:CD010756. DOI:10.1002/14651858.CD010756.pub2
4. Wiffen PJ et al. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;11:CD010567
5. Wiffen PJ et al. Lamotrigine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD006044
6. Moore R et al. Amitriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;7: DOI: 10.1002/14651858.CD008242.pub3
7. Lunn MPT et al. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD007115
8. Moore RA et al. Duloxetine use in chronic painful conditions- individual patient data responder analysis. *Eur J Pain* 2013; epub
9. Rowbotham MC et al. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;8:CD011091
10. Gallagher HC et al. Venlafaxine for neuropathic pain in adults. *Pain* 2004;110: 697-706
11. Kane CM et al. Cancer induced bone pain. *BMJ* 2015;350 :h315
12. Wong RKS, Wiffen PJ. Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;2:CD002068
13. Stopeck AT et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010;28:5132-9
14. Cleeland CS et al. Pain outcomes in patients with advanced breast cancer and bone metastases: results from a randomized, double-blind study of denosumab and zoledronic acid. *Cancer* 2013;119:832-8
15. Abrams DI, Guzman M. Cannabis in cancer care. *Clinical Pharmacology Therapeutics* 2015;97:575-85
16. Whiting PF et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2015;313:2456-73
17. Ahmed AI et al. Medicinal use of cannabis and cannabinoids in older adults: where is the evidence? *J Am Geriatr Soc* 2014;62:410-1
18. Mion G. Kétamine : hypnotique, analgésique et anti-hyperalgésique. Conférence d'essentiel SFAR 2015:1-18
19. Serafini G et al. The role of ketamine in treatment-resistant depression. *Curr Neuropharmacol* 2014;12:444-61
20. Ahern TL et al. The first 500: initial experience with widespread use of low-dose ketamine for acute pain management in the ED. *Am J Emerg Med* 2015;33:197-201
21. Bell RF et al. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD003351
22. Hardy J et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and toxicity of subcutaneous ketamine in the management of cancer pain. *J Clin Oncol* 2012;30:3611-7

#### Dr Nathalie Dieudonné-Rahm

Service de médecine palliative, Hôpital de Bellerive  
Hôpitaux Universitaires de Genève  
Chemin de la Savonnière 11, 1245 Collonge Bellerive  
Nathalie.Dieudonne@hcuge.ch

✚ **Conflit d'intérêts:** L'auteure n'a déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.