

Pharmacothérapie de la douleur

Schéma d'utilisation progressive, applicable par les médecins de famille

Au cours des dernières décennies, la compréhension de la thérapie de la douleur, des mécanismes sous-jacents et des options thérapeutiques pharmacologiques et interventionnelles a considérablement changé. Jusqu'alors, la thérapie de la douleur était avant tout une affaire empirique, sans analyse systématique particulière du problème de la douleur. Elle consistait principalement à faire des essais de médicaments et de dosage de la part du praticien et était donc avant tout basée sur l'expérience clinique de celui-ci. Dans la médecine de la douleur pour ainsi dire « moderne », l'identification du mécanisme de la douleur joue désormais un rôle central.

Dans la mesure du possible, la cause des symptômes doit être éclaircie en détail, ce qui n'est pas toujours facile.

Cela exige non seulement une expérience clinique, mais aussi une compréhension solide des principes physiologiques de la douleur, des divers mécanismes qui peuvent conduire à la perception d'une douleur, des changements plastiques dans le système nerveux périphérique et central et des interventions pharmacologiques ciblées. Le schéma échelonné fréquemment cité et observé, tel que promu par l'OMS, fournit une aide dans ce cas limitée et, contrairement à l'hypothèse courante, ne se réfère pas au traitement de la douleur en général, mais spécifiquement à la douleur tumorale.

Un autre changement important dans le traitement pharmacologique de la douleur aiguë au cours des 20 dernières années est la prescription d'opioïdes. Dans le passé, les gens étaient probablement trop restrictifs, mais aujourd'hui, nous sommes devenus beaucoup plus ouverts dans l'indication des opioïdes. Il y a 20 ans, il n'y avait que quelques produits parmi lesquels il fallait choisir, et ceux-ci étaient principalement utilisés pour traiter la douleur tumorale. Les indications à l'utilisation des opioïdes ont ensuite été élar-

gies de plus en plus et, comme le montre l'exemple des États-Unis, ont conduit à une véritable épidémie d'utilisation des opioïdes, ce qui a causé d'énormes problèmes, tant pour les patients concernés que pour les médecins qui les soignaient. Bien qu'il n'y ait pas cette épidémie en Suisse, l'augmentation du nombre de patients souffrant de problèmes d'opioïdes est également perceptible ici. À cet effet, la dernière section de cet article a été consacrée aux lignes directrices actuelles pour une thérapie opioïde efficace.

Contrairement à la thérapie échelonnée classique, le traitement pharmacologique de la douleur, autrement dit l'analgésie, est maintenant beaucoup plus indépendant de l'intensité de la douleur. Elle repose sur les quatre piliers « antiinflammation », « antihyperalgésie », « antineuropathie » et « antinociception » (fig. 1). La condition préalable est de reconnaître le type de douleur et les mécanismes douloureux respectifs. Dans ce contexte, il importe peu de savoir si nous traitons une situation « aiguë » ou « chronique » de la douleur. Les deux termes sont purement descriptifs pour la durée du problème, mais ne disent rien sur le mécanisme sous-jacent. La première étape d'une thérapie de la douleur réussie est donc une évaluation exacte de la cause de la douleur.

Classification des mécanismes de la douleur

Douleur nociceptive: Ce mécanisme est principalement responsable du maintien de l'intégrité physique et est également décrit comme une perception « habituelle » de la douleur. La douleur est dépendante d'un stimulus, généralement de courte durée, et les tissus restent intacts. Si le stimulus nociceptif est maintenu, des changements à court terme se forment au niveau de la moelle épinière qui cependant disparaissent tout aussi rapidement en l'absence de phénomènes de sensibilisation persistants.

Douleur inflammatoire: Il s'agit d'une douleur spontanée subaiguë lorsque des lésions tissulaires se sont déjà produites. Les médiateurs de l'inflammation libérés (p. ex. les interleukines) activent directement les terminaisons des fibres de la douleur périphérique, tout en recrutant et en sensibilisant de nouvelles fibres de douleur auparavant inactives. Globalement, le seuil d'excitabilité électrophysiologique est réduit et la formation de phénomènes de sensibilisation est possible.

Douleur neuropathique: Il s'agit également d'une douleur subaiguë et spontanée. Ici, les fibres de douleur elles-mêmes sont la cause



PD Dr Konrad Maurer
Zurich



Fig. 1 : Le principe des 4 piliers de l'analgésie de base

Indépendamment de l'intensité de la douleur, le mécanisme causal est traité pour l'analgésie de base (évt. plusieurs mécanismes en même temps).

du signal de douleur. Les phénomènes de sensibilisation sont pratiquement toujours présents – ce qui signifie que des symptômes «positifs» et «négatifs» peuvent être objectivés et qu'il y a souvent une différence importante entre l'intensité perçue par le patient, ce que l'examineur observe, mais aussi la localisation des dommages. L'hyperalgésie, phénomène de sensibilisation qui se produit dans les douleurs neuropathiques et inflammatoires, peut être considérée comme un mécanisme à part et prise en compte dans la planification d'une thérapie optimale. L'hyperalgésie est définie comme un état dans lequel un stimulus normalement douloureux est perçu comme beaucoup plus douloureux encore. Une forme extrême de cette condition est l'allodynie, dans laquelle même un stimulus normalement indolore est perçu comme douloureux.

Les cas que l'on rencontre le plus souvent sont un mélange de différentes formes de douleur, ce qu'on appelle **la douleur mixte** («mixed pain»). Dans la douleur mixte, tous les mécanismes décrits ci-dessus sont impliqués dans le développement ou la modulation du signal de douleur. Habituellement, l'un ou l'autre des mécanismes est au premier plan et il s'agira de le confirmer par une anamnèse spécifique, un examen clinique neurologique ciblé et l'examen des résultats d'imagerie ou des rapports d'opération. La thérapie pharmacologique de la douleur est ensuite entamée sur cette base.

Si nous traitons donc la douleur selon ces critères, il sera évident que l'intensité de la douleur n'est plus l'élément déterminant dans le choix d'une classe de substances appropriée. C'est plutôt la combinaison appropriée des médicaments, couvrant tout le spectre des mécanismes existants, qui est décisive pour le succès.

Traitement des mécanismes de la douleur

Exemples de substances actives ou de classes de substances actives possibles et fréquemment utilisées pour le traitement des différents mécanismes :

Antinociceptifs: anesthésiques locaux; opioïdes; doses élevées de kétamine.

Antiinflammatoires: inhibiteurs de la COX-1 et 2; corticostéroïdes; (anesthésiques locaux).

Antihyperalgésiques: kétamine à faible dose; capsaïcine topique; (paracétamol).

Antineuropathiques: médicaments antiépileptiques (gabapentinoïdes ainsi que les agonistes des canaux sodium et des canaux calciques); antidépresseurs tricycliques; kétamine à faible dose.

Comme mentionné plus haut, le modèle échelonné classique est aujourd'hui utilisé de manière plus nuancée. L'accent n'est plus principalement mis sur l'intensité de la douleur, même si les niveaux de paliers, qui s'adaptent à l'intensité de la douleur, sont bien sûr tout aussi importants. Ceci vaut particulièrement pour les composantes nociceptives de la douleur telles qu'elles se présentent dans des contextes périopératoires ou dans des douleurs tumorales. Les opioïdes jouent ici le rôle principal en tant que classe de médicaments, en plus de toutes les mesures d'intervention telles que les blocages nerveux, les techniques de la neuromodulation et – dans de très rares cas – les procédures neuro-destructives. La figure 2 montre les paliers connus en plus de la thérapie de base, à partir d'une thérapie de base fondée sur un mécanisme qui repose sur les quatre piliers mentionnés ci-dessus.

Ici, les opioïdes constituent la classe de substances la plus importante. L'utilisation d'opioïdes faibles et forts pour soulager la dou-

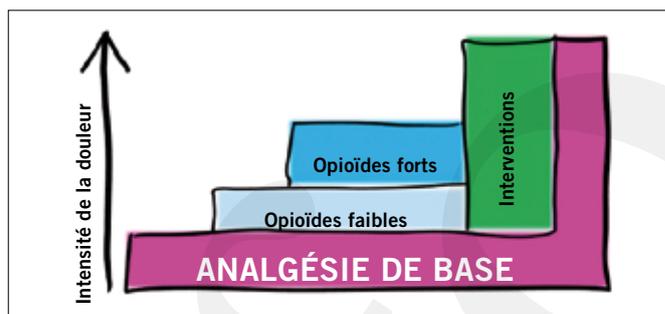


Fig. 2: L'intensité de la douleur comme indicateur de la thérapie par paliers
Si une analgésie de base optimisée n'est pas suffisante, le traitement de la douleur avec des opioïdes (si l'indication le justifie) ou des mesures d'intervention seront développées.

leur liée aux tumeurs est incontestée. Pour toutes les autres douleurs non tumorales, l'indication d'un traitement à long terme doit être stricte et nécessite d'être réévaluée régulièrement. Toutefois, contrairement aux points de vue antérieurs, il existe désormais de bonnes preuves que les opioïdes peuvent être utilisés pour soulager la douleur neuropathique et couvrir au moins une partie du problème de douleur. Cependant, pour toutes les indications mentionnées, il n'y a guère d'études qui ont duré plus de trois mois. Par conséquent, une généralisation des résultats pour une thérapie «à long terme» au-delà de cette période n'est, en principe, pas admissible.

Même si l'indication est «correcte» selon ces recommandations, les opioïdes ne sont jamais le premier choix (cf. Hausarzt Praxis 2016;11:7). Un essai thérapeutique avec des médicaments non opioïdes ou une combinaison de ceux-ci doit toujours être effectué en premier lieu. Les opioïdes en dehors de ce spectre d'indication ne devraient être utilisés que dans des cas exceptionnels.

PD Dr Konrad Maurer

Interdisziplinäres Schmerzambulatorium, UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100, 8091 Zurich
konrad.maurer@usz.ch

+ **Conflit d'intérêts:** Soutien aux conférences et congrès des entreprises suivantes (5 dernières années): Boston Scientific SA, Soleure; Bristol-Myers Squibb SA, Baar; Grünenthal Pharma Schweiz, Mittlödli; Janssen-Cilag SA, Baar; Medtronic, Berne; Mundipharma Medical Company, Bâle; Pfizer SA, Zurich; St. Jude Medical SA, Zurich; UCB, Bulle; «Topwell-Apotheken» SA, Winterthur; Nevro Corp. CA 94025, États-Unis; AstraZeneca, Zoug.

+ **Références:** disponibles sur demande auprès de l'auteur.

Cet article a été traduit de «der informierte arzt» 2/2017.

Messages à retenir

- ◆ Une thérapie de douleur efficace nécessite d'abord l'identification du mécanisme sous-jacent de la douleur en question.
- ◆ Seule la bonne combinaison de médicaments appropriés ou de classes de substances basées sur les 4 piliers de la thérapie médicamenteuse de la douleur conduit à une solution du problème de la douleur.
- ◆ Une augmentation par paliers dans la thérapie de la douleur (p. ex. avec des opioïdes) dépend de l'intensité de la douleur et n'est jamais réalisée sans une analgésie de base adéquate fondée sur les 4 piliers.