



ACUTISATION D'UNE DOULEUR CHRONIQUE

Isabelle Nègre

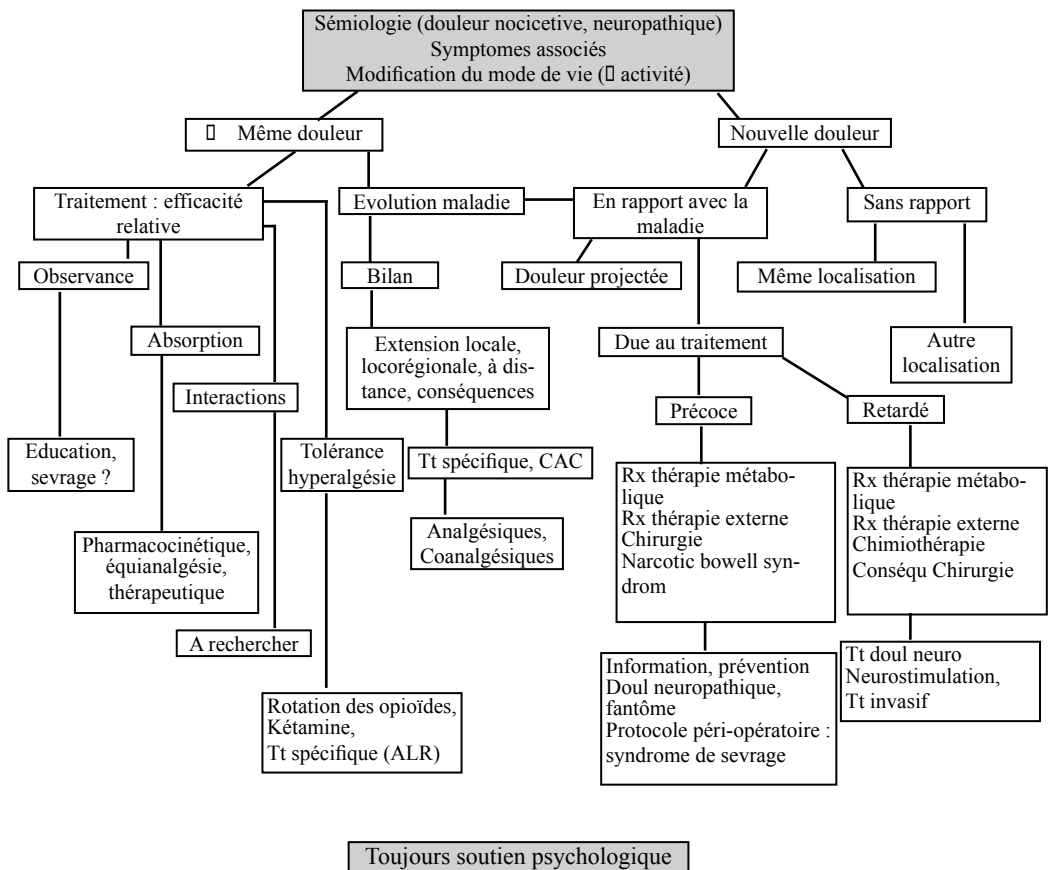
service d'anesthésie-réanimation, CHU de Bicêtre, 78 rue du Général Leclerc – 94275 Le Kremlin Bicêtre Cedex

INTRODUCTION

La douleur chronique est définie comme une douleur se prolongeant au-delà de 6 mois (même si cette définition peut se nuancer) et peut-être d'origine cancéreuse ou non cancéreuse. La douleur en général et la douleur chronique en particulier semblent de plus en plus présentes dans les préoccupations des praticiens, comme le montre l'abondance de la littérature (1 300 articles par an référencés entre 1990 et 2000, contre presque 2 800 entre 2001 et aujourd'hui). Bien qu'encore insuffisante [1, 2], la prise en charge des douloureux chroniques dans les centres anti-douleur et une meilleure connaissance de la physiopathologie de la douleur ont permis d'élaborer des conduites à tenir consensuelles afin de débiter un traitement en attendant une consultation par un algologue, délai souvent assez long compte tenu de leur nombre encore insuffisant.

Considérer la douleur comme un élément pathologique à traiter n'est qu'un premier pas dans la démarche thérapeutique. Une fois un traitement engagé, il est nécessaire d'adapter les thérapeutiques, en fonction de l'évolution, thérapeutiques toujours abordées selon une approche globale de la personne, non limitée au seul symptôme. En effet, la douleur chronique n'est pas une entité statique, mais une atteinte évolutive. Son traitement devra donc être adapté selon ses fluctuations.

Cet exposé traite de l'acutisation de la douleur chronique, concept peu évoqué dans la littérature, et qui doit être distingué des pics douloureux paroxystiques, et se présente comme une proposition d'aide à une démarche diagnostique objective, douleur cancéreuse et non cancéreuse n'étant pas systématiquement distinguées : c'est dans ce sens qu'un algorithme décisionnel est proposé et sera le fil rouge de l'exposé (Tableau 1).



1. DIFFÉRENCE ENTRE PICS DOULOUREUX- (BREAKTHROUGH PAIN) ET ACUTISATION

1.1. LES PICS DOULOUREUX PAROXYSTIQUES (PDP)

Nommés «breakthrough pain» par les anglo-saxons, car la douleur «déborde» les capacités du traitement habituel, ils font intégralement partie de la description de la douleur chronique. La douleur chronique regroupe en effet la douleur de fond, pour laquelle un traitement de fond est indiqué, sous forme de produits à libération prolongée (LP) couvrant le nycthémère, et les pics douloureux prévisibles (activité, mouvement, soins...) ou imprévisibles pour lesquels un traitement d'action rapide et de courte durée d'action est indiqué sous forme de produits à libération immédiate (LI). Les pics douloureux ont donné lieu à une vaste littérature et leur traitement fait partie intégrante de la prise en charge de la douleur chronique [3, 4]. Il est en effet actuellement inconcevable de traiter la douleur de fond sans traiter les pics douloureux [5].

Il paraît nécessaire, bien que n'étant pas stricto sensu le sujet de cet exposé, de rappeler brièvement la conduite à tenir devant ces PDP. Celle-ci se base sur deux principes :

- 1- Il existe une courbe dose-effet individuelle.
- 2- Cette courbe dose-effet présente une forte variabilité interindividuelle.

Ces deux principes expliquent la nécessité d'adaptation du traitement (les doses nécessaires pour soulager un même stimulus nociceptif pouvant varier de 1 à 5 entre deux patients) en fonction de l'évaluation. Le traitement par produits LP assure au patient un taux plasmatique constant permettant de traiter la douleur de fond. Le traitement du PDP consiste à augmenter rapidement le taux sanguin de médicament analgésique. Pour que cette augmentation du taux sanguin soit significative, la dose de produit à libération immédiate (LI) doit être proportionnelle (1/6 à 1/10) à la dose LP quotidienne. Ainsi, chez un patient consommant 250 mg de morphine po par jour, la posologie nécessaire de chaque dose LI sera comprise entre 25 mg et 40 mg, puis adaptée individuellement [4]. On voit encore trop souvent des prescriptions de «doses de secours» insuffisantes, comme si la dose de 10 mg était la norme. Une exception notable cependant : le fentanyl transmuqueux Actiq®), forme LI du patch de fentanyl (Durogésic®), dont la posologie est indépendante de celle du patch et qui exige une phase de titration [6].

1.2. ACUTISATION

Cet anglicisme, du mot anglais «acute» signifiant aigu reflète la constatation clinique d'une exacerbation douloureuse qui pourrait se décrire comme un déséquilibre d'une douleur chronique jusque-là équilibrée, douleur de fond et PDP compris. C'est en ce sens qu'il se distingue de l'accès douloureux paroxystique : si ce dernier fait partie intégrante du tableau clinique, l'acutisation se présente comme un «échappement» au traitement institué. Si la différence théorique est aisée à comprendre, la réalité peut être plus difficile à appréhender, en particulier dans les douleurs cancéreuses où la douleur de base peut elle aussi augmenter avec la progression de la maladie. L'augmentation des doses du traitement de base, basée sur une approche étiologique uniciste de la douleur, peut amener à des traitements inadaptés, source de complications, en particulier une tolérance aux morphiniques

2. CAS CLINIQUES

2.1. MONSIEUR X

L'histoire de Mr X, 56 ans, commence il y a 5 ans : il présente une douleur de hanche et une cruralgie et est adressé par son médecin traitant à un chirurgien orthopédique pour suspicion de coxarthrose. L'icônographie met en évidence une lésion lytique de la hanche, métastase d'un cancer pulmonaire. Le patient est traité par chimiothérapie pour la lésion primitive et radiothérapie pour la lésion osseuse. Le traitement antalgique à cette époque, associant de faibles doses de morphine et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), le soulage partiellement. Au cours des 4 années suivantes, toute l'attention est accordée à la lésion primitive, la douleur du membre inférieur augmente, ainsi que la posologie morphinique. Plus récemment, les soignants de l'HAD (hospitalisation à domicile) s'inquiètent de l'augmentation des doses d'analgésiques et de la persistance de la douleur. Il est adressé dans un centre de traitement de la douleur pour équilibrage du traitement. A son arrivée, le patient reçoit de la morphine, par l'intermédiaire d'une PCA, à la dose de 180 mg.h⁻¹ en continu avec des bolus de 30 mg toutes les 10 minutes, associée à de la kétamine (70 mg.kg⁻¹.j⁻¹). Il évalue sa douleur à 9 sur une échelle de 10 et ne présente aucune somnolence. L'examen clinique permet de porter le diagnostic de cruralgie.

Un cathéter fémoral avec perfusion d'anesthésiques locaux permet d'obtenir une analgésie très satisfaisante (avec une évaluation à 0/10 au repos et 2/10 au mouvement) et d'arrêter progressivement tout traitement morphinique. Les AINS sont conservés. Le patient peut à nouveau être au fauteuil, et retourne à domicile avec ce seul traitement.

2.2. MADAME Y

Mme Y..., 80 ans, est traitée pour lymphome à localisation abdominale. Elle présente depuis des mois des douleurs abdominales traitées par morphine. L'examen est difficile en raison de la distension intestinale. La symptomatologie s'aggrave justifiant une augmentation de la posologie, puis une hospitalisation. Une fibroscopie est réalisée permettant la pose d'une prothèse duodénale pour traiter cette sub-occlusion. Le lendemain, les douleurs sont intenses, mal calmées par la morphine. Alors qu'elles étaient diffuses sur l'ensemble de l'abdomen, elles semblent se situer davantage en sus-mésocolique. L'absence de transit ainsi que la douleur intense lors de l'examen abdominal sont attribués à l'évolution naturelle de son lymphome. L'apparition de signes généraux associés à une altération profonde et rapide de l'état général font porter le diagnostic de perforation duodénale au troisième jour.

Ces cas cliniques illustrent la difficulté à démêler les différentes origines de la douleur. Puisque le traitement initial était partiellement efficace, il a semblé logique d'augmenter les posologies morphiniques. Cependant, dans le cas de Mr X, c'est l'atteinte neuropathique qui prédominait, et qui s'était intensifiée par « entrappement » du nerf dans la zone irradiée. Dans le second cas clinique, l'attribution de l'ensemble des symptômes à la maladie a retardé le diagnostic de perforation. La sémiologie douloureuse, on le voit, est donc essentielle pour porter un diagnostic et proposer un traitement adapté.

3. DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE (TABLEAU 1, EN HAUT)

La question de « l'acutisation » de la douleur est particulièrement sensible dans la douleur cancéreuse. En effet, celle-ci présente souvent d'emblée des caractères nociceptifs, neuropathiques ou viscéraux intriqués, parfois difficiles à distinguer, mais dont les traitements diffèrent. Mais chacun de ces caractères peut être exacerbé par la maladie elle-même, par la progression locale ou à distance d'une tumeur, ou par les traitements institués. Le patient peut également, bien sûr, présenter une douleur non liée à la pathologie maligne. C'est dire la prudence et l'attention qui doivent être portés à la description, aux caractères et à l'évolution de cette douleur.

3.1. PHASE 1 : DÉMARCHE SÉMIOLOGIQUE

Le diagnostic d'acutisation est évoqué lorsque le traitement prescrit (cf paragraphe I), efficace jusqu'à présent, se révèle insuffisant. La sémiologie de la douleur doit être précisée : caractère nociceptif, caractère neurogène (alldynie, hyperpathie, irradiations, à coups électriques, dans un territoire nerveux périphérique, plexique, tronculaire ou central). Les échelles d'évaluation peuvent être d'une grande aide (EVA, QDSA, DN4). La représentation dessinée peut renseigner sur la topographie, le caractère de cette douleur, et parfois aider

au diagnostic : certains dessins d'enfant sont typiques d'astrocytome ou de méningite carcinomateuse [7].

Tout facteur déclenchant doit être recherché : un changement de mode de vie, une augmentation d'activité, qui nécessite souvent une augmentation du traitement, soit au contraire, une diminution de la qualité de vie (de nombreuses échelles existent, ciblées sur la pathologie). Au terme de cette phase pourront être distingués l'exacerbation de la douleur préexistante ou l'apparition d'une nouvelle douleur.

4. APPARITION D'UNE NOUVELLE DOULEUR (TABLEAU 1, COLONNE DE DROITE)

Il est nécessaire de faire préciser les caractéristiques de cette douleur, ses facteurs déclenchants, sa localisation, ses irradiations

4.1. APPARITION D'UNE NOUVELLE DOULEUR SANS RAPPORT AVEC LA PATHOLOGIE

Celle-ci peut être de même localisation ou de localisation différente (par exemple une cholécystite chez un patient porteur d'un hépatocarcinome). La biologie permettra d'orienter la thérapeutique. Cas clinique : Mr B..., 20 ans est drépanocytaire homozygote. Il est traité par morphine LP pour des arthralgies chroniques invalidantes. Il se présente aux urgences pour une douleur intense de la jambe, attribuée dans un premier temps à une crise vaso-occlusive. Un interrogatoire plus poussé permet de distinguer des éléments neuropathiques du territoire L5-S1 : le diagnostic de sciatalgie peut être avancé, confirmé par l'imagerie.

Nous citerons simplement les douleurs projetées, de diagnostic difficile car paraissant sans rapport avec la maladie d'origine, mais pourtant directement liée à elle.

4.2. APPARITION D'UNE NOUVELLE DOULEUR EN RAPPORT AVEC LES TRAITEMENTS

Les traitements institués peuvent être à l'origine de douleur d'apparition précoce : en particulier, la chirurgie, la radiothérapie métabolique ou la radiothérapie externe.

La chirurgie peut générer des douleurs neuropathiques, parfois intenses (par lésion nerveuse), souvent négligées en post opératoire immédiat, d'apparition de douleur fantôme (à noter que les douleurs fantômes peuvent exister après l'ablation d'organes internes [8])... Les protocoles d'analgésie péri opératoires doivent prendre en compte le traitement habituel du patient qui ne doit pas être interrompu, mais au contraire renforcé pour traiter la douleur postopératoire. Une inadaptation du traitement de la douleur postopératoire peut induire un syndrome de sevrage.

La radiothérapie métabolique est prescrite dans un but antalgique dans les atteintes osseuses polymétastatiques. Ces thérapeutiques peuvent provoquer un rebond antalgique transitoire, avant l'efficacité analgésique qui survient après quelques jours, et le traitement antalgique doit souvent être renforcé. En pratique clinique, ce rebond antalgique peut être majeur, surtout lorsque le traitement est tardif. Au cours des chimiothérapies, les mucites sont sources de douleurs intenses.

Il est fondamental d'informer le patient des risques de recrudescences douloureuses et de l'assurer que le traitement sera adapté en fonction des besoins.

Certaines douleurs induites par les traitements peuvent être plus tardives : séquelles de la chirurgie, douleurs liées à la chimiothérapie (neuropathies périphériques après vincristine, douleurs zostériennes et post-zostériennes), à la corticothérapie (nécrose de hanche, ostéoporose, pseudo rhumatisme à l'arrêt du traitement) ou à l'hormonothérapie (poussées douloureuses par libération de LHRH, douleurs musculaires ou osseuses), à la radiothérapie (ostéoradionécrose, myélopathies, plexites post-radiques), tumeurs neurogènes neuro-induites...

Une attention particulière doit être accordée au «narcotic bowell syndrom», souvent méconnu, source d'errance diagnostique, caractérisé par des douleurs abdominales, latéralisées à droite, régressant lors de la diminution progressive des doses de morphiniques [9].

4.3. APPARITION D'UNE NOUVELLE DOULEUR EN RAPPORT AVEC L'ÉVOLUTION DE LA MALADIE

Ce chapitre rejoint le bilan d'extension que nous verrons plus bas.

5. AUGMENTATION DE LA DOULEUR ORIGINELLE

5.1. TRAITEMENT ANTALGIQUE MAL ADAPTÉ (TABLEAU 1, COLONNE GAUCHE)

Avant d'évoquer une reprise évolutive de la maladie, il est important d'évaluer l'efficacité du traitement. Un facteur de déséquilibre a pu intervenir et doit être recherché avec précision. La ligne de réflexion correspond aux différentes caractéristiques d'un traitement :

5.1.1. PROBLÈME DE POSOLOGIE

5.1.1.1. Reprise d'activité

Un traitement efficace permet au patient la reprise d'une certaine activité. Ce regain d'activité est à l'origine d'une stimulation nociceptive, et implique souvent une augmentation de la consommation des produits à LI. Un bilan de cette consommation après quelques semaines permettra, en augmentant la posologie LP en conséquence, de retrouver un nouvel équilibre. Cas clinique : Mr Z est hémophile et présente des arthropathies chroniques invalidantes. Son périmètre de marche est très limité. Lorsqu'il consulte pour la première fois dans un centre anti-douleur, un traitement à base de morphine LP est institué. Il est soulagé et peut, peu à peu, reprendre un rythme d'activité plus soutenu. Sa consommation de morphine LI augmente avec l'augmentation d'activité. Trois mois après, le traitement de fond est augmenté de 30%, les prises LI étant destinées à anticiper les efforts inhabituels.

5.1.1.2. Efficacité relative

Chez un patient douloureux depuis longtemps, toute amélioration est vécue comme miraculeuse. La possibilité d'utiliser les doses LI en fonction des besoins peut transformer peu à peu la notion de diminution de la douleur vers celle de confort, synonyme d'augmentation des doses.

5.1.1.2. Problème d'observance

Il est nécessaire de s'assurer que la prise des produits LP a été correcte: le traitement a pu être interrompu pour des raisons diverses (effets secondaires) ou

pris de façon discontinue (par crainte de dépendance, par exemple) [1]. Il s'agit dans ce cas d'anticiper les effets secondaires et d'avoir une approche pédagogique en expliquant les mécanismes d'action et les contraintes pharmacocinétiques du produit. La prise de produit LI accorde au patient une autonomie qui n'est pas toujours bien comprise : les doses peuvent avoir été prises avec retard, lorsque la douleur est très forte, et s'avérer insuffisantes. Un arrêt intempestif peut être à l'origine d'un syndrome de sevrage.

Dans toutes ces circonstances, la prescription est à expliquer, à adapter, et le traitement à réévaluer quelques jours plus tard.

5.1.1.3. *Problème lié à la pharmacocinétique du médicament*

Une diarrhée, des vomissements, une subocclusion, des sueurs profuses décollant un patch peuvent contribuer à une absorption aléatoire du produit. Tous ces éléments peuvent être regroupés sous les caractéristiques pharmacocinétiques du produit. Une attention particulière doit être portée aux modifications de traitement et à l'équianalgésie : si il existe des tables permettant de calculer des équivalences [10], celles-ci ne sont que des fourchettes indicatives et les posologies sont systématiquement à réévaluer pour chaque patient...

5.1.1.4. *Problème d'interactions médicamenteuses*

Il est impossible ici d'établir une liste exhaustive des multiples interactions médicamenteuses. Certaines associations (taxotere, cisplatine par exemple qui présente des effets neurotoxiques additifs) peuvent être responsables d'une augmentation de la douleur, les chimiothérapies très émétisantes peuvent aggraver une douleur abdominale préexistante. Chaque cas étant particulier, il convient de rechercher ces interactions de façon systématique.

5.1.1.5. *Problème de Tolérance aux opioïdes, hyperalgésie*

- La tolérance est un phénomène bien connu : chez les patients traités par opioïdes, les doses sont progressivement augmentées pour traiter la douleur de fond, avec cependant une efficacité modérée voire négligeable. Le mécanisme physiopathologique invoqué est une sensibilisation centrale au cours de laquelle le niveau douloureux du patient augmente parallèlement avec l'augmentation des doses. Cette augmentation des doses progressives peut être évaluée grâce au « opioïd escalation index » représentant le pourcentage d'augmentation de la posologie au cours d'une période de temps [11], item isolé de l'ensemble des items de l'Edmonton Staging System, élaboré pour tenter de mieux cerner les caractéristiques de la douleur du cancer. Si cette donnée paraît intéressante, son utilisation clinique comme repère exclusif reste discutée car son augmentation ne semble pas être corrélée avec les autres items (âge, douleur neuropathique, accès douloureux, détresse psychologique et comportement addictif [12].
- L'hyperalgésie induite par les morphiniques a été le sujet de nombreuses publications, chez l'animal [13, 14], chez l'homme dans la période péri-opératoire [15] et plus rarement dans la douleur chronique cancéreuse [16]. Bien qu'assez rare en pratique quotidienne, cette hyperalgésie est un des arguments pour les partisans de la non indication des opioïdes dans la douleur chronique non cancéreuse [17].

Chez les patients cancéreux, la rotation systématique des opioïdes, sur un mode mensuel ou bimensuel, a été proposée pour éviter le phénomène de tolérance [18]. Les difficultés de gestion de cette technique, avec les épisodes

de sous/sur dosages qu'elle implique, la font à présent réserver aux douleurs réfractaires [19]. Dans la douleur chronique cancéreuse, la kétamine se révèle efficace et est à présent largement utilisée dans le traitement de la douleur cancéreuse [20, 21].

Quoiqu'il en soit, les opioïdes restent un élément fondamental du traitement de la douleur chronique. Cependant, il est important de ne pas oublier l'intérêt de l'analgésie multimodale adaptée au type de douleur, ainsi la loco-régionale, simple et bien supportée dans le premier cas clinique, permettant ainsi de diminuer les doses d'opioïdes ainsi que leurs effets secondaires [22].

5.2. AUGMENTATION DE LA DOULEUR EN RAPPORT AVEC L'ÉVOLUTION DE LA MALADIE

Cette étiologie est le plus souvent au premier plan. Elle impose un bilan d'extension, recherchant une ou des extension locale, locorégionale ou à distance, et évaluant leurs conséquences. Le bilan et le traitement sont ici spécifiques, prescrits par un oncologue d'un centre anti-cancéreux.

Enfin, et pour conclure, la prise en charge de la douleur, de son évolution, de son acutisation, ne peut se faire sans abandonner le dualisme entre psychique et somatique et doit intégrer un soutien psychologique de longue durée [23].

CONCLUSION

L'acutisation de la douleur chronique impose une démarche diagnostique systématique pour aboutir à un traitement adapté. Sans cette systématisation, l'augmentation du traitement de fond de façon systématique peut aboutir à effets néfastes sans pour autant apporter une atténuation de la douleur.

Remerciements : à toute l'équipe des master class du laboratoire Janssen qui m'ont aidée à réaliser ce travail.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Mercadante, S., Why are our patients still suffering pain? *Nat Clin Pract Oncol*, 2007;4:138-9
- [2] van den Beuken-van Everdingen, M.H., et al., High prevalence of pain in patients with cancer in a large population-based study in The Netherlands. *Pain*, 2007;132:312-20
- [3] Portenoy, R.K., et al., Prevalence and characteristics of breakthrough pain in opioid-treated patients with chronic noncancer pain. *J Pain*, 2006;7:583-91
- [4] Hagen, N.A., et al., A titration strategy is needed to manage breakthrough cancer pain effectively: observations from data pooled from three clinical trials. *J Palliat Med*, 2007;10:47-55
- [5] Enting, R.H., et al., The effects of analgesic prescription and patient adherence on pain in a dutch outpatient cancer population. *J Pain Symptom Manage*, 2007;34:523-31
- [6] Portenoy, R.K., et al., Oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for the treatment of breakthrough pain in cancer patients: a controlled dose titration study. *Pain*, 1999;79:303-12
- [7] Pichard, E. Douleur d'une méningite carcinomateuse chez l'enfant cancéreux. in 3ème Journée Nationale de Soins de Support. 2006. Lyon: Institut Gustave Roussy.
- [8] Dorpat, T.L., Phantom sensation of internal organs. *Compr Psychiatry*, 1971;12:27-35
- [9] Grunkemeier, D.M., et al., The narcotic bowel syndrome: clinical features, pathophysiology, and management. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007;5:1126-39;quiz 1121-2
- [10] Krakowski, I., et al., [Full version of the 2005 Standards, Options and Recommendations for the management of procedure-related pain (lumbar puncture, bone marrow aspiration or biopsy, blood sampling) in adult patients with cancer.]. *Bull Cancer*, 2005;92:465-88

-
- [11] Mercadante, S., et al., Opioid escalation in patients with cancer pain: the effect of age. *J Pain Symptom Manage*, 2006;32:413-9
- [12] Lowe, S.S., et al., Should the rate of opioid dose escalation be included as a feature in a cancer pain classification system? *J Pain Symptom Manage*, 2008;35:51-7
- [13] Li, X., M.S. Angst, and J.D. Clark, Opioid-induced hyperalgesia and incisional pain. *Anesth Analg*, 2001;93:204-9
- [14] Angst, M.S. and J.D. Clark, Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology*, 2006;104:570-87
- [15] Joly, V., et al., Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology*, 2005;103:147-55
- [16] Mercadante, S. and E. Arcuri, Hyperalgesia and opioid switching. *Am J Hosp Palliat Care*, 2005;22:291-4
- [17] Chu, L.F., D.J. Clark, and M.S. Angst, Opioid tolerance and hyperalgesia in chronic pain patients after one month of oral morphine therapy: a preliminary prospective study. *J Pain*, 2006;7:43-8
- [18] Riley, J., et al. No pain relief from morphine? Individual variation in sensitivity to morphine and the need to switch to an alternative opioid in cancer patients. *Support Care Cancer*, 2006;14:56-64
- [19] Axelrod, D.J. and B. Reville, Using methadone to treat opioid-induced hyperalgesia and refractory pain. *J Opioid Manag*, 2007. 3(2): p. 113-4.
- [20] Bell, R.F., Low-dose subcutaneous ketamine infusion and morphine tolerance. *Pain*, 1999;83:101-3
- [21] Lossignol, D.A., M. Obiols-Portis, and J.J. Body, Successful use of ketamine for intractable cancer pain. *Support Care Cancer*, 2005;13:188-93
- [22] Hojsted, J. and P. Sjogren, An update on the role of opioids in the management of chronic pain of nonmalignant origin. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2007;20:451-5
- [23] Naliboff, B.D., Towards a nondualistic approach to multisystem illness. *Am J Gastroenterol*, 2007;102:2777-80