

Guides de pratique clinique pour la prise en charge et le traitement du cancer du sein : 10. Traitement de la douleur chronique chez les patientes atteintes de cancer du sein (mise à jour de 2001)

Chris Emery, Romaine Gallagher, Maria Hugi, Mark Levine, et le Comité directeur des guides de pratique clinique pour la prise en charge et le traitement du cancer du sein*

M^{me} Emery est attachée au Centre de cancérologie de la vallée du Fraser, Delta (Colombie-Britannique), le D^r Gallagher est attachée à la Division des soins palliatifs, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver (Colombie-Britannique), le D^r Hugi est attachée au Centre de santé Providence, Vancouver (Colombie-Britannique), et le D^r Levine est attaché au Centre régional de cancérologie de Hamilton, Action Cancer Ontario, et aux Départements de médecine et d'épidémiologie clinique et de biostatistique, Université McMaster, et il est titulaire de la chaire de recherche Buffet Taylor sur le cancer du sein, Université McMaster, Hamilton (Ontario).

*Le Comité directeur fait partie de l'Initiative canadienne sur le cancer du sein de Santé Canada.

Résumé

Objectif : Aider les professionnels de la santé à élaborer des stratégies optimales pour la prise en charge de la douleur chronique causée par le cancer du sein.

Résultats : Soulagement de la douleur, absence d'effets indésirables, bonne qualité de vie.

Preuves : Dépouillement systématique des documents jusqu'en décembre 2000. Recension non systématique jusqu'en mai 2001.

Recommandations :

- Une femme atteinte de cancer du sein peut éprouver de la douleur pour diverses raisons. La détermination de la cause de la douleur et la compréhension de la pathophysiologie peuvent déboucher sur un traitement plus efficace.
- La nature et l'intensité de la douleur doivent faire l'objet d'une évaluation soigneuse reposant sur une anamnèse, un examen physique et des évaluations psychosociale et affective. Il faut vérifier régulièrement si la douleur est soulagée adéquatement.
- Les renseignements relatifs à l'intensité de la douleur, qui sont recueillis auprès de la patiente, constituent les principales données pour l'évaluation initiale et les suivantes.
- Dans l'élaboration d'un plan global et efficace de traitement de la douleur, il faut prévoir l'éducation et la participation de la patiente et de sa famille et le concours d'une équipe pluridisciplinaire.

- Dans le traitement de la douleur, le premier objectif est d'en déterminer la cause et de la traiter lorsque c'est possible.
- Le traitement vise principalement à soulager la douleur rapidement et complètement, en se fondant sur le jugement de la patiente. Il faut ensuite tenter de prévenir la réapparition de la douleur.
- Les analgésiques doivent être administrés à horaire fixe, jour et nuit, et le traitement doit prévoir l'administration de doses supplémentaires au besoin, en cas d'accès de douleur intense.
- Lorsqu'un traitement médicamenteux s'impose, il est recommandé d'adopter la démarche d'utilisation d'analgésiques en trois paliers qui est proposée par l'Organisation mondiale de la santé. L'intensité de la douleur éprouvée par la patiente déterminera le palier du traitement à appliquer au départ.
- La voie orale doit être privilégiée pour l'administration des opioïdes. Lorsque le traitement est impossible par voie orale, les voies transdermique et rectale doivent être envisagées. S'il faut recourir à l'administration parentérale, la voie sous-cutanée est le premier choix. Il n'est pas recommandé d'administrer les opioïdes par voie intramusculaire.
- Le passage d'un opioïde à un autre commande une conversion exacte reposant sur une observation étroite des patientes et sur un dosage rigoureux.
- Lorsqu'on passe de l'administration, pendant une période prolongée, de morphine ou d'hydromorphone par voie orale, à l'administration parentérale, il faut habituellement employer un ratio de 2:1.
- Suite à l'instauration d'une opiothérapie ou à toute modification de la dose ou de la voie d'administration, la posologie doit être évaluée après une période de 24 heures environ.
- La tolérance aux opioïdes est rare et ne doit pas être prise pour une toxicomanie. La dépendance physique aux opioïdes est fréquente. Ce n'est pas un symptôme de toxicomanie.
- Des analgésiques adjuvants doivent être administrés, au besoin, en association avec un analgésique opioïde ou non opioïde.
- Des moyens non pharmaceutiques comme les interventions psychosociales, les méthodes psychiatriques et les thérapies complémentaires peuvent apporter du soulagement.
- Il ne faut envisager la possibilité de pratiquer des interventions neurologiques effractives que lorsque toutes les autres méthodes ont échoué.

Validation : La version originale a fait l'objet de révisions par un comité de rédaction, par des lecteurs principaux et secondaires, et par le Comité directeur des guides de pratique clinique pour la prise en charge et le traitement du cancer du sein. Le document final est le fruit d'un consensus parmi tous ces collaborateurs. La présente mise à jour n'a pas fait l'objet d'un examen externe. Un comité de rédaction a actualisé la première version du guide puis l'a soumis à l'examen, la révision et l'approbation du Comité directeur.

Commanditaire : Le Comité directeur des guides de pratique clinique pour la prise en charge et le traitement du cancer du sein a été constitué par Santé Canada.

Complété : Juin 2001.

Une femme atteinte de cancer du sein peut éprouver de la douleur pour diverses raisons. La douleur est un phénomène courant chez les femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique; elle est présente chez plus de 50 % de ces patientes<1>. Les femmes ayant reçu un traitement contre le cancer du sein qui ne présentent plus de signe de la maladie peuvent aussi éprouver de la douleur. Il est possible de traiter la douleur, quelle qu'en soit la cause, et de parvenir à en réduire l'intensité jusqu'à un niveau acceptable pour la patiente. Le présent guide vise à présenter des renseignements essentiels aux professionnels de la santé afin qu'ils puissent aider leurs patientes à obtenir un soulagement optimal de la douleur avec le minimum d'effets secondaires.

Méthode

Le présent guide repose sur une recension systématique des écrits en anglais trouvés dans les bases de données MEDLINE (documents publiés de janvier 1996 à décembre 2000) et CANCERLIT (documents publiés de janvier 1996 à novembre 2000). La stratégie globale de recherche faisait appel aux mots clés que voici : « breast neoplasms », « pain », « pain measurement » et « chronic pain ». Les mots clés suivants ont également été utilisés pour compléter la recherche principale : « narcotics », « constipation », « alternative medicine », « therapeutic touch », « massage » et « reiki ». Les références citées sur Internet, dans les articles de synthèse et dans les manuels ont également été examinées. Une recension non systématique des écrits s'est poursuivie jusqu'en mai 2001. Les preuves sur lesquelles s'appuient les conclusions ont été classées en cinq niveaux (voir les niveaux de preuves)<2>. Le processus itératif adopté pour élaborer ce guide a été décrit précédemment<3>. Un comité de rédaction a actualisé la première version du guide puis l'a soumis à l'examen, à la révision et à l'approbation du Comité directeur.

Recommandations (y compris données probantes et raisons d'être)

Cause

- **Une femme atteinte de cancer du sein peut éprouver de la douleur pour diverses raisons. La détermination de la cause de la douleur et la compréhension de la pathophysiologie peuvent déboucher sur un traitement plus efficace.**

Le présent guide porte avant tout sur le traitement de la douleur chronique. À la différence de la douleur aiguë, la douleur chronique n'est pas résolutive et, dans la plupart des cas, ne suit pas de tendance claire quant à l'apparition et à la résorption. Il importe de faire la distinction entre la douleur provoquée directement par des lésions tumorales (y compris les récurrences), celle qui résulte du traitement contre le cancer (notamment les graves malaises et la douleur qui peuvent être reliés à un lymphœdème, voir le guide 11) et la douleur causée par la présence de syndromes morbides concomitants, comme l'ostéoporose, l'arthrose ou une discopathie dégénérative. Le tableau 1 présente certaines des causes des syndromes douloureux liés au cancer du sein.

Il est possible de décrire plus en détail la douleur d'origine cancéreuse en partant de la structure anatomique touchée. La propagation de cellules tumorales dans le système musculosquelettique entraîne la douleur *somatique*, qui est généralement constante et bien localisée. La douleur *viscérale*, reliée à l'atteinte des organes pleins et des organes creux, est souvent continue et difficilement localisable. Les douleurs somatiques et viscérales sont nociceptives (les stimuli douloureux sont transmis et interprétés par un système nerveux indemne). La douleur *neurogène* découle de l'endommagement du système nerveux périphérique ou central. Il s'agit d'une douleur souvent qualifiée de fulgurante, lancinante ou cuisante, qui est considérée

comme la plus difficile à traiter<4>. Les patientes atteintes de cancer peuvent être aux prises avec plus d'un type de douleur à la fois.

Il convient de porter une attention particulière à trois syndromes douloureux courants dont les patientes qui souffrent d'un cancer du sein peuvent être atteintes. Il s'agit du syndrome postmastectomie, de la plexopathie brachiale et de la douleur osseuse métastatique.

Syndrome postmastectomie : C'est une séquelle assez courante de la chirurgie du sein. Toutes les patientes doivent être informées de l'éventualité d'un tel syndrome qui, s'il se manifeste, ne signifie pas qu'il y a récurrence du cancer. Entre 10 % et 30 % des patientes seront atteintes de ce syndrome et éprouveront des douleurs persistantes après un évidement axillaire, une mastectomie totale ou, à un degré moindre, une chirurgie mammaire conservatrice (CMC)<5-7>. Le syndrome postmastectomie est habituellement attribuable à une lésion du nerf intercosto-brachial (une branche cutanée de T1-T2) survenue au cours de la chirurgie. Le syndrome douloureux caractéristique apparaît habituellement dans les 30 à 60 jours qui suivent l'intervention. Les patientes touchées se plaindront d'une douleur cuisante à la paroi thoracique, à l'aisselle et au bras. Les vêtements peuvent irriter la peau de la région atteinte. En outre, la douleur peut être exacerbée par le mouvement<6>, de sorte que les patientes pourraient avoir tendance à limiter les mouvements du bras, et présenter par conséquent une ankylose de l'épaule. Les lésions opératoires d'autres nerfs périphériques peuvent causer des syndromes comparables de douleur chronique. Ces douleurs non cancéreuses doivent être distinguées de douleurs semblables qui sont liées à la plexopathie brachiale d'origine tumorale.

Plexopathie brachiale : La plexopathie brachiale présage habituellement une récurrence du cancer au niveau de l'aisselle ou des tissus adjacents. Dans de rares cas, elle peut être attribuable à une lésion du plexus brachial survenue au moment de la chirurgie ou consécutive à la radiothérapie. Lorsque la plexopathie brachiale découle de l'apparition de métastases, les patientes se plaindront le plus souvent de douleurs dans la distribution des racines inférieures du plexus brachial. En revanche, les plexopathies attribuables à la radiothérapie se présentent sous forme d'engourdissement et de faiblesse dans la distribution des fibres nerveuses émanant des racines supérieures du plexus brachial<8>. Une patiente qui présente une plexopathie brachiale d'origine cancéreuse se plaindra habituellement de douleurs neurogènes au niveau de la ceinture thoracique, du coude, de la face interne de l'avant-bras et de l'annulaire et de l'auriculaire<9>. Avec le temps, la douleur s'accompagne de signes de faiblesse, d'atrophie musculaire, et, dans certains cas, du syndrome douloureux régional complexe de type 1 (algodystrophie réflexe). La compression médullaire constitue un risque particulier pour les patientes atteintes de plexopathie brachiale d'origine tumorale lorsque les cellules tumorales se propagent à la cavité épidurale adjacente<10>.

Douleur osseuse : Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein, la cause la plus fréquente de douleurs d'origine cancéreuse est la propagation de la tumeur aux os<1>. Il importe de déceler rapidement les métastases osseuses. Lorsque les patientes atteintes de cancer du sein se plaignent d'une nouvelle douleur persistante, il y a lieu de leur faire subir les tests de diagnostic appropriés afin d'écartier l'hypothèse des métastases osseuses. Dans la plupart des cas de métastases osseuses, le squelette est atteint au niveau des vertèbres, des côtes, des os iliaques, du fémur, de l'humérus et du crâne. La propagation incontrôlée de métastases dans ces régions peut produire une hypercalcémie, des fractures débilantes, la perte de l'usage des membres et des troubles neurologiques, dont la quadriplégie et la paraplégie, qui sont consécutives à la compression médullaire attribuable à l'invasion de la cavité épidurale. Le cancer du sein est la cause la plus fréquente de compression médullaire chez les femmes.

Évaluation

- **La nature et l'intensité de la douleur doivent faire l'objet d'une évaluation soignée reposant sur une anamnèse, un examen physique et des évaluations psychosociale et affective. Il faut vérifier régulièrement si la douleur est soulagée adéquatement.**

L'évaluation initiale de la douleur doit inclure : une anamnèse détaillée, pour obtenir des renseignements sur les caractéristiques de la douleur; un examen physique, en particulier un examen neurologique et des manœuvres de provocation, afin de cerner avec précision le siège anatomique de la douleur; une évaluation psychosociale; et les épreuves indiquées afin d'établir les causes précises de la douleur<11–13>. Les questions suivantes doivent être abordées lors de l'anamnèse :

- (a) À combien d'endroits éprouvez-vous de la douleur?
- (b) Où la douleur est-elle située? Se propage-t-elle?
- (c) Quelle est l'intensité de la douleur? (Il faut demander aux patientes d'évaluer leur douleur en fonction d'une échelle [description ci-dessous]).
- (d) De quelle nature est la douleur? S'agit-il d'une douleur sourde, cuisante, lancinante, etc.?
- (e) Quand la douleur apparaît-elle? Est-elle continue ou intermittente? Y a-t-il un lien entre l'apparition de la douleur et certaines activités ou certains événements?
- (f) Comment la douleur joue-t-elle sur les activités quotidiennes?
- (g) Quels facteurs améliorent ou aggravent la douleur?
- (h) À votre avis, qu'est-ce qui cause la douleur?

En outre des facteurs physiques, il importe de cerner les facteurs psychosociaux et affectifs qui pourraient jouer sur la gravité et l'apparition de la douleur et avoir une incidence sur les attitudes des patientes à l'égard des traitements. La dépression et l'anxiété<14> sont au nombre de ces facteurs, de même que l'importance que prêtent les patientes et les membres de leur famille à la douleur, et la culture et les croyances religieuses des patientes. Ces facteurs forment le concept de la « douleur totale », en fonction duquel il faut se pencher sur l'ensemble des éléments en vue d'offrir la méthode la plus efficace et complète de traitement de la douleur<15>. Il importe aussi de passer en revue les interventions antérieures et actuelles visant à contrôler les symptômes, qu'elles soient pharmaceutiques ou non, ainsi que d'évaluer d'autres symptômes, comme la nausée et la constipation, qui peuvent favoriser la douleur tenace.

- **Les renseignements relatifs à l'intensité de la douleur, qui sont recueillis auprès de la patiente, constituent les principales données pour l'évaluation initiale et les suivantes.**

Les cliniciens ayant tendance à sous-estimer l'intensité de la douleur, ce sont les dires de la patiente à ce sujet qui doivent constituer les principales données pour le diagnostic et le suivi<11,16–18>. La douleur, quoique subjective, peut être quantifiée, et il existe toute une gamme d'échelles normalisées visant à aider les patientes à décrire l'intensité de la douleur. Au nombre de ces outils simples et efficaces, on compte des échelles analogiques visuelles, des échelles de douleur en 11 points (0 = aucune douleur et 10 = la pire douleur éprouvée) et l'échelle d'évaluation des symptômes d'Edmonton<11>. Ces échelles étalonnées permettent d'améliorer la

communication, de valider les interventions successives et de faciliter la comparaison de la douleur d'un cas à l'autre, et elles produisent une évaluation plus fiable des méthodes thérapeutiques<18,19>.

Traitement

- **Dans l'élaboration d'un plan global et efficace de traitement de la douleur, il faut prévoir l'éducation et la participation de la patiente et de sa famille et le concours d'une équipe pluridisciplinaire.**

Un programme d'éducation à l'intention de la patiente et de sa famille est un élément important d'un plan efficace de traitement de la douleur<20,21>. Les patientes et les membres de leur famille doivent faire beaucoup d'apprentissages pour comprendre les méthodes d'évaluation de la douleur, les interventions pharmaceutiques et non pharmaceutiques, et la prise en charge des effets secondaires des médicaments. Il faut combler le manque de connaissances au sujet de la douleur reliée au cancer et des façons de la soulager, de la peur de l'effet d'accoutumance ou des effets secondaires, de l'horreur qu'inspirent les médicaments, du dysfonctionnement cognitif et d'autres préoccupations, car ces questions peuvent avoir une incidence sur la capacité des patientes et de leur famille à observer un certain plan thérapeutique.

Le plan de traitement de la douleur doit, comme l'évaluation, faire écho aux commentaires et aux préférences des patientes et de leur famille. L'attention accordée à leurs besoins, à leurs souhaits et à leurs capacités, surtout pour ce qui a trait au genre de médicaments et au mode et à l'horaire d'administration, pourrait favoriser l'observation et la réussite du traitement. Les compétences spécialisées, les connaissances et la collaboration de tout un éventail de professionnels de la santé (infirmières, médecins, pharmaciens et spécialistes de la douleur, notamment) aident à faire en sorte que le plan de traitement de la douleur est appliqué de la façon la plus efficace qui soit pour la patiente et sa famille¹⁵.

- **Dans le traitement de la douleur, le premier objectif est d'en déterminer la cause et de la traiter lorsque c'est possible.**

Il faut recourir à l'examen clinique et aux examens complémentaires pertinents pour dépister une récurrence ou écarter cette éventualité. Il n'existe toutefois pas d'examen dont la sensibilité ou la spécificité s'établit à 100 %, et il faut traiter la douleur au moyen d'une analgésie de circonstance avant même de connaître les résultats des examens.

Dans les cas de récurrence, un traitement anticancéreux systémique, qu'il soit hormonal ou chimiothérapeutique, peut produire des rémissions temporaires chez la majorité des patientes atteintes de métastases qui n'avaient pas été traitées auparavant. Il importe toutefois d'avertir les patientes que le tamoxifène peut provoquer une exacerbation temporaire de la douleur osseuse métastatique qui n'est pas forcément un signe de progression de la maladie<22>.

La radiothérapie peut s'avérer très efficace dans le traitement de métastases osseuses localisées et elle pourrait apporter un soulagement complet de la douleur chez plus de 50 % des patientes (preuves de niveau III)<23>. Il est recommandé d'aiguiller rapidement les patientes vers un centre de radiothérapie. Puisqu'il s'écoule parfois de deux à quatre semaines avant que le soulagement découlant de la radiothérapie ne soit perceptible, il faudra administrer une analgésie pharmaceutique suffisante entre-temps.

- **Le traitement vise principalement à soulager la douleur rapidement et complètement, en se fondant sur le jugement de la patiente. Il faut ensuite tenter de prévenir la réapparition de la douleur.**

Étant donné que la douleur chronique peut altérer la transmission du message de douleur dans le système nerveux central<24,25>, les patientes ne s'habitueront pas à la douleur. En revanche, une douleur non soulagée pourrait être renforcée, ce qui entraînerait l'apparition d'un syndrome douloureux plus intense qu'il serait plus difficile de traiter. Il importe d'adopter une démarche de prévention pour parvenir à soulager la douleur rapidement et complètement<26,27>.

Méthodes pharmaceutiques de soulagement de la douleur

- **Les analgésiques doivent être administrés à horaire fixe, jour et nuit, et le traitement doit prévoir l'administration de doses supplémentaires au besoin, en cas d'accès de douleur intense.**

Un traitement faisant appel à une posologie à horaire fixe, fondée sur la durée des effets, et à l'administration de doses supplémentaires au besoin, en cas d'épisodes de douleur intense, est plus efficace que l'administration d'analgésiques seulement lorsque la douleur réapparaît. Cette recommandation est fondée sur l'expérience clinique et sur un consensus dégagé auprès des membres du Comité directeur.

- **Lorsqu'un traitement médicamenteux s'impose, il est recommandé d'adopter la démarche d'utilisation d'analgésiques en trois paliers qui est proposée par l'Organisation mondiale de la santé. L'intensité de la douleur éprouvée par la patiente déterminera le palier du traitement à appliquer au départ.**

Les analgésiques peuvent être répartis en trois groupes : les non-opioides, les opioides et les adjuvants. Un groupe de concertation entre spécialistes constitué par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a conçu une méthode simple et efficace d'utilisation d'analgésiques qui offre un soulagement satisfaisant de la douleur chez 90 % des patients<13,28,29>. La méthode comprend trois paliers. L'intensité de la douleur de chaque patiente déterminera à quel palier le protocole thérapeutique sera amorcé. Les patientes aux prises avec une douleur modérée (à laquelle on attribue une note de 5 ou 6 sur une échelle de 10) pourraient recevoir dès le départ un traitement du palier 2, tandis que les patientes aux prises avec une douleur intense (à laquelle on attribue une note d'au moins 7) pourraient recevoir dès le départ un traitement du palier 3<18>. On pourrait envisager de recourir à des techniques d'intervention comme les blocs nerveux, la rachianesthésie, la neurolyse, la thérapie de soutien et la thérapie cognitive du comportement pour les patientes à qui la démarche en trois paliers de l'OMS n'a pas apporté le soulagement voulu<21,29>.

Palier 1. Il est possible de traiter la douleur légère à modérée à l'aide d'acétaminophène ou d'un AINS, ou de l'association des deux.

Les AINS inhibent probablement la production des substances génératrices de douleurs en périphérie, bien qu'ils puissent également avoir une action centrale. Les AINS sont particulièrement utiles dans le traitement de la douleur causée par des métastases osseuses, en raison de leur capacité d'inhiber la production de prostaglandines<30>. On n'a pas démontré la supériorité d'un AINS en particulier pour ce qui est du soulagement de la douleur<31>. Il y a donc lieu de choisir en première intention l'AINS le plus sûr et le moins coûteux qui peut être toléré par la patiente. Les effets indésirables des AINS comprennent l'altération de la fonction rénale, l'exacerbation de l'asthme, l'insuffisance cardiaque globale, et les ulcérations et les hémorragies

gastriques et duodénales. On a recommandé que les patientes âgées de plus de 65 ans qui doivent recevoir un traitement de longue durée faisant appel à un AINS ou celles qui ont des antécédents d'ulcères gastroduodénaux reçoivent un traitement prophylactique comme le misoprostol, en vue de réduire la fréquence des complications gastro-intestinales (preuves de niveau I)<32,33>.

Des AINS d'une nouvelle catégorie sont disponibles depuis peu : les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2). Ces médicaments ont été évalués chez des patientes atteintes d'arthrose et de polyarthrite rhumatoïde<34,35>. Par exemple, dans une étude randomisée et contrôlée à double insu, dont Bombardier et ses collaborateurs ont rendu compte<34>, 8 076 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ont été répartis au hasard en deux groupes pour recevoir une fois par jour 50 mg de rofécoxib, un inhibiteur sélectif de la COX-2, ou pour recevoir deux fois par jour 500 mg de naproxène. Les troubles gastro-intestinaux supérieurs confirmés à l'examen clinique (perforation ou obstruction gastroduodénales, hémorragies digestives supérieures et ulcères gastroduodénaux symptomatiques) étaient les résultats principaux. Le suivi médian s'établissait à 9,0 mois. Les deux médicaments étaient à peu près aussi efficaces contre la polyarthrite rhumatoïde. Dans le groupe des patients qui ont reçu le rofécoxib, le risque relatif de troubles gastro-intestinaux supérieurs confirmés était de 0,5 par rapport au groupe des patients qui ont reçu le naproxène (intervalle de confiance [IC] à 95 % = 0,3 à 0,6; $p < 0,001$). Le risque relatif de complications confirmées (perforation, obstruction et hémorragie digestive supérieure grave) s'établissait à 0,4 (IC à 95 % = 0,2 à 0,8; $p = 0,005$) (preuves de niveau I). Même si l'administration des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 a permis de réduire pour la peine le risque de saignements gastro-intestinaux, les cas d'effets secondaires touchant aux reins et au système nerveux central étaient aussi fréquents que lorsqu'on administre des AINS non sélectifs. Des études randomisées et contrôlées ont comparé l'efficacité analgésique des inhibiteurs de la COX-2 chez les patients présentant des métastases osseuses. Selon les données disponibles, il faudrait envisager la possibilité d'administrer un inhibiteur sélectif de la COX-2 dans les cas où apparaît une dyspepsie.

L'acétaminophène, dont la puissance analgésique est semblable à celle des AINS, n'en a pas l'activité anti-inflammatoire périphérique. L'acétaminophène est profitable dans le traitement de la douleur légère, et est souvent associé à l'oxycodone ou à la codéine (voir le [palier 2](#)). Exempt de la toxicité gastro-intestinale reliée aux AINS, l'acétaminophène est utile auprès des patientes qui tolèrent mal l'AAS ou les AINS. S'il est administré à forte dose pendant une longue période, ce médicament peut être hépatotoxique, et il faut l'utiliser avec circonspection chez les patientes atteintes de métastases au foie.

L'acétaminophène et les AINS ont un effet de plafonnement, et lorsqu'ils sont utilisés à des doses supérieures à la posologie recommandée, le risque de toxicité augmente sans qu'il ne se produise une augmentation de l'analgésie.

Palier 2. Lorsque la douleur n'est pas soulagée convenablement, il faut associer à l'AINS un faible opioïde comme la codéine ou l'oxycodone.

Les opioïdes ont une action analogue à celle des peptides inhibiteurs naturels sur le système nerveux central, et il a été démontré qu'ils peuvent inhiber la stimulation sensorielle primaire au niveau périphérique<36,37>. On pourrait tenir la codéine, qui est utilisée le plus souvent de concert avec l'acétaminophène ou l'AAS, pour « l'étalon-or » des opioïdes faibles. L'association la plus efficace fait appel à au moins 60 mg de codéine. Il est rarement utile d'administrer plus de 120 mg de codéine par voie orale aux quatre heures (720 mg/jour), et il faudrait passer à un opioïde plus actif chez les patientes pour qui un pareil traitement ne suffit pas à soulager efficacement la

douleur¹⁵. On estime que l'oxycodone est un opioïde faible seulement lorsqu'on le prescrit de concert avec l'acétaminophène ou l'AAS. Les patientes qui prennent plus de deux comprimés de médicaments associés aux quatre heures devraient recevoir un traitement de palier 3.

Palier 3. Lorsque la douleur est intense *ou* ne répond pas aux médicaments prévus au palier 2, il faut passer immédiatement aux opioïdes majeurs en association ou non avec des AINS et des analgésiques adjuvants.

Dans un premier temps, la patiente devrait recevoir de la morphine à action brève, puis passer à une préparation à effet prolongé lorsque la douleur est stabilisée. Lorsque la morphine entraîne des effets indésirables incontrôlables, l'hydromorphone, dont les propriétés opioïdes sont semblables, constitue une solution de rechange convenable. L'hydromorphone est un médicament cinq fois plus puissant que la morphine et compte beaucoup moins de métabolites actifs susceptibles d'entraîner de la toxicité<38>. Il n'y a pas de métabolites actifs dans l'oxycodone ou le fentanyl, qui constituent des solutions de rechange utiles pour les patientes victimes d'effets secondaires qu'on ne peut enrayer.

La méthadone apporte un soulagement satisfaisant, mais elle est plus difficile à utiliser en raison de sa demi-vie longue et très variable<39>. Lorsqu'il s'est avéré que les médicaments de première intention ne sont pas efficaces ou tolérés, il faut envisager la possibilité d'administrer de la méthadone, mais seulement sous la supervision d'un spécialiste du traitement de la douleur. Il faut détenir un permis pour prescrire la méthadone comme analgésique. La diacétylmorphine (héroïne), lorsqu'elle est administrée par voie orale, ne présente aucun avantage par rapport à la morphine. Il s'agit d'un « pro-médicament » qui est rapidement transformé en morphine après l'ingestion. On ne recommande pas de recourir à la mépéridine. Il est impossible d'administrer la mépéridine par voie sous-cutanée, et son usage prolongé est relié à l'accumulation d'un métabolite toxique, la normépéridine, qui cause une hyperirritabilité du système nerveux central, des myoclonies et des crises convulsives<40>. La pentazocine, un agoniste-antagoniste mixte, peut avoir des effets psychopathogènes et entraîner une réaction de sevrage prématuré<41,42>. Il ne faut jamais l'utiliser dans le traitement de la douleur d'origine cancéreuse.

Il n'existe pas de dose standard d'un opioïde. La biodisponibilité des formes orales et la disponibilité des récepteurs opioïdes varient d'une personne à l'autre et nécessitent l'individualisation de la posologie. Si le soulagement de la douleur est insuffisant, il faut augmenter la dose jusqu'à ce que la patiente signale que l'analgésie est satisfaisante ou que surviennent des effets secondaires intolérables<38>. En règle générale, il ne sera pas nécessaire d'administrer les opioïdes à libération immédiate à des intervalles plus rapprochés que quatre heures, et les formulations à libération prolongée seront satisfaisantes si elles sont administrées au moins aux douze heures<43>. Il existe une préparation de morphine à administrer une fois par jour.

On peut trouver sur le marché des préparations à libération prolongée de morphine, de codéine, d'hydromorphone et d'oxycodone auxquelles on devrait recourir surtout pour les patientes chez qui les douleurs cancéreuses sont facilement contrôlées, une fois qu'une dose stable et efficace a été établie. L'utilisation de ces produits pourrait aider à régler les problèmes d'observation thérapeutique<18>. Il ne faudrait jamais administrer ces préparations « au besoin » pour des accès de douleur intense, ou pour amorcer une analgésie.

Administration des opioïdes

- **La voie orale doit être privilégiée pour l'administration des opioïdes. Lorsque le traitement est impossible par voie orale, les voies transdermique et rectale doivent être**

envisagées. S'il faut recourir à l'administration parentérale, la voie sous-cutanée est le premier choix. Il n'est pas recommandé d'administrer les opioïdes par voie intramusculaire.

La biodisponibilité, l'activité relative et la durée d'analgésie de la morphine administrée par voie orale et par voie rectale sont semblables<43>. L'introduction récente de suppositoires de morphine à effet prolongé facilite l'administration de ce médicament<43,44>. L'administration transdermique de fentanyl doit être envisagée chez les patientes qui ne peuvent pas prendre de médicaments par voie orale, chez celles dont le tractus gastro-intestinal n'est pas fonctionnel, ou chez celles qui tolèrent mal les autres opioïdes<45–47>.

Les opioïdes administrés par voie sous-cutanée sont généralement bien tolérés. Le recours à la voie sous-cutanée réduit la demande de soins infirmiers et convient aussi bien aux traitements par injections intermittentes qu'aux perfusions continues. En outre, il est facile de l'enseigner aux patientes et aux membres de leur famille. En règle générale, il faut changer le site de perfusion aux quatre à sept jours seulement<48>. L'administration intraveineuse d'opioïdes n'est pas plus avantageuse que l'administration sous-cutanée, et elle commande des changements douloureux et fréquents du site de perfusion. L'administration des opioïdes par voie intramusculaire, qui est douloureuse et peu commode, n'est pas recommandée<49,50>.

Les métabolites de certains opioïdes (dont la morphine et la codéine) sont actifs et excrétés par les reins<51>. Les patientes qui sont déshydratées, âgées ou diabétiques, ou encore qui présentent une insuffisance rénale, risquent particulièrement d'être atteintes des effets indésirables d'une opiothérapie. Une hydratation suffisante, une revue du profil médicamenteux et, à l'occasion, le recours à un autre opioïde (p. ex., l'hydromorphone, l'oxycodone et le fentanyl) permettront habituellement d'éviter ces problèmes<52>.

Bien que les opioïdes soient métabolisés au niveau du foie, en général, seules les patientes atteintes d'une affection hépatique grave pourraient avoir besoin de changer d'opiothérapie.

- **Le passage d'un opioïde à un autre commande une conversion exacte reposant sur une observation étroite des patientes et sur un dosage rigoureux.**

La réponse des patientes aux différents opioïdes peut varier, et il peut se produire une tolérance croisée partielle. On trouvera au [tableau 2](#) l'activité relative approximative des opioïdes<53–55>. S'il faut changer d'opiothérapie à cause des effets secondaires intolérables d'un opioïde, il faudrait instaurer le nouveau traitement à 50 % de la dose équianalgésique recommandée. Cependant, lorsque la patiente éprouve des douleurs incontrôlables pendant la période de changement de médicament, il faut administrer la dose équianalgésique et effectuer rapidement un titrage pour parvenir à établir la dose efficace<27>.

- **Lorsqu'on passe de l'administration, pendant une période prolongée, de morphine ou d'hydromorphone par voie orale, à l'administration parentérale, il faut habituellement employer un ratio de 2:1.**

Il faut s'appuyer sur des études portant sur l'administration de doses simples, dont il n'est peut-être pas possible d'appliquer les résultats aux cas d'utilisation de longue durée, en vue de déterminer les doses équianalgésiques pour un même narcotique, suivant qu'on l'administre par voie orale ou par voie sous-cutanée, ou pour deux médicaments différents<55>. Cette recommandation est fondée sur un consensus et sur l'expérience clinique.

- **Suite à l'instauration d'une opiothérapie ou à toute modification de la dose ou de la voie d'administration, la posologie doit être évaluée après une période de 24 heures environ.**

La demi-vie d'élimination plasmatique de la morphine varie de 2 à 4 heures, et il faut environ 24 heures pour obtenir la stabilisation après l'instauration d'un traitement à la morphine ou tout changement de dose<43>. Si une patiente doit recevoir au moins trois doses supplémentaires pour contrer des accès de douleur au cours d'une période de 24 heures, il faut calculer de nouveau la dose quotidienne totale de l'opioïde en additionnant la quantité globale des doses supplémentaires administrées avec la quantité globale de base pour une période de 24 heures. Les renseignements consignés par les patientes sont irremplaçables dans la mise au point de la posologie. Il faudrait donc encourager les patientes à tenir un journal de bord dans lequel elles inscriraient les doses des analgésiques pris, le niveau de la douleur qu'elles éprouvent avant l'administration de chaque dose et une heure après, et tout effet indésirable.

- **La tolérance aux opioïdes est rare et ne doit pas être prise pour une toxicomanie. La dépendance physique aux opioïdes est fréquente. Ce n'est pas un symptôme de toxicomanie.**

La tolérance : La tolérance se caractérise par l'apparition progressive d'une résistance aux effets d'un médicament, de sorte qu'il faut augmenter la dose pour obtenir le même effet. On acquiert rapidement une tolérance aux effets indésirables des opioïdes comme la dépression respiratoire, la sédation et la nausée. La tolérance à la constipation, toutefois, s'acquiert beaucoup plus lentement. Chez la plupart des patientes, la tolérance analgésique apparaît lentement<56>. La crainte de la tolérance ne doit pas inciter le médecin à renoncer à administrer des opioïdes à une patiente qui éprouve de la douleur. L'augmentation de la douleur indique plus souvent une progression de la maladie que l'apparition d'une tolérance analgésique.

La dépendance physique : La dépendance physique est causée par l'adaptation physiologique des tissus aux effets d'un médicament, de sorte que l'interruption du traitement pharmaceutique ou l'administration d'un antagoniste entraîneront un syndrome de sevrage. Toutes les patientes qui reçoivent des opioïdes acquièrent une dépendance physique à ces médicaments après plusieurs semaines. Il est cependant relativement aisé d'interrompre l'opiothérapie chez les patientes qui n'en ont plus besoin. Il est possible de réduire la dose initiale de 75 % dans un premier temps et d'abaisser graduellement les 25 % restants sur une période de 10 jours à 2 semaines.

La dépendance psychologique : Dans le contexte de l'opiothérapie contre la douleur chronique, la toxicomanie est caractérisée par un profil tenace d'utilisation dysfonctionnelle des opioïdes, qu'on pourrait reconnaître à certains ou à l'ensemble des éléments suivants : des conséquences négatives attribuables à l'utilisation des opioïdes (p. ex., diminution de la fonction en dépit du soulagement de la douleur), un dérapage quant à l'utilisation des opioïdes (p. ex., ne pas respecter la posologie et obtenir de multiples prescriptions) et une obsession liée à l'obtention des opioïdes, malgré une analgésie satisfaisante<57>. Il est extrêmement rare que les patientes qui prennent des opioïdes contre la douleur reliée au cancer acquièrent une dépendance psychologique. On estime que chez une patiente qui n'a pas d'antécédents d'abus de substances intoxicantes, le risque de dépendance psychologique, ou toxicomanie, serait de l'ordre d'un cas sur 1 000 ou moins<58,59>.

La pseudo-toxicomanie : Les personnes aux prises avec une douleur intense qu'on ne parvient pas à soulager peuvent déployer des efforts énormes pour obtenir le soulagement voulu, et ce comportement est parfois perçu comme un signe de toxicomanie. La pseudo-toxicomanie est rapidement éliminée par l'administration d'une analgésie satisfaisante<60>.

Effets indésirables des analgésiques

Les réponses des patientes aux opioïdes varient<61>. Par conséquent, les effets indésirables survenant avec un médicament pourraient ne pas se produire lorsqu'on administre un autre médicament de la même classe.

La constipation : La constipation touche 90 % des patientes qui reçoivent une opiothérapie<62–64>. Une ordonnance pour un opioïde devrait donc s'accompagner à tout coup de consignes relatives à un traitement intestinal préventif. L'administration régulière de laxatifs est indispensable aussi longtemps que les opioïdes seront utilisés. Aucune étude d'envergure n'a comparé deux laxatifs entre-eux. On sait toutefois qu'il faut habituellement recourir à un laxatif stimulant. Puisqu'il arrive souvent que les patientes ont besoin de plus d'un type de laxatif<65>, les traitements intestinaux courants associent souvent un laxatif émoullissant (laxatif ramollissant les selles) et un laxatif stimulant, qui sont administrés en doses de plus en plus fortes jusqu'à ce qu'on parvienne à instituer des habitudes d'évacuation intestinale acceptables pour la patiente<18>.

Les nausées et les vomissements : Ces effets secondaires touchent environ le tiers des patientes lors de la mise en route de l'opiothérapie. Il s'agit normalement de complications de courte durée qui peuvent être corrigées par l'administration d'anti-nauséeux pendant une brève période. Si la nausée persiste, il faut recourir à l'administration régulière d'antiémétiques ou envisager la possibilité de changer d'opioïde. Il faut envisager l'utilisation de plus d'un type d'antiémétique (un médicament favorisant la motilité gastrique, des phénothiazines, des stéroïdes), car la nausée est souvent plurifactorielle.

La sédation : Une sédation peut survenir, surtout chez les personnes âgées. Il importe de recommander aux patientes de s'abstenir de conduire un véhicule moteur ou d'utiliser de l'équipement nécessitant une vigilance pendant les périodes de mise en route ou de modification de l'opiothérapie<66,67>. La sédation est souvent plus marquée au cours des trois à cinq premiers jours suivant le changement d'opioïde ou la modification de la dose et peut se stabiliser par la suite, ce qui permet aux patientes de recommencer à conduire<68>. Le méthylphénidate neutralise l'effet sédatif des opioïdes et peut être utilisé pour les patientes chez qui les stimulants du système nerveux central ne sont pas contre-indiqués<69>.

La confusion : Les analgésiques peuvent causer de la confusion, en particulier chez les patientes âgées ou extrêmement affaiblies. Dans ces circonstances, il y a lieu d'effectuer une évaluation des nombreuses causes possibles de la confusion. Puisque la vulnérabilité aux effets secondaires des opioïdes varie considérablement d'une personne à l'autre, il faudrait essayer un autre médicament si on ne trouve pas d'autre cause de confusion<27,70>.

La dépression respiratoire : La dépression respiratoire significative sur le plan clinique constitue rarement un problème chez les patientes atteintes du cancer qui reçoivent des opioïdes pendant une période prolongée. La naloxone, un antagoniste spécifique des opioïdes, peut être administrée dans certains cas. Cependant, l'usage intempestif de la naloxone peut entraîner chez les patientes une réaction aiguë de sevrage, accompagnée de souffrances et de douleurs. Par conséquent, il ne faut pas recourir à la naloxone chez les patientes qui ne sont pas hypoxiques, qui n'affichent qu'un degré modéré de ralentissement de la fonction respiratoire et chez qui l'on ne prévoit pas d'autre dépression respiratoire attribuable aux opioïdes. Chez les patientes en phase terminale, le ralentissement de la fonction respiratoire est attribuable à la progression du cancer, et il ne faut pas recourir à la naloxone ou interrompre l'opiothérapie.

Les réactions allergiques : Moins de 1 % des patientes présentent de véritables réactions allergiques aux opioïdes. Dans bien des cas, les patientes qui se croient allergiques à la morphine méprennent ses effets secondaires pour une allergie. Il est toutefois raisonnable d'utiliser d'autres opioïdes si des effets indésirables graves se produisent au début du traitement. Dans les véritables cas d'allergie à la morphine, on peut utiliser d'autres opioïdes appartenant à des familles distinctes sur le plan chimique (méthadone, oxycodone, fentanyl). Chez les patientes qui reçoivent des opioïdes, le prurit n'est pas une réaction allergique. Il est plutôt attribuable à une histaminolibération reliée aux opioïdes. Si l'administration d'un autre opioïde ne permet pas de calmer les démangeaisons, l'utilisation d'un antihistaminique pendant quelques jours soulagera la patiente jusqu'à la résorption de l'histaminolibération, quelques jours plus tard.

Analgésiques adjuvants

- **Des analgésiques adjuvants doivent être administrés, au besoin, en association avec un analgésique opioïde ou non opioïde.**

Les analgésiques adjuvants sont des médicaments qui, utilisés principalement pour d'autres indications, se sont révélés utiles dans le traitement de la douleur. Les analgésiques adjuvants utilisés couramment sont décrits ci-dessous.

Les corticostéroïdes : Il existe de plus en plus de données démontrant que, en plus d'accroître l'appétit et la sensation de bien-être, les corticostéroïdes peuvent agir sur les douleurs métastatiques osseuses et hépatiques et sur les douleurs attribuables à la compression nerveuse<71,72>. Il a été observé que la dexaméthasone apportait du soulagement aux patientes qui souffraient de compression médullaire métastatique. Les auteurs d'une étude contrôlée à laquelle participaient des patientes atteintes d'un cancer évolué ont signalé que l'administration de prednisolone par voie orale avait un effet analgésique important (preuves de niveau I)<73,74>.

Les antidépresseurs : Les antidépresseurs tricycliques sont utiles dans le traitement de douleurs neurogènes<75> et ils agissent fort probablement en inhibant la transmission nociceptive dans la corne postérieure de la moelle épinière. C'est l'utilisation de l'amitriptyline qu'on a signalée le plus souvent à cet égard. Cependant, ce médicament a des effets secondaires anticholinergiques, comme la xérostomie et la constipation, et son usage présente souvent des difficultés chez les patientes atteintes d'un cancer. La dose nécessaire pour obtenir le soulagement de la douleur est habituellement inférieure à celle pour traiter la dépression, et les effets bénéfiques peuvent être observés plus rapidement, souvent après une période de trois à cinq jours. Il existe d'autres antidépresseurs dont les effets anticholinergiques sont moindres, par exemple, la désipramine et la nortriptyline. La paroxétine, un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine qui est efficace dans le traitement des douleurs reliées aux neuropathies diabétiques, s'est également avérée utile dans le traitement des autres douleurs neurogènes (preuves de niveau V)<76>.

Les anticonvulsivants : Ces médicaments peuvent être utiles dans le traitement de la composante lancinante des douleurs neurogènes, comme en témoignent les études sur la névralgie du trijumeau<77>. Au nombre des médicaments couramment employés, on trouve la carbamazépine, la gabapentine, la phénytoïne, l'acide valproïque, le topiramate et le clonazépam. La carbamazépine a déjà été le médicament de première intention. Toutefois, il a été observé depuis lors que la gabapentine est efficace dans le soulagement des douleurs neurogènes attribuables aux algies post-zostériennes et dans l'amélioration de l'humeur et de la qualité de vie

(preuves de niveau I)<78>. Il n'y a pas pour le moment d'études randomisées et contrôlées qui comparent la gabapentine avec d'autres anticonvulsivants.

Les anesthésiques locaux : Les anesthésiques locaux administrés par voie systémique, comme la mexilétine, la tocainide ou la flécaïnide, peuvent servir dans le traitement des douleurs neurogènes réfractaires<79>. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on associe la mexilétine aux antidépresseurs tricycliques, car certaines patientes pourraient avoir subi des effets indésirables psychopathogènes. Le rôle relatif de chaque classe de médicaments et l'incidence de la toxicité combinée restent à établir. On a eu recours à des anesthésiques locaux topiques pour soulager les douleurs neurogènes, surtout lorsqu'un nerf cutané est en cause, comme dans les cas d'algies post-zostériennes<80>.

Les inhibiteurs de la substance P : La capsaïcine, qui est un inhibiteur de la substance P et un analgésique topique, a été préconisée pour atténuer l'hyperalgie cutanée et la douleur neurogène cuisante, mais son efficacité n'a pas encore été démontrée<81>.

Les diphosphonates : Les diphosphonates (p. ex. le pamidronate) sont les médicaments de première intention dans le traitement de l'hypercalcémie maligne. Ces médicaments, qui inhibent la résorption osseuse, permettront de prévenir ou de soulager la douleur osseuse d'origine maligne et les autres complications squelettiques chez certaines patientes présentant des métastases osseuses (preuves de niveau I)<82–90>. Chez les patientes présentant de multiples sièges métastatiques douloureux, le plan de traitement devrait prévoir l'administration précoce d'une perfusion de diphosphonate. À l'heure actuelle, les données au sujet de la question de savoir si le recours aux diphosphonates chez les patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade précoce réduit la fréquence des métastases osseuses sont contradictoires<89–91>. Dans une étude randomisée et contrôlée dont Hortobogyi et ses collaborateurs ont rendu compte<89>, 382 patientes atteintes d'un cancer du sein avec métastases osseuses ont été réparties pour recevoir aux 3 à 4 semaines soit un traitement au pamidronate par voie intraveineuse, soit un placebo. Au cours des deux années suivantes, les patientes se sont prêtées à des évaluations mensuelles. Il a été constaté que les patientes traitées par pamidronate étaient beaucoup moins nombreuses que celles du groupe témoin à présenter des résultats plus élevés aux évaluations de la douleur (41 % c. 55 %, $p = 0,015$), à utiliser plus d'analgésiques (26 % c. 40 %, $p = 0,011$), ou encore, à avoir eu besoin de recevoir une radiothérapie osseuse pour soulager la douleur (28 % c. 45 %, $p < 0,001$).

Méthodes non pharmaceutiques de soulagement de la douleur

- **Des moyens non pharmaceutiques comme les interventions psychosociales, les méthodes physiatriques et les thérapies complémentaires peuvent apporter du soulagement.**

La combinaison de méthodes pharmaceutiques et non pharmaceutiques pour contrôler la douleur entraîne un soulagement efficace de la douleur<21,31>.

Interventions psychosociales

Les thérapies cognitives du comportement comprennent l'entraînement à la relaxation, l'hypnose, le rêve éveillé dirigé, la distraction, les instructions verbales pour venir à bout de problèmes et la résolution de problèmes<21,80,92>. Les techniques de relaxation sont parfois très utiles dans l'apaisement des souffrances liées à la douleur. Elles peuvent conjuguer des modes précis de respiration, des techniques de visualisation et des techniques de stimulation sonore faisant appel à de la musique ou à des sons de la nature. Selon une méta-analyse portant sur la thérapie cognitive du comportement, la relaxation faisant appel au rêve éveillé dirigé par hypnose était la

technique de soulagement de la douleur la plus efficace<93>. Dans une étude randomisée et contrôlée présentée par Spiegel et Bloom<94>, les interventions faisant appel aux groupes de soutien et à l'hypnose ont permis d'amoindrir efficacement la dépression, la fatigue et la douleur (preuves de niveau I).

Les méthodes physiatriques

Ces méthodes comprennent l'exercice physique, l'immobilisation, la neurostimulation transcutanée (NSTC), l'application superficielle de chaleur et de froid, le massage et les vibrations<95>. Ces techniques sans effraction sont faciles à enseigner et pourraient aider les patientes à se détendre, soulager les spasmes musculaires ou faire oublier la douleur. Bien que l'application superficielle de chaleur est sécuritaire sous toutes ses formes, les méthodes qui font appel à la chaleur appliquée en profondeur, comme la diathermie ou l'ultrasonothérapie, pourraient favoriser la croissance tumorale. La thérapie par le froid réduit l'inflammation et l'œdème si elle est appliquée peu après une blessure. En outre, elle peut favoriser le soulagement des spasmes musculaires. Bien que les preuves scientifiques qui démontrent le rôle du massage dans le soulagement de la douleur sont limitées, cette technique aide souvent à soulager les spasmes musculaires et à favoriser la relaxation<96>.

Il semble que le lymphœdème, qui peut entraîner une gêne extrême et parfois de la douleur, répondrait à la compressothérapie (voir le [guide 11](#)).

Lorsque le mouvement provoque de la douleur malgré l'administration d'une pharmacothérapie globalement satisfaisante, il pourrait être bénéfique de recourir à des techniques qui portent sur la position du corps ou sur l'immobilisation<65>. Il faut toutefois éviter dans toute la mesure du possible l'immobilisation prolongée, que ce soit du corps entier ou d'un membre, afin de prévenir les contractures articulaires, l'atrophie musculaire, le déconditionnement cardiovasculaire et la perte fonctionnelle.

Thérapies complémentaires

Les thérapies dites complémentaires, parallèles ou non traditionnelles comprennent les techniques de l'esprit (méditation, prière, biofeedback), des exercices (Qi Gong, tai chi, yoga), des méthodes de guérison par l'énergie (toucher thérapeutique, reiki, toucher de guérison), l'homéopathie et les plantes médicinales. L'acupuncture est une thérapie complémentaire contre la douleur qui est généralement acceptée même si aucune étude randomisée et contrôlée ne s'est penchée sur le recours à cette méthode pour soulager la douleur chronique<96>. Encore qu'il n'y ait pas de données scientifiques rigoureuses qui appuient l'efficacité de ces techniques dans le soulagement de la douleur d'origine cancéreuse<96,97>, de plus en plus de patientes les intègrent à leur plan de traitement de la douleur. Il arrive souvent que les patientes hésitent à discuter de l'utilisation de ces techniques avec leur médecin, même si elles trouvent qu'une certaine thérapie complémentaire leur est bénéfique<98>. L'établissement d'une communication ouverte et d'un climat de respect pour traiter des préférences des patientes les encouragera à observer un plan de traitement de la douleur qui conjugue de multiples thérapies, suivant la combinaison qui convient le mieux à chacune<99>.

Interventions neurochirurgicales

- **Il ne faut envisager la possibilité de pratiquer des interventions neurologiques effractives que lorsque toutes les autres méthodes ont échoué.**

Les patientes qui souffrent de douleurs réfractaires devraient être aiguillées vers des spécialistes de la douleur. Les traitements sans effraction doivent toujours précéder le recours aux interventions palliatives effractives<28>. À l'exception des cas de compression médullaire, il est rare qu'on doive recourir à des interventions neurochirurgicales pour traiter la douleur cancéreuse. Les blocs nerveux périphériques ou les blocs du système nerveux central ne doivent être envisagés que lorsqu'on a diagnostiqué un syndrome douloureux bien défini. Ces techniques comptent le bloc sympathique neurolytique contre la plexopathie brachiale, le bloc intercostal contre les douleurs thoraciques localisées et la cordotomie antérolatérale contre la douleur unilatérale à un membre lorsque celle-ci provient des segments médullaires inférieurs à C3-C4. Comme dans les autres domaines de traitement, la réussite des interventions neurolytiques dépend des personnes qui les pratiquent. La perfusion d'opioïdes par voie intrarachidienne ou intraventriculaire peut être indiquée chez certaines patientes pour qui l'administration systématique n'est pas efficace ou entraîne des effets secondaires intolérables, et dans les cas où les cliniciens ont accès à des anesthésistes compétents et expérimentés<100>.

Références

1. Foley KM. Pain syndromes in patients with cancer. Dans : Bonica JJ, Ventafrida V, Fink BR, Jones LE, Loeser JD, s.l.d. *Advances in pain research and therapy*. Vol. 2. New York: Raven Press; 1979. p. 59-75.
2. Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest* 1989;95(Suppl):2S-4S.
3. Comité directeur des guides de pratique clinique pour la prise en charge et le traitement du cancer du sein. Guides de pratique clinique pour la prise en charge et le traitement du cancer du sein. *JAMC* 1998;158(3 Suppl):SF1-94. Disponible : www.cma.ca/cmaj/vol-158/issue-3/breastcpg
4. Regan JM, Peng P. Neurophysiology of cancer pain. *Cancer Control* 2000;7(2):111-9.
5. Temple WE, Ketcham AS. Preservation of the intercostobrachial nerve during axillary dissection for breast cancer. *Am J Surg* 1985;150:585-8.
6. Wallace MS, Wallace AM, Lee J, Dobke MK. Pain after breast surgery: a survey of 282 women. *Pain* 1996;66:195-205.
7. Carpenter JS, Andrykowski MA, Sloan P, Cunningham L, Cordova MJ, Studts JL, et al. Postmastectomy/postlumpectomy pain in breast cancer survivors. *J Clin Epidemiol* 1998;51(12):1285-92.
8. Kori SH, Foley KM, Posner JP. Brachial plexus lesions in patients with cancer: 100 cases. *Neurology* 1981;31:45-50.
9. Vecht CJ. Arm pain in the patient with breast cancer. *J Pain Symptom Manage* 1990;5:109-17.

10. Hagen N, Stulman J, Krol G, Foley K, Portenoy R. The role of myelography and magnetic resonance imaging in cancer patients with symptomatic and asymptomatic epidural disease. *Neurology* 1989;39(Suppl 1):309.
11. Bruera E, Kuehn N, Miller MJ, Selmsler P, Macmillan K. Edmonton Symptom Assessment System (ESAS): a simple method for the assessment of palliative care patients. *J Palliat Care* 1991;7:6-9.
12. Foley KM. Pain assessment and cancer pain syndromes. Dans : Doyle D, Hanks GWC, MacDonald N, s.l.d. *Oxford textbook of palliative medicine*. New York: Oxford University Press; 1993. p. 148-65.
13. Organisation mondiale de la santé. *Traitement de la douleur cancéreuse et soins palliatifs*. Rapport d'un comité expert de l'OMS. Série des rapports techniques de l'OMS, vol. 804. Genève : L'Organisation; 1990. p. 1-75.
14. Aapro M, Cull A. Depression in breast cancer patients: the need for treatment [revue]. *Ann Oncol* 1999;10(6):627-36.
15. Librach SL, Squires BP. 1997 *The Pain manual: principles and issues in cancer pain management*. Pegasus: Montréal.
16. Portenoy RK, Miransky J, Thaler HT, Hornung J, Bianchi C, Cibas-Kong I, et al. Pain in ambulatory patients with lung or colon cancer. Prevalence, characteristics, and effect. *Cancer* 1992;70:1616-24.
17. Von Roenn JH, Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK, Pandya KJ. Physician attitudes and practice in cancer pain management. A survey from the Eastern Cooperative Oncology Group. *Ann Intern Med* 1993;119:121-6.
18. Cleary JF. Cancer pain management. *Cancer Control* 2000;7:120-31.
19. Yadgood MC, Miller PJ, Mathews PA. Relieving the agony of the new pain management standards. *Am J Hospice Palliative Care* 2000;17(5):333-41.
20. Vachon ML, Kristjanson L, Higginson I. Psychosocial issues in palliative care: the patient, the family, and the process and outcome of care. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:142-50.
21. Thomas EM, Weiss SM. Nonpharmacological interventions with chronic cancer pain in adults. *Cancer Control* 2000;7(2):157-64.
22. Kurman MR. Systemic therapy (chemotherapy) in the palliative treatment of cancer pain. Dans : Patt RB, s.l.d. *Cancer pain*. Philadelphie : J.B. Lippincott; 1993. p. 251-74.
23. Stam HJ, Goss C, Rosenal L, Ewems S. Cancer pain and distress in patients undergoing radiotherapy. *Pain* 1984;20(Suppl 2):S181.
24. Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, Melzack R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain* 1993;52:259-85.
25. Mao J, Price DD, Mayer DJ. Mechanisms of hyperalgesia and morphine tolerance: a current view of their possible interactions. *Pain* 1995;62:259-74.

26. Hoskins PJ. Radiotherapy in symptom management. Dans : Doyle D, Hanks GWC, MacDonald N, s.l.d. *Oxford textbook of palliative medicine*. New York: Oxford University Press; 1993. p. 117-29.
27. MacDonald N, Der L, Allan S, Champion P. Opioid hyperexcitability: the application of alternate opioid therapy. *Pain* 1993;53:353-5.
28. Zech DF, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehmann KA. Validation of World Health Organization guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain* 1995;63:65-76.
29. Miguel R. Interventional treatment of cancer pain: The fourth step in the World Health Organization analgesic ladder? *Cancer Control* 2000;7(2):149-56.
30. Rawlins MD. Non-opioid analgesics. Dans : Doyle D, Hanks GWC, MacDonald N, s.l.d. *Oxford textbook of palliative medicine*. New York: Oxford University Press; 1993. p. 182-7.
31. Jacox A, Carr DB, Payne R, Berde CB, Brietbart W, Cain J, et al. *Management of cancer pain* [guide de pratique clinique n° 9; publication de l'AHCPR n° 94-0592]. Rockville (MD): Agency for Health Care Policy and Research, US Department of Health and Human Services, Public Health Service; mars 1994. p. 49.
32. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:723-31.
33. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, Davies HW, Struthers BJ, Bittman RM, et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995;123:241-9.
34. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1520-8.
35. Fitzgerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001;345:433-42.
36. Stein C, Hassan AH, Lehrberger K, Giefing J, Yassouridis A. Local analgesic effect of endogenous opioid peptides. *Lancet* 1993;342:321-4.
37. Stein C. The control of pain in peripheral tissue by opioids. *N Engl J Med* 1995;332:1685-90.
38. Hanks GWC, Cherny N. Opioid analgesic therapy. Dans : Doyle D, Hanks GWC, MacDonald N, s.l.d. *Oxford textbook of palliative medicine*. New York: Oxford University Press; 1997. p. 29.
39. De Conno F, Groff L, Brunelli C, Zecca E, Ventafridda V, Ripamonti C. Clinical experience with oral methadone administration in the treatment of pain in 196 cancer patients. *J Clin Oncol* 1996;14(10):2836-42.
40. Kaiko RF, Foley KM, Grabinski PY, Heidrich G, Rogers AG, Inturrisse CE, et al. Central nervous system excitatory effects of meperidine in cancer patients. *Ann Neurol* 1983;13:180-5.

41. Hoskin PJ, Hanks GW. Opioid agonist-antagonist drugs in acute and chronic pain states. *Drugs* 1991;41:326-44.
42. Houde RW. Analgesic effectiveness of the narcotic agonist-antagonists. *Br J Clin Pharmacol* 1979;7:297S-308S.
43. Expert Working Group of the European Association for Palliative Care. Morphine in cancer pain: modes of administration [revue]. *BMJ* 1996;312:823-6.
44. Bruera E, Fainsinger R, Spachynski K, Babul N, Harsanyi Z, Darke AC. Clinical efficacy and safety of a novel controlled-release morphine suppository and subcutaneous morphine in cancer pain: a randomized evaluation. *J Clin Oncol* 1995;13:1520-27.
45. Ahmedzai S, Allan E, Fallon M, Finlay IG, Hanks GW, Hanna M, et al. Transdermal fentanyl in cancer pain. *J Drug Dev* 1994;6:93-7.
46. Ahmedzai S, Brooks D. Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy, and quality of life. The TTS-Fentanyl Comparative Trial Group. *J Pain Symptom Manage* 1997;13(5):254-61.
47. Donner B, Zenz M, Strumpf M, Raber M. Long term treatment of cancer pain with transdermal fentanyl. *J Pain Symptom Manage* 1998;15(3):168-75.
48. Bruera E, Macmillan K, Selmsler P, MacDonald RN. Decreased local toxicity with subcutaneous diamorphine (heroin): a preliminary report. *Pain* 1990;43:91-4.
49. Storey P, Hill HH, St. Louis RH, Tarver EE. Subcutaneous infusions for control of cancer symptoms. *J Pain Symptom Manage* 1990;5:33-41.
50. McQuay HJ. Opioid clinical pharmacology and routes of administration. *Br Med Bull* 1991;47:703-17.
51. Osborne R, Joel S, Grebenik K, Trew D, Slevin M. The pharmacokinetics of morphine and morphine glucuronides in kidney failure. *Clin Pharmacol Ther* 1993;54:158-67.
52. Bruera E, Franco JJ, Maltoni M, Watanabe S, Suarez-Almazor M. Changing pattern of agitated impaired mental status in patients with advanced cancer: association with cognitive monitoring, hydration and opiate rotation. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:287-91.
53. Cherny NI, Portenoy RK. The management of cancer pain [revue]. *CA Cancer J Clin* 1994;44:263-303.
54. Max M, Payne R. Principles of analgesic use in the treatment of acute pain and cancer pain. American Pain Society; 1999.
55. Anderson R, Saiers JH, Abram S, Schlicht C. Accuracy in equianalgesic dosing: conversion dilemmas. *J Pain Symptom Manage* 2001;21:397-406.
56. Twycross R. *Pain relief in advanced cancer*. Londres: Churchill Livingstone; 1994. p. 339.
57. American Society of Addiction Medicine. Public policy statement on definitions related to the use of opioids in pain treatment. Chevy Chase (MD): The Society; 1997.

58. Porter J, Jick H. Addiction rare in patients treated with narcotics [lettre]. *N Engl J Med* 1980;302:123.
59. Kanner RM, Foley K. Patterns of narcotic use in a cancer pain clinic. *Ann N Y Acad Sci* 1981;362:161-72.
60. Weissman DE, Haddox JD. Opioid pseudoaddiction: an iatrogenic syndrome. *Pain* 1989;36:363-6.
61. Insel PA. Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. Dans : Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, s.l.d. *Goodman and Gilman's the pharmacologic basis of therapeutics*. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1996. p. 624.
62. Manara L, Bianchetti A. The central and peripheral influences of opioids on gastrointestinal propulsion. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1985;25:249-73.
63. Wald A. Constipation in elderly patients. Pathogenesis and management. *Drugs Aging* 1993;3:220-31.
64. Mancini I, Bruera E. Constipation in advanced cancer patients. *Support Care Cancer* 1998;6(4):356-64.
65. Groenwald SL, Frogge MH, Goodman M, Henke Yarbrow C, (1997) *Cancer nursing: principles and practice*. Sudbury (MA): Jones & Bartlett; 1997.
66. Hanks GW. Morphine sans morpheus. *Lancet* 1995;346:652-3.
67. Vainio A, Ollila J, Matikainen E, Rosenberg P, Kalso E. Driving ability in cancer patients receiving long-term morphine analgesia. *Lancet* 1995;346:667-70.
68. Bruera E, Macmillan K, Hanson J, MacDonald RN. The cognitive effects of the administration of narcotic analgesics in patients with cancer pain. *Pain* 1989;39:13-6.
69. Bruera E, Watanabe S. Psychostimulants as adjuvant analgesics. *J Pain Symptom Manage* 1994;9:412-5.
70. De Stoutz ND, Bruera E, Suarez-Almazor M. Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:378-84.
71. Ettinger AB, Portenoy RK. The use of corticosteroids in the treatment of symptoms associated with cancer. *J Pain Symptom Manage* 1988;3:99-103.
72. Tannock I, Gospodarowicz M, Meakin M, Panzarella T, Stewart L, Rider W. Treatment of metastatic prostate cancer with low dose prednisone: evaluation of pain and quality of life as pragmatic indices of response. *J Clin Oncol* 1989;7:590-7.
73. Posner JB. Back pain and epidural spinal cord compression [revue]. *Med Clin North Am* 1987;71:185-205.
74. Bruera E, Roca E, Cedaro L, Carraro S, Chacon R. Action of oral methylprednisolone in terminal cancer patients: a prospective randomized double-blind study. *Cancer Treat Rep* 1985;69:751-4.

75. Watson CP. Antidepressant drugs as adjuvant analgesics. *J Pain Symptom Manage* 1994;9:392-405.
76. Sindrup SH, Gram LF, Brosen K, Eshoj O, Mogensen EF. The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. *Pain* 1990;42:135-44.
77. McQuay H, Carroll D, Jadad RJ, Wiffen P, Moore A. Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review. *BMJ* 1995;311:1047-52.
78. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized trial. *JAMA* 1998;280(21):1837-42.
79. Beckonja MM. Local anaesthetics as adjuvant analgesics. *J Pain Symptom Manage* 1994;9:491-9.
80. Portenoy RK, Foley KM. Management of cancer pain. Dans : Holland JC, Rowland JH, s.l.d. *Handbook of psychooncology*. New York: Oxford University Press; 1989. p. 369-83.
81. Watson CP. Topical capsaicin as an adjuvant analgesic. *J Pain Symptom Manage* 1994;9:425-33.
82. Conte PF, Latreille J, Mauriac L, Calabresi F, Santos R, Campos D, et al. Delay in progression of bone metastases in breast cancer patients treated with intravenous pamidronate: results from a multinational randomized controlled trial. The Aredia Multinational Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1996;14:2552-9.
83. Ernst DS, MacDonald RN, Paterson AH, Jensen J, Brasher P, Bruera E. A double-blind, crossover trial of intravenous clodronate in metastatic bone pain. *J Pain Symptom Manage* 1992;7:4-11.
84. Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L, Blayney D, Lipton A, Sinoff C, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. *N Engl J Med* 1996;335:1785-91.
85. Lipton A, Glover D, Harvey H, Grabelsky S, Zelenakas K, Macerata R, et al. Pamidronate in the treatment of bone metastases: results of 2 dose-ranging trials in patients with breast or prostate cancer. *Ann Oncol* 1994;5(Suppl 7):S31-5.
86. Paterson AHG, Powles TJ, Kanis JA, McCloskey E, Hanson J, Ashley S. Double-blind control trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:59-65.
87. Theriault R, Lipton A, Leff R, Gluck S, Stewart J, Costello S, et al. Reduction of skeletal related complications in breast cancer patients receiving hormone therapy by monthly pamidronate sodium (Aredia) infusion [résumé]. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1996;15:A122.
88. Thiebaud D, Leyvraz S, von Fliedner V, Perey L, Cornu P, Thiebaud S, et al. Treatment of bone metastases from breast cancer and myeloma with pamidronate. *Eur J Cancer* 1991;27:37-41.

89. Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A, Porter L, Blayney D, Sinoff C, et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16(6):2038-44.
90. Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN, Leff R, Gluck S, Stewart JF, et al. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1999;17(3):846-54.
91. Paterson AHG, McCloskey EV, Ashley S, Powles TJ, Kanis JA. Reduction of skeletal morbidity and prevention of bone metastases with oral clodronate in women with recurrent breast cancer in the absence of skeletal metastases [résumé]. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1996;15:A104.
92. Breitbart W, Passik SD. Psychological and psychiatric interventions in pain control. Dans : Doyle D, Hanks GWC, MacDonald N, s.l.d. *Oxford textbook of palliative medicine*. New York: Oxford University Press; 1993. p. 244-56.
93. Devine EC, Westlake SK. The effect of psychoeducational care provided to adults with cancer: meta-analysis of 116 studies. *Oncol Nurs Forum* 1995;22:1369-81.
94. Spiegel D, Bloom JR. Group therapy and hypnosis reduce metastatic breast carcinoma pain. *Psychosom Med* 1983;45:333-9.
95. Thompson JW, Filshie J. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) and acupuncture. Dans : Doyle D, Hanks GWC, MacDonald N, s.l.d. *Oxford textbook of palliative medicine*. New York: Oxford University Press; 1993. p. 229-43.
96. Sellick SM, Zaza C. Critical review of 5 non pharmacologic strategies for managing cancer pain. *Cancer Prevent Control* 1998;2(1):7-14.
97. Jacobson JS, Workman SB, Kronenberg F. Research on complementary/alternative medicine for patients with breast cancer: A review of the biomedical literature. *J Clin Oncol* 2000;18(3):668-83.
98. Rhiner M, Dean GE, Ducharme S. Non pharmacologic measures to reduce cancer pain in the home. *Home Health Care Manage Prac* 1996;8(2):41-7.
99. Cassileth BR, Chapman CC. Alternative and complementary cancer therapies. *Cancer* 1996;77:1026-34.
100. Swarm RA, Cousins MJ. Anaesthetic techniques for pain control. Dans : Doyle D, Hanks GWC, MacDonald N, s.l.d. *Oxford textbook of palliative medicine*. New York: Oxford University Press; 1993. p. 204-21.

Tableau 1 : Causes courantes de la douleur chronique chez les patientes atteintes de cancer du sein

Douleur directement attribuable aux lésions tumorales

Métastases osseuses

Métastases neurales

 Plexopathie brachiale

 Compression médullaire

 Carcinose méningée

 Neuropathie périphérique attribuable à la propagation tumorale

Métastases viscérales

 Plevre

 Foie

 Intestin

 Péritoine

Douleur attribuable au traitement antinéoplasique

Douleur au sein et dans l'épaule suite à l'intervention

Syndrome postmastectomie

Malaise et douleur reliés au lymphœdème

Douleur consécutive à la radiothérapie

Neuropathie périphérique

Douleur liée à une extravasation des médicaments

Phlébite

Mucosite

Cystite chimique (avec la cyclophosphamide)

Ostéoporose ou nécrose avasculaire

Affections préexistantes

Zona cutané

Tableau 2 : Agonistes opioïdes recommandés

Médicament	Voie d'administration	Dose équianalgésique (mg)	Durée (h)	Observations
Morphine	Sous-cutanée	10	3-4	Base de comparaison
	Orale	20	3-4	
Codéine	Orale	200	2-4	Habituellement associée à un non-opioïde
Oxycodone	Orale	15-20	2-4	Utilisée au palier 2* en association avec un non-opioïde. Utilisée au palier 3 comme agent unique
Hydromorphone	Sous-cutanée	2	2-4	
	Orale	6	2-4	
Diamorphine	Sous-cutanée	5	3-4	Réservée aux patientes qui présentent une réaction localisée à d'autres opioïdes
Fentanyl	Transdermique	Dans les cas de douleur aiguë, le médicament est environ de 100 à 200 fois plus actif que la morphine. L'équivalence n'est pas bien établie dans les cas de douleur chronique. Les timbres transdermiques libèrent 25, 50, 75 et 100 µg/h. Un timbre qui administre 25 µg/h correspond en gros à une thérapie à la morphine à libération prolongée de 45 mg/j ⁵⁴		

Des préparations à libération prolongée de morphine, de codéine, d'oxycodone et d'hydromorphone, dont la durée d'action est d'environ 12 heures, sont disponibles au Canada.

*Selon la méthode d'utilisation d'analgésiques en trois paliers proposée par l'Organisation mondiale de la santé.