

Des corticostéroïdes pour traiter la douleur cancéreuse ?

Référence

Haywood A, Good P, Khan S, et al. Corticosteroids for the management of cancer-related pain in adults. Cochrane Database Systematic Rev 2015, Issue 4.

Analyse de

Peter Pype, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, UGent

Question clinique

Chez les patients adultes souffrant de douleur cancéreuse, quelle est l'efficacité des corticostéroïdes versus placebo, absence d'intervention, traitement standard ou traitement antalgique non pharmacologique, sur l'intensité de la douleur ou le soulagement de la douleur rapportés par le patient ?

Contexte

La douleur est le symptôme le plus fréquent des patients cancéreux et, dans de nombreux cas, des antalgiques puissants sont nécessaires pour la contrôler (1,2). Les opiacés constituent le traitement de base, mais on y ajoute régulièrement des co-analgésiques, tels que les corticostéroïdes. En diminuant l'œdème, ils permettent de diminuer la douleur due à l'hypertension intracrânienne associée à une tumeur cérébrale ou la douleur due à une tumeur qui comprime la moelle épinière ou un nerf. L'action anti-inflammatoire des corticostéroïdes permettrait de combattre la douleur due à la tension de la capsule en cas de métastases hépatiques ou la douleur due à une rapide augmentation de la taille de la rate. Les corticostéroïdes inhibent aussi la synthèse des prostaglandines, ce qui pourrait avoir un effet antalgique en cas de métastases osseuses. Ils peuvent aussi réduire des effets indésirables des opiacés, à savoir les nausées et les vomissements. Leur effet antitumoral et antalgique a également été décrit dans des pathologies malignes hématologiques (lymphome malin, maladie de Kahler). En soins palliatifs, nombreux sont les patients à qui des corticostéroïdes sont prescrits, mais parfois sans un protocole de suivi précis. Des effets indésirables apparaissent alors fréquemment (surtout en cas d'administration prolongée), alors que les avantages cliniques sont souvent absents (3-6).

Résumé

Méthodologie

Synthèse méthodique avec méta-analyse

Sources consultées

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) 2014, Issue 4; MEDLINE (OVID); EMBASE (OVID); CINAHL; Science Citation Index (Web of Science); Conference Proceedings Citation Index – Science (Web of Science) (jusqu'en septembre 2014)
- les listes de références des études trouvées
- www.ClinicalTrials.gov ; www.controlled-trials.com/mrct ; International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) ; www.google scholar.com
- les auteurs des études non complètement publiées.

Études sélectionnées

- 15 études randomisées contrôlées (RCT) qui comparaient des corticostéroïdes (dexaméthasone par voie orale : N = 3, dexaméthasone par voie intraveineuse : N = 5, méthylprednisolone par voie orale : N = 2, et par voie intraveineuse : N = 3, prednisone par voie orale : N = 1 et prednisolone par voie orale : N = 1) versus placebo (N = 7) ou autre traitement pharmacologique ou non pharmacologique (comme l'irradiation ou la vertébroplastie) (N = 6) ou qui comparaient entre elles 2 doses de corticostéroïdes (N = 2).

Population étudiée

- 1926 patients (20 à 598 par étude) de plus de 18 ans souffrant de douleur due à différentes formes de cancer.

Mesure des résultats

- critères de jugement primaires : intensité de la douleur et soulagement de la douleur rapportés par le patient, mesurés à l'aide d'échelles validées (**échelle visuelle analogique (EVA)**, échelle de notation verbale ou numérique)
- critères de jugement secondaires : effets indésirables, qualité de vie, satisfaction des patients, autres critères de jugement pertinents tels que la rentabilité.

Résultats

- l'intensité de la douleur rapportée par le patient après 1 semaine était plus faible dans le groupe intervention que dans le groupe témoin, et ce de manière statistiquement significative (différence moyenne -0,84 avec IC à 95% de -1,38 à -0,30) (N = 6 et n = 315 patients) ;
- pas de données concernant la satisfaction des patients et la rentabilité
- amélioration de la qualité de vie dans 3 des 4 études qui ont évalué ce critère de jugement
- effets indésirables : toutes les études ne donnaient pas d'informations sur les effets indésirables ; quelques études n'ont pas ou que peu rapporté des effets indésirables versus contrôle ou placebo. Les effets indésirables les plus fréquents étaient l'agitation, l'insomnie, les événements gastro-intestinaux et cardiovasculaires, l'aspect « lunaire » du visage, l'anxiété, la rétention hydrique, l'hypocalcémie et l'hyperglycémie.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent qu'il existe une preuve faible de l'efficacité des corticostéroïdes sur le contrôle de la douleur chez les patients cancéreux. Certaines études ont montré un effet significatif sur le soulagement de la douleur, mais seulement à court terme. Cela pourrait être important pour les patients dont l'état clinique est mauvais. La recherche doit se poursuivre avec un plus grand nombre de participants pour évaluer la sécurité et l'efficacité des corticostéroïdes dans le traitement de la douleur cancéreuse chez les adultes et pour déterminer la dose idéale, la durée du traitement et le mode d'administration.

Financement de l'étude

Le National Institute for Health Research (NIHR) finance le groupe Cochrane « Pain, Palliative and Supportive Care » (PaPaS).

Conflits d'intérêts des auteurs

Les auteurs ne mentionnent pas de conflits d'intérêts.

Discussion

Considérations sur la méthodologie

La qualité méthodologique de cette synthèse méthodique est bonne. Différentes bases de données pertinentes ont été consultées, et la stratégie de recherche a été correctement décrite. Quatre auteurs,

indépendamment les uns des autres, ont sélectionné les études selon des critères prédéfinis et, en cas de divergence d'opinion, la décision d'inclure ou non l'étude a été prise à la majorité. L'extraction des données et l'évaluation du risque de biais ont été effectuées respectivement par quatre et six auteurs indépendamment les uns des autres. La qualité méthodologique des études incluses était faible. Le risque de biais de sélection était élevé et le nombre de patients par étude était généralement petit (10 études comptaient moins de 50 participants). Moins de la moitié des études ont décrit la méthode de randomisation, et deux études avaient un risque élevé de biais d'attribution. Dans 5 études, l'aveugle n'a pas pu être respecté ni pour les patients ni pour les médecins du fait des différences dans les intervalles d'administration, de la conception d'étude en ouvert ou encore parce que les médecins recevaient des informations sur les groupes d'étude (allocation de recherche). Dans 4 de ces 5 études, l'évaluation de l'efficacité n'a pas non plus été réalisée en aveugle. En outre, dans plusieurs études, il y avait un risque élevé de biais de notification. En raison d'un manque d'études, il n'a pas été possible d'effectuer les **analyses de sensibilité** qui devaient permettre de savoir dans quelle mesure les résultats étaient influencés par les risques de biais et par la faible taille de la population examinée. Les données étant insuffisantes, il n'a pas été possible d'effectuer d'analyse de sous-groupe (quel corticostéroïde, mode d'administration, dose, pathologie primaire, syndrome douloureux spécifique).

Interprétation des résultats

Seules 6 des 15 études cliniques randomisées incluses, qui avaient des critères de jugement comparables pour l'intensité de la douleur une semaine après l'intervention, ont pu être sommées. On ne sait pas si une réduction de 0,8 point (avec un large intervalle de confiance !) sur 10 points, pour un score de douleur moyen sous corticostéroïdes par comparaison avec un placebo ou avec un autre comparateur, est cliniquement pertinente. Il est communément admis qu'on ne peut parler d'une diminution cliniquement pertinente de l'intensité de la douleur qu'à partir d'une diminution de 2 points (sur une échelle à 10 points) ou d'une diminution de 30% de l'intensité de la douleur (7). Les résultats ne permettent pas non plus de se prononcer sur la durée optimale du traitement par corticostéroïdes, sur la dose optimale et sur la forme d'administration optimale. Les résultats doivent aussi être interprétés avec prudence étant donné que la population examinée était peu nombreuse et que le risque de biais de sélection était élevé (faible niveau de preuves selon GRADE) (*voir supra*). Une méta-analyse des critères de jugement secondaires n'a pas été possible en raison d'un manque de données ou parce que les données étaient trop hétérogènes ou encore parce que les critères de jugement et les instruments de mesure avaient été utilisés de manière incohérente. Il est en outre impossible d'évaluer correctement la prévention des effets indésirables car les données sont absentes ou insuffisantes dans les différentes études.

Conclusion de Minerva

Cette synthèse méthodique, de bonne qualité méthodologique et basée sur un nombre restreint d'études cliniques randomisées avec le plus souvent un risque élevé de biais, conclut qu'il existe peu de preuves en faveur de l'utilisation de corticostéroïdes dans le traitement de la douleur cancéreuse pendant une courte période d'une semaine seulement. Une appréciation correcte de la balance bénéfices-risques de l'utilisation des corticostéroïdes, tant en termes de soulagement de la douleur qu'en termes d'effets indésirables, ne peut être formulée.

Pour la pratique

Les guides de pratique clinique de www.palliative.be sur la douleur cancéreuse (7) et celui du Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) (8) préconisent d'utiliser des corticostéroïdes en cas de compression de la moelle épinière par des métastases (GRADE 1B), de céphalées causées par une augmentation de la pression intracrânienne (GRADE 1C), de douleur par obstruction d'un organe creux (GRADE 1C) ou de douleur due à la distension de la capsule hépatique (GRADE 1C). Le rôle des corticostéroïdes en cas de douleurs neuropathiques par compression ou infiltration d'un nerf ou en

cas de douleurs osseuses n'est pas clair (GRADE 1C) (7). La durée d'administration est vraisemblablement limitée par une diminution progressive de l'efficacité et l'apparition d'effets indésirables (7). Il est donc conseillé de commencer avec de la dexaméthasone à raison de 5 à 10 mg (p.o. ou s.c.) le matin et de diminuer progressivement en fonction des symptômes pour, après 1 semaine, éventuellement arrêter complètement en cas d'absence d'effet (7). La synthèse méthodique de la Cochrane Collaboration décrite plus haut n'apporte rien de nouveau aux recommandations actuelles.

Dénominations de médicaments

- Dexaméthasone = Aacidexam® (usage iv – im – in situ)
- Prednisone = Lodotra® (co de 1 – 2 et 5 mg)

Références

1. Van den Beuken-van Everdingen MH, De Rijke JM, Kessels AG, et al. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 2007;18:1437-49.
2. Foley MK. How well is cancer pain treated? *Palliat Med* 2011;25:398-401.
3. Farr WC. The use of corticosteroids for symptom management in terminally ill patients. *Am J Hosp Care* 1990;7:41-6.
4. Hardy J, Rees E, Ling J, et al. A prospective survey of the use of dexamethasone on a palliative care unit. *Palliat Med* 2001;15:3-8.
5. Riechelmann RP, Krzyanowska MK, O'Carroll A, Zimmermann C. Symptom and medication profiles among cancer patients attending a palliative care clinic. *Support Care Cancer* 2007;15:1407-12.
6. Hanks G, Cherny NI, Christakis NA, et al, (editors). *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. 4th Edition. Oxford Press, 2010.
7. www.pallialine.be.
8. Eyssen M, Benahmed N, Desomer A. Thérapies de soutien en cas de cancer – partie 3 : Traitement de la douleur : pratiques les plus courantes. *Good Clinical Practice (GCP)*. Bruxelles : Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2013. KCE Reports 211B. Consulté sur EBMPracticeNet, dernière mise à jour 16/11/2013.