

**Randomized Trial of Low-Dose Morphine  
Versus Weak Opioids in Moderate Cancer Pain**

*Bandieri E., Romero M., Ripamonti C.I., Artioli F., Sichetti D., Fanizza C. et al.  
Journal of Clinical Oncology 2016 ;34(5) :436-442*

**Selon les résultats d'une nouvelle étude italienne, en cas de douleur cancéreuse d'intensité modérée, la morphine à faible posologie soulage plus efficacement la douleur que les paliers II (tramadol, codéine...), pour un profil d'effets secondaires comparable.**

En 1986, poursuivant un objectif d'améliorer la prise en charge de la douleur, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), publiait ses recommandations sur l'utilisation des antalgiques. La stratégie des 3 paliers, spécifique à la douleur cancéreuse, proposait ainsi une gradation des traitements selon la puissance présumée des effets antalgiques et du profil d'effets indésirables.

Outre son intérêt pédagogique, cette stratégie visait aussi à faciliter l'accès aux traitements dans des pays où le statut de stupéfiant de la morphine freinait son utilisation. Des molécules telles que la codéine ou le tramadol ont été regroupées sous le statut d'« opioïde faible », censés se situer à un niveau intermédiaire d'efficacité et de risque entre paracétamol et AINS d'un côté, et morphine et apparentés de l'autre.

En près de 30 ans, cette stratégie s'est largement imposée, mais la mise en application des 3 paliers s'est avérée inadaptée à certains types de douleurs (douleurs chroniques non cancéreuse, douleur neuropathiques...).

Dans la douleur cancéreuse, l'objectif d'une prise en charge efficace de la douleur à large échelle n'a été que partiellement atteint : dans une étude de 2008<sup>1</sup>, il ressortait que près d'1 patient sur 2 atteint de cancer n'était pas correctement soulagé de sa douleur. Des données publiées fin 2014, montraient qu'1 patient sur 3 en Europe ne recevant pas de traitement antalgique adapté à l'intensité de la douleur<sup>2</sup>.

Les recommandations l'OMS, et l'intérêt d'un deuxième palier ont ainsi été de plus en plus remis en questions. Ainsi, en 2012, les recommandations de l'ESMO<sup>3</sup> pour la prise en charge des douleurs cancéreuses proposaient, en alternative au palier II dans les douleurs modérées, la possibilité d'utiliser des opioïdes forts à faibles posologie.

**Plus récemment (décembre 2015), ces deux stratégies ont fait l'objet d'une nouvelle étude publiée dans la revue Journal of Clinical Oncology<sup>4</sup>.** L'équipe italienne du Dr Elena Bandieri et ses collègues ont cherché à comparer sur le plan de l'efficacité et de la tolérance opioïdes faibles et morphine à faible posologie.

Dans leur étude multicentrique, en ouvert, contrôlée, randomisée, les patients adultes (âge moyen 68 ans), étaient répartis entre deux groupes :

- *Un premier groupe de 118 patients recevant de faibles posologies de morphine (30 mg par jour) ;*
- *Un second groupe de 122 patients sous opioïdes faibles, codéine (maximum 300mg/j) ou tramadol (maximum 400 mg/j), seuls ou associés au paracétamol.*

Le critère principal était la comparaison du pourcentage de patients répondeurs (présentant une amélioration d'au moins 20% de l'intensité douloureuse).

L'évaluation était réalisée de manière hebdomadaire à J7, J14, J21 et J28.

## **Résultats :**

La morphine à faible posologie s'est avérée plus efficace que les opioïdes faibles sur la base du critère principal (soulagement d'au moins 20% de l'intensité douloureuse – 88,3% du groupe morphine à faible posologie Vs 57,7% du groupe opioïde faible).

Cette amélioration significativement plus élevée pour la morphine ( $p < 0.001$ ), a été observée de façon plus rapide, dès la première semaine (J7).

Les auteurs ont également mesuré le pourcentage de patients dans chaque groupe présentant une amélioration cliniquement significative (amélioration de la douleur de plus de 30%) ou cliniquement très significative (amélioration de plus de 50%). Les résultats étaient en faveur de la morphine à faible posologie ( $p < 0.001$ ).

Le profil d'effets indésirables était similaire entre les deux groupes, mais les changements de traitements pour manque d'efficacité ont été plus fréquents sous opioïde faible (35% Vs. 15% des patients sous morphine à faible posologie).

A l'issue de leurs résultats, les auteurs concluent que « *comparée aux opioïdes de palier II, la morphine à faible posologie apporte un soulagement plus rapide et plus efficace de la douleur cancéreuse modérée, avec un niveau de tolérance comparable, et un impact positif sur le bien-être du patient* ».

### **Commentaire de la rédaction**

Ces données font directement échos à celles publiées, en France cette fois-ci, par PRESCRIRE, qui s'interroge dans son numéro de novembre 2015<sup>5</sup> : « *[Les] opioïdes dits faibles sont-ils plus efficaces que le paracétamol ou les AINS sans exposer à autant d'effets indésirables que la morphine ?* ».

Dans une recherche documentaire, la revue porte sa réflexion sur différents aspects relatifs aux paliers II (codéine, tramadol, poudre d'opium, buprénorphine), qu'ils soient pharmacologiques, sur le plan de l'efficacité ou de la tolérance.

#### ***En synthèse, il ressort que :***

***Sur un plan pharmacologique***, codéine et tramadol voient leur élimination médiée par le cytochrome P 450 (isoenzyme 2D6). Ces enzymes, très variables d'un individu à l'autre, confèrent un caractère imprévisible à ces molécules et peuvent expliquer des dépressions respiratoires survenant chez des patients traités à posologie usuelle. Ces molécules sont mêmes jugées dangereuses chez les enfants.

***Sur le plan de l'efficacité***, les opioïdes faibles n'ont pas démontré d'efficacité supérieure à celle d'un AINS en postopératoire. Dans les douleurs chroniques, les données sont indigentes pour conclure à une efficacité supérieure au paracétamol ou à un AINS.

***Enfin, sur le plan de la tolérance***, les opioïdes faibles exposent aux mêmes effets indésirables que la morphine. Il n'est pas établi que le risque addictif soit plus faible.

***« En 2015, lorsqu'un opioïde apparaît justifié il n'est pas démontré que la codéine, la dihydrocodéine ou le tramadol exposent à moins de risques que la morphine à dose minimale efficace. En cas d'utilisation d'un opioïde dit faible, malgré de grandes différences de réputation et de réglementation, il est prudent d'être au moins aussi vigilant qu'avec la morphine. »***

<sup>1</sup> Deandrea S. et al. Prevalence of undertreatment in cancer pain. A review of published literature. Annals of Oncology 19: 1985-1991, 2008 doi: 10.1093/annonc/mdn419

<sup>2</sup> Greco MT. et al. Quality of cancer pain management: an update of a systematic review of undertreatment of patients with cancer. J Clin Oncol. 2014 Dec 20;32(36):4149-54. doi: 10.1200/JCO.2014.56.0383. Epub 2014 Nov 17.

<sup>3</sup> Ripamonti C.I. et al. Clinical practice guidelines. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii139–vii154, 2012 doi:10.1093/annonc/mds233

<sup>4</sup> Bandieri E. et al. Randomized trial of Low-Dose Morphine versus Weak Opioids in Moderate Cancer Pain. J Clin Oncol. 2016;34(5):436-442.

<sup>5</sup> Prescrire Rédaction. Stratégies. Les antalgiques opioïdes dits faibles. Codéine, dihydrocodéine, tramadol : pas moins de risques qu'avec la morphine. Rev Prescrire 2015 ; 35 (385) : 831-838.