

La douleur chez les cancéreux



Dr Houda ATHAMNIA MA,
Dr Said SANSRI,
Dr Assia BENSALÉM,
Oncologie Médicale,
CHU Benbadis - Constantine.

Résumé

La douleur associée au cancer reste encore de nos jours un problème qui préoccupe les patients, leurs familles et les équipes soignantes. C'est une sensation complexe qui doit être évaluée selon ses multiples facettes, son intrication avec d'autres symptômes, surtout chez des patients en fin de vie. Les stratégies thérapeutiques développées doivent donc être adaptées non seulement au mécanisme physiopathologique mais aussi à l'évaluation globale du problème et aux possibilités de l'environnement. Il est incontestable qu'il existe une sensibilisation envers la douleur cancéreuse. Le développement puis la commercialisation de « nouveaux » opioïdes et de nouvelles formes galéniques peut permettre d'envisager que les traitements de la douleur associée au cancer seront de mieux en mieux tolérés et adaptés pour chaque individu ; cela signifie que les règles classiques sur lesquelles nous basons notre pratique technique de base depuis une vingtaine d'années pour traiter la douleur due au cancer, doivent elles aussi évoluer en profondeur. En effet, plus la diversité des produits et des formes galéniques est grande, plus divers et on le suppose plus adaptés, seront les choix thérapeutiques.

>>> Mots clés :

La douleur, cancer, douleur nociceptive, douleur neurogène, douleurs psychogènes, échelles, analgésie, palier de l'OMS, opioïde, la morphine.

Abstract

The pain associated with cancer still remains today an issue of concern to patients, their families and healthcare teams. It is a complex sensation which must be evaluated on its multiple facets, its entanglement with other symptoms, especially among terminally ill patients. Developed therapeutic strategies therefore need to be tailored not only to the pathophysiological mechanism but also to the overall assessment of the problem and the possibilities of the environment. It is indisputable that there is awareness of cancer pain. The development and marketing of «new» opioid and new dosage forms can allow to envisage the treatment of cancer pain will be better tolerated and adapted to each individual; this means that the conventional rules on which we base our basic technique practiced for twenty years to treat cancer pain, must also change radically. Indeed, more product variety and dosage forms, the more diverse and presumably more appropriate, be therapeutic choices.

La douleur chez les cancéreux

Selon l'IASP (Association Internationale pour l'Étude de la Douleur) "La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, due à une lésion tissulaire potentielle ou réelle, ou décrite en les termes d'une telle lésion.

Autrement dit, est douleur ce que le patient dit ressentir comme telle. Cette définition met l'accent sur ce que sent et ressent le patient sans préjuger ni du mécanisme responsable ni de notion de durée (douleur aiguë ou douleur chronique).

Les mécanismes générateurs des douleurs

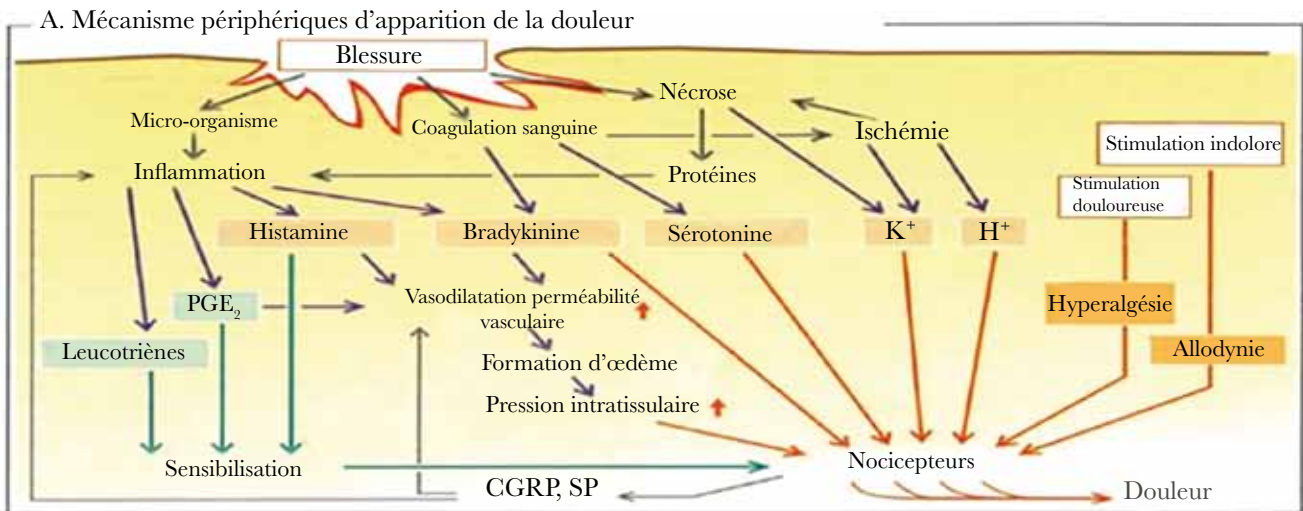
Les voies nociceptives regroupent l'ensemble des structures nerveuses concernées par la détection, la transmission, l'analyse, l'intégration et le contrôle des stimuli nociceptifs. C'est à dire agressifs pour les tissus.

Douleur nociceptive : Le mécanisme est un excès de stimulations nociceptives qu'on rencontre dans les situations de douleur aiguë, comme les traumatismes ou les brûlures, ou encore lors de douleurs chroniques, comme les rhumatismes ou le cancer.

Le stimulus douloureux est causé par la stimulation de récepteurs, les nocicepteurs, puis, il est transmis par les voies de la douleur jusqu'au cortex cérébral, provoquant ainsi la perception de la douleur.

Douleur neuropathique : elle résulte d'une lésion et/ou d'une irritation de l'un des éléments constitutifs, périphérique et/ou central des voies nociceptives. Presque toujours des douleurs chroniques.

Douleurs idiopathiques et psychogènes : Douleur sans substrat anatomique survenant généralement lors de névroses.



Les différents types de douleur

Douleur aiguë < 3 à 6 mois :

La douleur aiguë, d'installation récente, est considérée comme un signal d'alarme (un symptôme) qui protège l'organisme : elle déclenche des réactions dont la finalité est d'en diminuer la cause et d'en limiter les conséquences : on parlera alors de nociception.

Elle entraîne une démarche diagnostique indispensable, permettant d'en

préciser l'origine somatique ou non. Son mécanisme générateur est habituellement simple, mono factoriel.

Douleur chronique > 3 à 6 mois :

Toute douleur rebelle à un traitement symptomatique et étiologique bien adapté doit faire évoquer la notion de "syndrome douloureux chronique" : dans ce contexte, la douleur a perdu toute valeur protectrice. Elle est destructrice, dévastatrice tant sur le plan physique que psychologique et social

Quelles sont les causes de douleur pendant un cancer

1. Les douleurs liées à la tumeur

Les douleurs causées par la tumeur représentent 70% des cas.

Douleurs mécaniques : Par compression et infiltration des structures nerveuses avec atteinte sensitive ou

motrice ex ; envahissement du plexus brachial par un cancer de l'apex pulmonaire avec atteinte C8-D1 ou un syndrome de compression, douleur viscérale par distension des viscères et infiltration des séreuses ou en cas de lésion rachidienne ou des os longs avec ou sans fracture.

Douleur inflammatoire : Liée aux ulcérations des muqueuses comme on peut voir dans les cancers ORL, génito urinaire qui peut être très intenses.

Douleur neuropathique : Peuvent apparaître lorsque la tumeur ou des métastases compriment ou envahissent une partie du système nerveux.

2. Les douleurs provoquées par les traitements du cancer :

Représentent 20% des cas.

Douleurs post-chimiothérapie : Due à l'effet toxique sur des cellules saines, surtout celles qui se renouvellent rapidement.

- Neuropathie périphérique : Sensitives ou motrices se traduisent par des dysesthésies ou brûlures intenses au ni-

veau des mains et du pied proportionnelles à l'augmentation des doses.

- Mucites : Au niveau de la bouche et de la sphère digestive haute
- La surinfection : fréquente avec du candida Albicans ou du virus herpétique est source d'aggravation des lésions.

Douleur post radique : par l'ostéoradionécrose, la myélite post radique et les plexites postradiques. La douleur survient 6 a 20 mois après la radiothérapie

Douleurs postopératoires : Sont de mieux en mieux maîtrisées. Après une thoracotomie mastectomie amputation. Ce sont des douleurs aiguës.

Évaluation de la douleur

L'évaluation de la douleur dans le cancer a cette spécificité de n'être possible que dans la relation entretenue par le malade et l'équipe soignante.

L'évaluation de la douleur doit être la

base du traitement, elle doit être faite à la fois par l'équipe soignante et par le patient

L'interrogatoire du patient

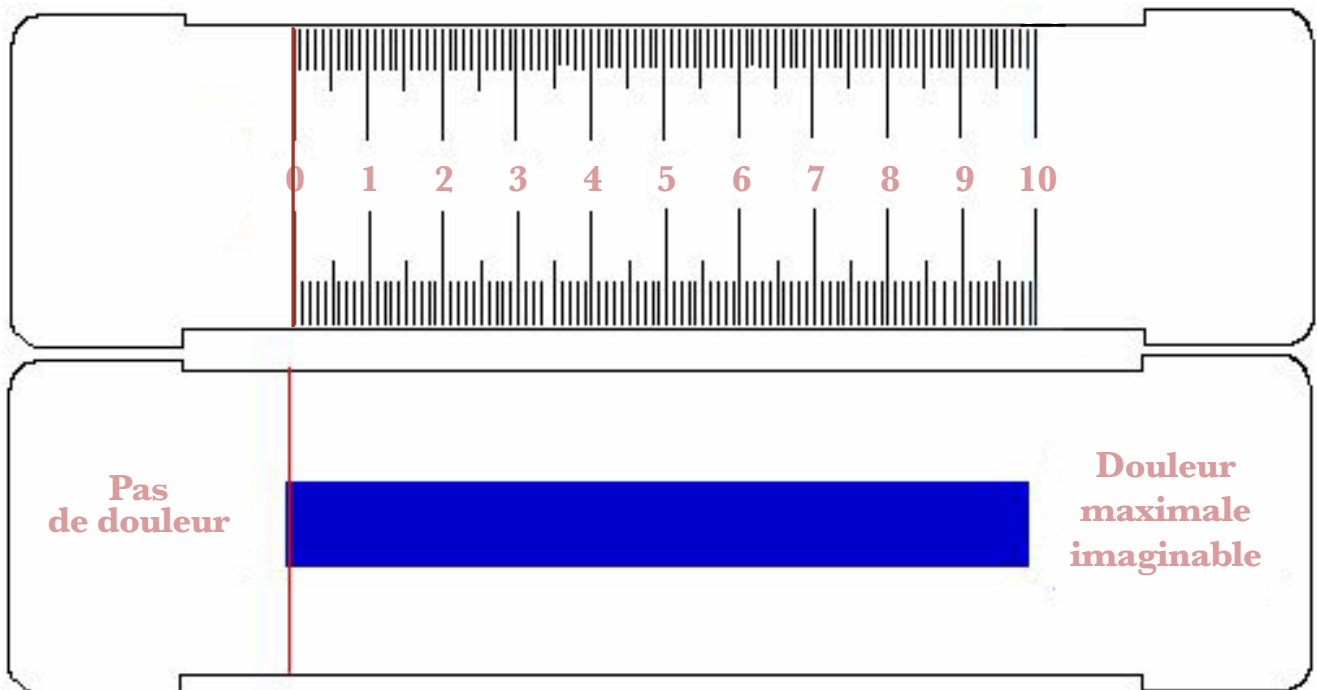
Quel que soit le site de la douleur, l'interrogatoire doit préciser au moins 7 items : Le profil évolutif, Mode de début, Latopographie, Le type de douleur, L'intensité, Les facteurs de soulagement et d'aggravation, Les manifestations associées et L'impact sur la qualité de vie.

Échelles Unidimensionnelles

Échelle visuelle analogique (EVA)

Échelle Numérique (EN) une note entre 0 et 10

Échelle Verbale (EV), le patient doit choisir le mot décrivant l'intensité de la douleur



Échelle visuelle analogique (EVA)

Échelles pluridimensionnelles

Mac Gill Pain Questionnaire (MPQ)
 Questionnaire Douleur Saint Antoine (QDSA)
 Échelles comportementales (Karnofsky, Doloplus, enfant)

QDSA

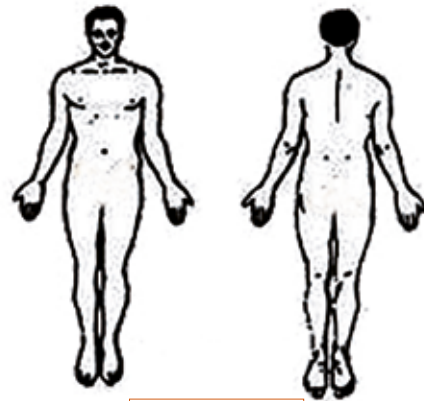
Nom du malade _____ Date _____ Heure _____
 Analgésique(s) _____ Posologie _____ Heure de prise _____
 _____ Posologie _____ Heure de prise _____
 Temps d'administration de l'analgésique (en heures) : + 4 + 1 + 2 + 3
 IED S A E D(S) D(EA) D(T) IED(T)
 (1-10) (11-15) (16) (17-19) (20) (17-20) (1-20)

1. Frémissement Frison Puisassions Battement martèlement
2. Secousse Clignotement Éclair
3. Piqûre Vrille Transperçante Poignard
4. Coupure Ranchante Acérante
5. Pincement Pesanteur Tiraillement Crampe
6. Tiraillement Arrachement Torsion
7. Chaude Brulante Bouillante Comme marqué au fer rouge
8. Fourmillement démangeaison Picotement Piqûre d'abeille
9. Sourde Diffuse Douloureuse Pénible Écrasante
10. Endolorie Crispée Écorchée Fendue
11. Fatigante Épuisante

12. À soulager le cœur Suffocante
13. Affreuse Effroyable Terrifiante
14. Épuisante Éreintante Harassante Vicieuse à mourir
15. Déprimante Aveuglante
16. Agaçante Exaspérante Intense Horrible Intolérable
17. Envahissante rayonnante Pénétrante Transperçante
18. Raide Engourdie Tendue Qui sert Qui arrache
19. Fraîche froide Glacée
20. Tenace Nauséuse Épouvantable Atroce À souffrir le martyr
Intensité actuelle de la douleur (IAD) 0- Pas de douleur 1- Légère 2- Inconfortable 3- Forte 4- Horrible 5- Insupportable

IAD _____ Commentaires :

Localisation



Durée
 Constante
 Périodique
 Brève

Symptômes associés
 Nausée
 céphalées
 Étourdissement
 vertiges
 Constipation

Notes :

Sommeil
 Bon
 Irrégulier
 Peur de dormir

Notes :
 Activités
 Régulière
 Partielle
 Minimales
 Aucune

Apports alimentaires
 complets
 partiels
 insuffisants
 aucun

Notes :

Notes :

Les noms utilisés se regroupent en quatre secteurs : 1 à 10 au sensoriel : 11 à 15 au affectif : évaluation =16 : divers au 17 à 20.

La valeur du mot correspond à son rang dans la liste et le local des peines est l'index d'évolution de la douleur (IED)

L'intensité actuelle de la douleur (IAD) est calculée sur une échelle de 0 à 5.

Une version française du McGill Pain Questionnaire

Echelle comportementale de la douleur chez la personne âgée (ECPA) - Personne âgée communicante

1. Observation en dehors des soins

1- Plaintes exprimés en dehors des soins		3 - Plaintes exprimés en dehors des soins	
0 : Le sujet ne se plaint pas	0	0 : Aucune position antalgique	0
1 : Le sujet se plaint si l'on s'adresse à lui	1	1 : Le sujet évite une position	1
2 : Le sujet se plaint en présence de quelqu'un	2	2 : Le sujet choisit une position antalgique	2
3 : Le sujet gémit ou pleure silencieusement de façon spontanée	3	3 : Le sujet recherche sans succès une position antalgique	3
4 : Le sujet crie ou se plaint violemment de façon spontanée	4	4 : Le sujet reste immobile	4
2 - L'expression du visage : regard, mimiques			
0 : Le visage détendu	0		
1 : Le visage soucieux	1		
2 : Le sujet grimace de temps en temps	2		
3 : Regard effrayé et /ou visage crispé	3		
4 : Expression complètement figée	4		

2. Observation pendant les soins

4 - Anticipation anxieuse des soins		6 - Réactions pendant les soins des zones douloureuse	
1 : Angoisse du regard, impression de peur	1	0 : Aucune réaction pendant les soins	0
2 : Le sujet agité	2	1 : Réaction pendant les soins, sans plus	1
3 : Le sujet agressif	3	2 : Réaction au toucher des zones douloureuses	2
4 : Crie, soupire, gémissent	4	3 : Réaction à l'effleurement des zones	3
5 - Réaction pendant la mobilisation		4 : L'approche des zones est impossible	4
0 : Le sujet se laisse mobiliser et/ ou se mobilise sans y accorder une attention particulière	0	7- Plaintes exprimées pendant les soins	
1 : Le sujet a une regard attentif et semble craindre la mobilisation et les soins	1	0 : Le sujet ne se plaint pas	0
2 : Le sujet retient de la main ou guide les gestes lors de la mobilisation ou des soins	2	1 : Le sujet se plaint si l'in s'adresse à lui	1
3 : Le sujet adopte une position antalgique lors de la mobilisation ou des soins	3	2 : Le sujet se plaint en présence de quelqu'un	2
4 : Refuse notre nourriture	4	3 : Le sujet gémit ou pleure silencieusement de façon spontanée	3
		4 : Le sujet crie ou se plaint violemment de façon spontanée	4

3. Répercussion sur l'activité

8 - Sur l'appétit		10 - Sur les mouvements	
0 : Pas de modification de l'appétit	0	0 : Le sujet se mobilise comme d'habitude	0
1 : Appétit légèrement réduit ne mange qu'une partie de sa nourriture	1	1 : Le sujet bouge comme d'habitude, mais évite certains mouvements	1
2 : A besoin de sollicitations pour manger une partie de sa nourriture	2	2 : Lenteur, rareté des mouvements	2
3 : Malgré les sollicitations, ne mange que quelques bouchées	3	3 : Immobilité	3
4 : Refuse toute nourriture	4	4 : Prostration ou agitation	4
9 - Sur le sommeil		11 - Sur la communication	
0 : Bon sommeil, au réveil le sujet est reposé	0	0 : Contact habituel	0
1 : Difficultés d'endormissement ou réveil matinal précoce	1	1 : Contact difficile à établir	1
		02: Éviter la relation	2
2 : Difficultés d'endormissement et réveil matinal précoce	2	03 : Le sujet crie ou se plaint violemment de façon spontanée	3
3 : Réveil nocturne en plus des signes précédents	3	04: Indifférence totale	4
4 : Sommeil rare ou absent	4	ECPA - 4 ^e version- personne âgéecomunicante - 1999	

Les moyens de l'analgésie

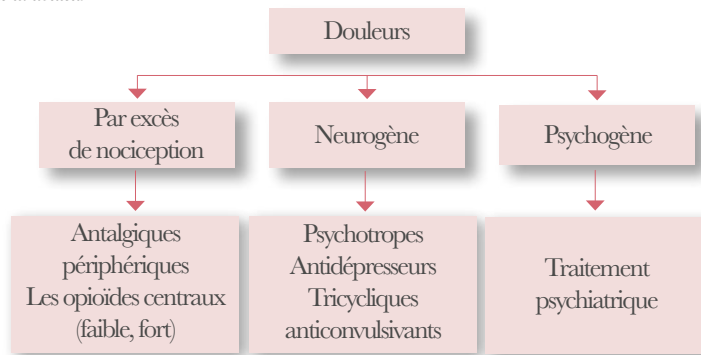
Les thérapeutiques à visée carcinologique ont pour objectif, selon le stade évolutif du cancer, d'être curatives ou palliatives. Elles sont antalgiques par leur action sur la progression tumorale.

Certaines substances, en contrecarrant les effets néfastes de l'extension tumorale, procurent une analgésie ou tout au moins un confort. C'est le cas des co-antalgiques

Règles de base :

- Privilégier une voie simple
- Prescriptions à horaires fixes
- Possibilités d'interdoses
- Prescription minutieuse et personnalisée
- Explication précise et sincère de la prescription au malade et/ou à son entourage
- Réévaluation régulière
- Traiter la cause

Choix du traitement selon type de la douleur



Les thérapeutiques à visée antalgique symptomatiques pour la douleur nociceptive incluent :

	Médicaments	Toxicité
Antalgiques antipyrétiques	Paracétamol	Hépatique
Antalgiques antipyrétiques	Salicylés	Digestive Cochléo-vestibulaire
Anti-inflammatoires	AINS	Réactions allergiques Troubles de l'hémostasie
	Acupan	

PALIER I : antalgiques non opioïdes (périphérique)

Ces substances appartiennent au niveau I de l'échelle des analgésiques de l'OMS. Elles sont indiquées dans le traitement des douleurs d'intensité faible à modérée.

PALIER II : opioïdes faibles

Indiqués pour les douleurs légères à modérées ou réponse insatisfaisante au palier I.

Ce sont :

La Codéine : entre dans la composition de nombreuses spécialités. Elle a un inconvénient principal : un effet ralentisseur du transit intestinal, la proscrivant dans les états sub-occlusifs. Elle est commercialisée en association avec le paracétamol le plus souvent (Efferalgan® Codéine, Dafalgan® Codéine, Lindilane®, Codoliprane®, Klipal®... 1 à 2 comprimés toutes les quatre heures).

Le dextropropoxyphène est utilisé en association au paracétamol (Diantalvic®, Propofan®...). C'est un dérivé dextrogyre de la méth-

done ce qui expliquerait (en partie) sa bonne efficacité sur certaines douleurs neurogènes par une action sur les récepteurs opioïdes.

Le tramadol (Topalgic®, Contramal®, Zamudol®, Takadol®...) agit comme un agoniste des récepteurs opioïdes, avec également une inhibition de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine. Sa biodisponibilité orale est de 70 à 90 % avec un métabolisme essentiellement hépatique et une élimination rénale. La cinétique du produit est peu modifiée chez le sujet âgé ; il convient d'être prudent dans l'insuffisance rénale et hépatique. Outre son action sur la douleur nociceptive, certaines études montrent un effet sur les douleurs neurogènes en raison de son mécanisme d'action.

PALIER III : opioïde forts

Indiqué dans la douleur nociceptive modérée à intense, la rotation des opioïdes et en cas de douleur neurogène

1. Opioïde mixtes

Du fait de leur mode d'action respectivement agoniste-antagoniste et agoniste partiel-antagoniste exposant à un effet antalgique plafond, sont moins utilisées. On a :

Buprinorphine = temgésic dérivé de la thébaine

Présentation : cp. sublingual de 0,2 mg ou amp. de 0,3 mg en IM IV SC avec une posologie : 1-2 cp 3x/j

2. Agonistes des récepteurs opioïdes = morphiniques

Médicament fondamental des douleurs cancéreuses, après échec du traitement antalgique.

Des douleurs intenses justifiant d'emblée le recours à la morphine

La plupart des douleurs cancéreuses répondent à la morphine à l'exception de certaines douleurs neurogènes

C'est l'intensité de la douleur et non le stade de la maladie qui fait prescrire la morphine.

Morphine orale : c'est la pièce maîtresse du traitement de la douleur

du cancer. La prescription peut donc être précoce en cas de douleur résistante aux traitements de palier 1 et 2.

Morphine S/C ou IV

3. L'oxycodone : Oxycontin® LP cp

Propriétés :

- Dérivé semi-synthétique de la thébaïne approximativement deux fois plus puissant que la morphine. Forte biodisponibilité per os : 60 à 87%

Indications :

- Douleurs chroniques, d'origine cancéreuse intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible
 - Chez l'adulte à partir de 18 ans
 - Échec ou intolérance à la morphine: rotation des opioïdes

4. L'hydromorphone : Sophidone®

Indications :

- Douleur cancéreuse, douleur intense et si résistance ou intolérance à la morphine

Propriétés :

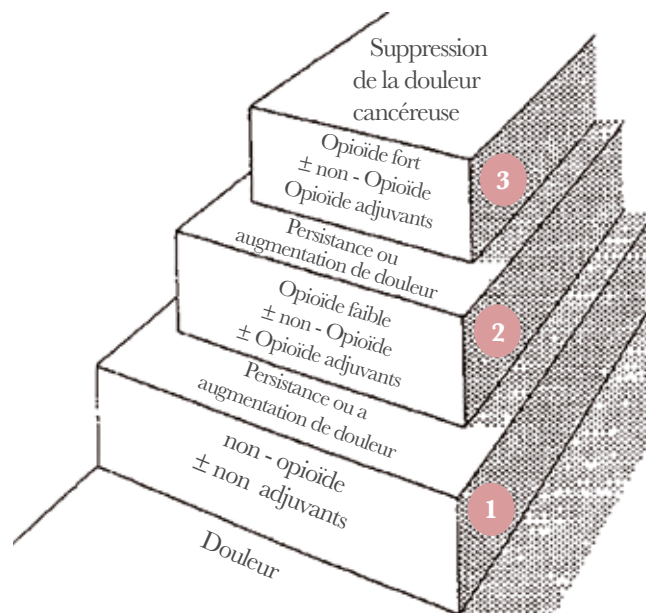
- Dérivé semi synthétique de la morphine.
 - 7,5 fois plus puissant que la morphine

5. Fantanyl

En IV ou en patch transdermique.

Indications :

- Douleur d'origine cancéreuse, douleur stable et douleur intense ou douleur rebelle aux autres antalgiques.
 - 100 fois plus puissant /morphine.



Paliers d'analgesiques pour le traitement de la douleur cancéreuse

Les traitements co-antalgiques

• **Les corticostéroïdes :**

Ils ont une action antalgique par leur effet anti-œdème : HIC, effets anti-inflammatoires et antiémétiques

• **Les anticonvulsivants :**

Leur indication principale est la douleur neurogène. Le produit utilisable en première intention est le donazépam (Rivotril®)

• **Les antidépresseurs :**

Seuls les antidépresseurs tricycliques ont montré une action antalgique en plus de leur propriété antidépressive.

L'amitriptyline (Laroxyl®), l'imipramine (Tofranil®), la clomipramine (Anafranil®) sont les plus prescrits

• **Les diphosphonates :**

Ils sont indiqués chez les patients ayant des métastases osseuses du fait de leur action anti-ostéoclastique et hypocalcémiante :

- Zolédronate (Zometa®) 4 mg IV perfusé en 15 minutes
- Pamidronate (Aredia®) 60 à 90 mg IV perfusé en 2 heures
- Clodronate (Ostac®)

Principaux effets indésirables des opioïdes forts

Incidences	Conduite à tenir
Sécheresse buccale : constante pendant tout le traitement	Apport hydrique, hygiène dentaire avec soins de bouche, substituts salivaires
Constipation : quasi systématique pendant tout le traitement par diminution des sécrétions et des mouvements péristaltiques et renforcement du tonus sphinctérien.	Surveillance régulière, apport liquidien limitation des aliments réduisant le transit Prévention systématique par laxatif osmotique ou stimulant
Nausées, vomissements : 15 à 60%, surtout en début de traitement d'origine centrale	Antiémétique anti-dopaminergique, corticoïdes, rotation d'opioïdes si persistance
Somnolence : 20 à 60% surtout en début de traitement	Information des patients, diminution des doses, psychostimulant, rotation des opioïdes

Troubles psychiatriques : 10% surtout en phase avancée du cancer	Diminution des doses, rotation d'opioïdes traitement symptomatique
Prurit 2 à 10%	Antihistaminiques, rotation d'opioïdes
Sueurs	Souvent succès des AINS ou des neuroleptiques
Myoclonies 43%	Diminution des doses, benzodiazépines, rotation d'opioïdes si persistance
Dépression respiratoire exceptionnelle, signe un surdosage en opioïde	Naloxone®
Dysurie / rétention urinaire 23% fréquente chez les personnes âgées	Sondage urinaire, diminution si possible des doses de l'opioïde,

	Dose initiale	Dose moyennes et maximales/j	Principaux effets secondaires	Contre-indications
Antidépresseurs tricyclique Amitriptyline (Laroxyl®) Imipramine (Tofranil®) Clomipramine (Anafranil®)	10-25mg	75-150mg 1 prise/j	Dysurie, constipation Prise de poids, vertiges, tachycardie.....	Glaucome IDM récent troubles cardiovasculaires
Antidépresseurs IRSNA Duloxétine (Cymbalta®) Venlafaxine (Effexor®) Minacipran®	60mg 37,5mg 50mg	60-120mg 1/j 75-150mg 1-2/ 50mg 2 /j	Nausées-vomissements -constipation -anorexie, insomnies	Insuffisance rénale ou hépatique sévère
Antiépileptique Gabapentine (Neurontin®) Prégabaline (Lyrica®)	300mg le soir 75mg	1200-3600mg 3/j 300-600mg 2/j	Somnolence, asthénie, Céphalées œdème périphérique...	Sensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
Anesthésique local Lidocaïne emplâtres 5% (Versatis®)	1-3 emplâtres/j selon douleur	1-3 emplâtres application continue 8-16h/j		Sensibilité à la substance active ou à l'un des excipients

Traitement de la douleur neurogène

Traitement non médicamenteux

1. Les techniques d'anesthésie locorégionale
2. Les interventions de neurochirurgie
3. Prise en charge psychologique
4. Les moyens physiques :
 - a) La stimulation cutanée
 - b) La kinésithérapie

c) La stimulation électrique transcutanée

Conclusion

La douleur due au cancer doit être traitée précocement. Le traitement de la douleur nociceptive suit les recommandations de l'OMS. Avec ces recommandations adaptées à la situation individuelle, en ne négligeant pas la prise en charge des composantes neurogène, psychologique, cognitive et comportementale, nombre de malades douloureux devraient être correctement soulagés.

Bibliographie

1. Traitement de la douleur cancéreuse et soins palliatifs. Rapport du comité d'experts de l'OMS. Genève 1990
2. Cancer pain : Epidemiology and syndromes. RUSSEL K Portenoy. Cancer 63 ; 1989 : 2298 - 2307
3. Cancer pain : Pathophysiology and syndromes. RUSSEL K Portenoy. The Lancet. Vol 339. Apr 25.1992 : 1026 - 1035.
4. Opiophobia and cancer pain in Europe. M. ZUIZ, WILLEBER A, STUMPF. The Lancet 341 ; April 24 1993 : 1075 - 1076.
5. Recommandations pour une bonne pratique dans la prise en charge de la douleur du cancer chez l'adulte et l'enfant. I. KRAKOWSKI, H. FALCOFF, Y. GESTIN, J. GOLDVERG, H. GUILLAIN, F. JAULNES, F. LADKJA, F. LARUE, M. MAGUET, J. MEYNARDIER, P. POULAIN, C. POZZODIGORGO, P. REBATTU, M. SALAMAGNE, A. SERRIE, R. SDRACH, P. TRECHOT, J.C. VERDIE. Bull Cancer 1995 - 82 suppl. 4 : 245 - 315.
6. Recommandations pour la prise en charge de la douleur du cancer chez l'adulte en médecine ambulatoire. Guide pour le praticien octobre 95. Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale.
7. Multicentre study of cancer pain and its treatment in France. F. LARUE, SM. COLLEAU, L. BRASSEUR, Ch. S CLEELAND. BMJ vol 310. April 95 : 1034 - 1036.
- 8 - Cancer pain management. RUSSEL, K PORETNOY. Seminar in Oncology. Vol 20 N°2. 1993 : 19 - 35.
9. La douleur du malade cancéreux. E. PICHARD LEANDRI. La revue du Praticien 1994 - 44 : 1856 - 1891.
- 10 - Le médecin - le patient et sa douleur. P. QUENEAU, G. OSTERMANN, Edt Masson.
11. Traitement de la douleur cancéreuse. OMS 1987.
12. Patient related barriers to management of cancer pain. SEWARD, N. GOLDBERG, V. MILLER Mc CAULEY, C. MUELLER, A. NOLAN, D. PAWLIK - PLANK, A. ROBBINS, D. STORWEN and DE WEISSMAN. Pain 52, 1993 : 319 -324.
13. Douleur cancéreuse et morphines orales. Ph. POULIAN. E. PICHARD LEANDRI. Douleurs actualités 1991 - 11 : 6 -8.
14. Management of pain in cancer patient. M.A ASHBURU, MD and AG LIPMAN. Anaesth. Anal. 1993 - 7 : 402 - 416.
15. Cancer pain management. An overview of current therapeutic regimens. MJ LEMA. Seminars in anaesthesia. Vol XII. N°2. 1993 : 109 - 117.
16. La tolérance aux opiacés existe-t-elle dans le traitement de la douleur chronique ? A. MULLER, G. SUDBRACK et BLANGHER. Doul. et Analg. 1 29 - 33. 1992.
17. Patient controlled analgesia for severe cancer pain. ML. CITRON - A. JOHNSTONE EARLY - M. BOYER - St H. KRASNOW - N. HOOD - MH. COHEN. Arch int. Med. Vol 146 avril 1986 734 - 736.
18. Neurologic pain syndromes in patients with cancer. K. ELLIOTT and KM FOLEY. Neurologic Clinics. Vol 7. N°2 May 89 333 - 359.
19. Traitement pharmacologique de la douleur neuropathique. M. OLLAT. Revue neurologique 1992. 148 ; 8 - 9 p 521 - 531.
20. Indications de la morphinothérapie intrathécale dans les douleurs chroniques. Y. LAJAT, D. MENEGALLI - BOGGELLI, M. BENSIGNOR - LE HENAFF, F. RESCHE. Douleur et analgésie 2. 1993 : 49 - 56.
21. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens. B. BANNWARTH, P. NETTER. La revue du praticien 24. 1990 : 2166 - 2171.
22. The risks and benefits of corticostéroïds in advanced cancer. R. TWYCCROSS. Drug Safety 11 (3) 1994 - 163 - 178.
23. Les opiacés spinaux dans le traitement des douleurs cancéreuses. J. DEVULDER, H. VERMEULEN, L. DE COLVENAER et G. ROLLY. Douleur et analgésie 1 - 1992 : 21 - 23.
24. Continuous spinal anaesthesia for cancer and chronic pain. E. STEPHEN, MD ABRAM. Regional anaesthesia 1993 - 18 : 406 - 413.
25. Analgésie par injection intrathécale de morphine. Etude pharmacocinétique et application aux douleurs irréductibles. Y. LAZORTE, CH. GONARDES, JC VERDIER, B. MONSANAT, R. BASTIDE, L. CAMPAU, A. ALWAN et J. CROS. Neurochirurgie 1980 - 26 : 159 - 164.
26. Evaluation de l'efficacité des antalgiques opiacés administrés par voie épidurale et intrathécale dans le cadre d'une douleur chronique rebelle. J. CHAUBASIK, S. CHAUBASIK, JP MEISAH, G. JUIS, R. SHONSTEDT et E. MARTIN. Doul et analgesie 1992 - 1 : 25 - 27.
27. L'administration d'opiacés spinaux : revue de vingt patients. J. DEVULDER, L. DE COLVENAER, A. DE SOMER, K. DUMOULIN, G. ROLLY et P. COPIAU. Douleur et analgésie 1989 - 2 : 131 - 138.
28. Comparaison of intermittent bolus with continuous infusion of epidural morphine in the treatment of severe cancer pain. GK. GOURLAY, JL PLUMMER, DA CHERRY, MM ONLEY, KA PANISH, MM WORD< and MJ COUSIN. Pain 1991 - 47 : 135 - 140.
29. La morphinothérapie intracérébroventriculaire. A propos de 79 patients. S. BLOUD, J. MEYNARDIER, T. DUPARD, R. ASSAKET, C. BRICHARD, JL CHISTRAEUS, A. DEMAILLE. Neurochirurgie 1989 - 35 : 52 - 57.
30. Transdermal fentanyl for pain control in patients with cancer. AW MISER, PK NARANG, JA DOTHAGE, RC YOUNG, W. SINDELAR and JS MISER. Pain 37 1989 : 15 - 21.
31. Neurosurgery in the treatment of cancer pain. NARAYAU SUDARESAN, GEORGE V. DIGIACIUTO and James EO HUGHES. Cancer 63 - 1989 : 2365 - 2377.
32. Traitement neurochirurgicaux de la douleur chronique. M. SINDOU, P. MERTENUS, Y. KERAVERE. La revue du praticien. 1994 : 44 : 1911 - 1917.