bulletin d'information
officiel de
APES
l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec

Septembre 1979, Vol. 12, No 7

Dépôt légal
Bibliothèque nationale du Québec

NOTE DE LA RÉDACTION

Le conseil d'administration désireux d'encourager les résidents en pharmacie d'hôpital, compte publier certains travaux effectués au cours de l'année de stage. Nous publions dans ce numéro le résumé d'un travail sur le Cocktail de Brompton, réalisé par Liette Boulanger et Monique Thibault qui ont obtenu leur diplôme en pharmacie d'hôpital après un stage au centre hospitalier Ste-Jeanne D'Arc.

LE COCKTAIL DE BROMPTON

Liette Boulanger, pharm.
Monique Thibault, pharm.

INTRODUCTION

Le cancer est un problème important de la médecine moderne. Au point de vue incidence, on sait qu'un individu sur quatre vivant en 1977 sera atteint un jour ou l'autre de cancer (55). Plusieurs auteurs s'accordent à dire qu'environ la moitié de tous les patients qui auront un cancer, en phase terminale, n'auront aucune douleur ou n'éprouveront seulement qu'un léger inconfort. 40% expérimenteront une douleur sévère pendant que le 10% restant souffrira d'une douleur moins intense (36,43,49). Lorsque la maladie responsable de la douleur ne peut être traitée plus longuement d'une façon spécifique, un traitement symptomatique de cette douleur devient essentiel. On fait alors appel aux analgésiques. Leur utilisation doit être rationnelle. Il est conseillé de faire une progression dans l'administration des analgésiques, utilisant le Cocktail de Brompton dès que le patient nécessite des injections fréquentes d'antalgiques puissants.

I — DÉFINITION ET HISTORIQUE DU COCKTAIL DE BROMPTON

Le Cocktail de Brompton désigne en soi une solution orale narcotique, destinée à soulager la douleur chez les patients en phase terminale de cancer. Elle tient son nom du Brompton Chest Hospital, situé en Angleterre, qui en a développé la formule il y a de ça plusieurs générations (13,49). Le Cocktail était alors une solution à base d'héroïne et de cocaïne dans un véhicule hydroalcoolique sucré. Ce n'est qu'en 1973 qu'on a officiellement reconnu cette préparation et qu'elle a été incluse dans le British Pharmaceutical Codex comme étant «un élixir de diamorphine et de cocaïne» (5,13). Donc, en fait, le nom «Cocktail de Brompton» n'est pas officiel mais la formule qui origine du Brompton Chest Hospital l'est.

Au fil des années, la formule originale du Cocktail de Brompton a été passablement modifiée. Par exemple, l'héroïne (c'est-àdire la diamorphine ou la diacétylmorphine)

Bulletin spécial

Ce bulletin est l'organe officiel de l'A.P.E.S. 3422 Saint-Hubert, Montréal, Québec, H2L 3Z7. Toute correspondance doit parvenir à cette adresse au soin du Comité des communications.

peut être utilisée légalement en Angleterre pour traiter les patients en phase terminale de cancer (13) ce qui n'est pas le cas aux États-Unis et au Canada; par conséquent, dans ces pays, on a remplacé l'héroïne du Cocktail de Brompton par la morphine. Aux ÉtatsUnis, on emploie aussi une solution contenant de la méthadone. Cette formule porte le nom de «Val-Steck Elixir» (49).

II — FORMULATION

A — Formules officielles

Deux pharmacopées britanniques ont une formule d'élixir de diamorphine et de cocaïne: ce sont le British Pharmaceutical Codex 1973 et le British National Formulary 1974-76 (5,13).

L'élixir de morphine et de cocaïne est aussi une formule officielle du B.P.C. et du B.N.F.

1. Diamorphine and Cocaine Elixir

diamorphine HCl	10mg (ou tel que prescrit)
cocaïne HCl	10mg
alcool 90%	1.25ml
sirop	2.5ml
eau de chloroforme qs ad	10ml

2. Morphine and Cocaine Elixir

C'est la même formule que précédemment mais la diamorphine HCl est remplacée par la morphine HCl.

3. Diamorphine, Cocaine and Chlorpromazine Elixir
Morphine, Cocaine and Chlorpromazine Elixir

Dans ces formules, le sirop de chlorpromazine (25mg/5ml ou 100mg/5ml) remplace le sirop des 2 formules de base citées précédemment.

B — Formules non officielles

1. de l'hôpital Brompton (28,40)

morphine HCl	15mg
cocaïne HCl	10mg
alcool 90%	1.8ml
sirop	3.5ml
eau de chloroforme qs ad	10ml

2. de l'hôpital Royal Marsden (28,40)

morphine HCl	15mg
cocaïne HCl	10mg
miel	4g
gin	4ml
eau de chloroforme qs ad	10ml

3. de l'hôpital Addenbrooke (Cambridge) (40)

morphine HCl	10mg
cocaïne HCl	10mg
miel	2.5ml
gin	2.5ml
eau de chloroforme qs ad	10ml

4. de l'hospice St-Christopher (Londres)

a) (42)

diamorphine HCl	2.5mg ou plus, tel que prescrit
cocaïne HCl	10mg
alcool éthylique 95%	2.5ml
sirop (66% P/V de sucrose dans l'eau)	5ml
eau de chloroforme qs ad	20ml

b) (56)

morphine	2.5 à 120mg
cocaïne	10mg
alcool éthylique 98%	2.5ml
sirop aromatisé	5ml
eau de chloroforme qs ad	20ml

5. de l'hôpital méthodiste d'Indiana (31)

morphine	10mg
cocaïne	10mg
élixir aromatique commercial qs ad	20ml

6. Val-Steck Elixir (49)

méthadone	10mg
cocaïne	10mg
alcool éthylique	1ml
sirop aromatisé à la framboise ou à la menthe qs ad	10ml

C — Formules en usage au Québec

Elles s'inspirent des formules citées en A ou en B. L'analgésique narcotique utilisé dans le Cocktail de Brompton au Québec est la morphine. La quantité de cocaïne est en général de 10mg par dose de 10, 15 ou 20ml. La concentration en alcool varie d'un hôpital à l'autre, de même que celle du sirop. Certains hôpitaux utilisent un véhicule aromatisé. En ce qui concerne l'eau de chloroforme, il n'est pas défendu de l'utiliser puisque le règlement visant à l'exclure des produits pharmaceutiques concerne les produits commerciaux et non les magistrales.

À noter que plusieurs centres hospitaliers utilisent maintenant un élixir de morphine plutôt que le Cocktail de Brompton. Voici un exemple de formule:

morphine SO_4	15,30,75mg
alcool éthylique 90%	1.8ml
sirop simple	3.6ml
eau distillée qs ad	15 ml

III — DONNÉES PHARMACOLOGIQUES

A. Morphine

La morphine a d'abord et avant tout une action au niveau du système nerveux central. Elle produit principalement une analgésie, de la somnolence, une modification de l'humeur et enfin, une diminution de la vigilance (22). La morphine ne bloque pas les stimuli douloureux. Elle modifie plutôt le caractère de la sensation douloureuse. En effet, la sensation de la présence d'une douleur peut demeurer mais elle ne sera plus ressentie comme une sensation douloureuse (22). Le patient sera bien et, globalement, le narcotique opiacé lui procurera une sensation de paix et de tranquillité grâce à son effet sur l'humeur. Dans certains cas, l'opiacé produira de l'euphorie ou de la dysphorie dépendant de l'état d'âme du patient.

L'héroïne (i.e. diamorphine) a sensiblement les mêmes effets pharmacologiques que la morphine (6) parce qu'en fait, elle est hydrolysée en morphine dans l'organisme (22). On pense que la morphine est responsable des effets pharmacologiques de l'héroïne (22). Cependant, mg pour mg, l'héroïne est plus puissante que la morphine (57,61).

Plusieurs études ont démontré que la morphine est absorbée rapidement, quelle que soit la voie d'administration (I.V., I.M., S.C., P.O.) (4,6). Ainsi, l'effet analgésique maximal est habituellement obtenu en moins d'une heure (4). Cependant, les taux plasmatiques de morphine après une prise orale sont en moyenne 3 à 5 fois plus bas que ceux obtenus après une administration parentérale de la même dose (4,6). Au pic d'absorption, qui se situe 15 minutes après la prise orale, les taux plasmatiques sont 5 à 7 fois plus petits que ceux obtenus avec l'administration parenté-

rale (6). On donne deux explications à ces taux plus faibles de morphine suite à son administration par voie orale:

1. elle est métabolisée rapidement en monoglucuronide dans les cellules de la muqueuse intestinale et dans le foie (6). Le glucuronide est probablement inactif comme analgésique (4)
2. son absorption serait possiblement incomplète (4,6,46).

Même si la voie d'administration influence les taux plasmatiques de morphine, elle n'en affecte pas la demi-vie plasmatique. Les auteurs s'accordent à dire que la demi-vie plasmatique de la morphine est de 2 à 3 heures (4,6,62). Elle n'est pas influencée par l'âge mais on a observé de grandes variations inter-sujets (4).

B. Cocaïne

La cocaïne a deux actions pharmacologiques bien connues: elle a des propriétés anesthésiques locales et elle est un stimulant du système nerveux central. C'est pour tirer avantage de cette dernière propriété qu'originellement la cocaïne a été introduite dans le Cocktail de Brompton.

Les effets de la cocaïne sur le système nerveux central sont similaires à ceux des amphétamines. Lorsqu'elle est injectée ou inhalée, la cocaïne provoque de l'excitation, de l'euphorie, une plus grande volubilité, augmente la capacité au travail (probablement reliée à une diminution de la sensation de fatigue), accroît les pouvoirs mentaux . . . (24,34).

La cocaïne s'absorbe rapidement partout où elle est appliquée, notamment au niveau des muqueuses du nez, de la bouche et dans le tractus gastro-intestinal (24). Jusqu'à présent, on assumait que la cocaïne était inactive lorsqu'elle était prise oralement. En effet, il est noté dans les manuels de pharmacologie que la cocaïne perd une bonne partie de son efficacité parce qu'elle est largement hydrolysée dans l'estomac (34,68). Or, récemment, une étude a démontré que la cocaïne produit une stimulation lorsqu'elle est ingérée à une dose de 2mg par kilogramme de poids corporel et a une durée d'action d'environ 4 heures (67).

IV — DISCUSSION

Il ne fait aucun doute que le Cocktail de Brompton, utilisé adéquatement, apporte un soulagement des douleurs chroniques qu'éprouvent certains patients en phase terminale de cancer (13,14,30,31,32,47,48,56,66).

On est en droit de se demander pourquoi une dose de 10mg de morphine est efficace dans cette préparation. En effet, selon les données pharmacologiques, 60mg de morphine per os seraient nécessaires pour avoir une action analgésique équivalente à 10mg de morphine intramusculaire (19). Cependant, on doit bien comprendre que les doses parentérales d'analgésiques recommandées dans la littérature ainsi que les quotients d'efficacité orale qui y sont rapportés ne sont pas applicables dans le cas de la douleur chronique parce que ces données proviennent d'études où les analgésiques ont été utilisés par voie parentérale, le plus souvent en post-chirurgie et à des doses simples (43,45, 60). De plus, lorsque la morphine est utilisée de façon régulière per os (ex. q 4h.), son métabolisme devient à notre avis moins important de sorte qu'il peut y avoir accumulation dans l'organisme. Ainsi, une dose orale de morphine répétée régulièrement serait tout aussi efficace qu'une dose simple plus élevée. De fait, dans la littérature on recommande d'utiliser des doses de 10 à 20mg de sulfate de morphine per os chez les patients en phase terminale de cancer. On estime que cette dose aura une durée d'action de 3 à 4 heures (26). Il ne faut pas oublier non plus que l'alcool contenu dans le Cocktail de Brompton potentialise l'activité de la morphine sur le système nerveux central (12,31). Une phénothiazine est également presque toujours associée au Cocktail de Brompton et l'on sait que les phénothiazines potentialisent l'activité analgésique de la morphine (31,32,43).

Certains croient que nous avons, au Québec, un Cocktail de Brompton inférieur puisqu'on utilise la morphine dans la formulation plutôt que l'héroïne; ceci a d'ailleurs fait l'objet d'un article (53). En réalité, bien que l'héroïne soit plus puissante que la morphine, mg pour mg, il suffit simplement d'ajuster les doses de morphine pour avoir une analgésie adéquate. D'ailleurs, R.G. Twycross, un médecin britannique, a conclu dans une étude comparative que, premièrement, la morphine est un substitut satisfaisant à l'héroïne administrée oralement et que, deuxièmement, il n'y a pas de différence significative entre ces deux narcotiques en ce qui regarde l'humeur des patients (41). Nous ne voyons donc pas la nécessité de légaliser l'héroïne.

Pour ce qui est de la méthadone, nous ne croyons pas également qu'elle devrait remplacer la morphine. En effet, d'une part ses propriétés pharmacologiques sont qualitativement similaires à celles de la morphine (22,49) et, d'autre part, sa demi-vie étant plus longue, elle est plus difficile à manipuler, en particulier chez les patients âgés et/ou extrêmement débilités (45).

En ce qui concerne la cocaïne, on n'a jamais prouvé qu'elle avait des propriétés analgésiques (67). Quant à son effet stimulant, 10mg de cocaïne par dose de 10, 15 ou 20ml a une valeur fort douteuse dans le Cocktail de Brompton. En effet, comme il a été mentionné dans les données pharmacologiques, une étude a montré que la cocaïne a un effet stimulant, per os, mais à une dose de 2mg/kg. De plus, R. Melzack et ses collaborateurs n'ont pas observé de différence significative entre le Cocktail de Brompton et un élixir de morphine tant au point de vue du soulagement de la douleur que du maintien de l'affect normal des patients (66). Par contre, R.G. Twycross, dans une étude randomisée, a trouvé que la cocaïne à 10mg par dose a un effet stimulant statistiquement significatif. Cependant, cet effet ne durant généralement que quelques jours, R.G. Twycross ne voit pas la nécessité d'utiliser la cocaïne d'une façon routinière (48). Enfin, plusieurs centres hospitaliers du Québec ont maintenant remplacé le Cocktail de Brompton par l'élixir de morphine et le changement de préparation n'a pas modifié le bien-être physique et psychique des patients. Par conséquent, nous croyons que les effets d'agitation, de stimulation et d'hallucination observés cliniquement chez certains patients sont attribuables à la morphine plutôt qu'à la cocaïne. Suite à toutes ces données, nous préconisons le retrait de la cocaïne du Cocktail de Brompton. À notre avis, on devrait alors choisir un autre nom pour cette nouvelle préparation afin d'éviter toute méprise concernant sa formulation.

L'alcool est un autre sujet de controverse. Bien qu'il a été démontré que l'alcool éthylique stabilise l'héroïne en solution (44), son rôle dans un cocktail contenant de la morphine n'a pas été établi. Comme l'alcool peut causer une incoordination des mouvements et qu'il peut produire, chez des patients cancéreux, de la douleur et de l'irritation au niveau des muqueuses (69), certains médecins et pharmaciens ont donc voulu l'exclure des préparations (2,48,66). Cependant, il y a certains avantages à l'utiliser: amélioration du goût de la solution, action sur le système nerveux central, et surtout préservation de la mixture. En ce qui concerne ce dernier point, une étude récente a démontré qu'une solution de morphine sans alcool est un bon milieu

de culture car après une semaine, cette dernière était contaminée par des moisissures, des champignons et des bactéries (66). À une concentration de 7.4% d'alcool éthylique, la préparation s'est conservée pendant au moins 3 semaines (66). À noter que l'alcool éthylique ne doit pas être remplacé par des vins ou des spiritueux ayant une forte teneur en tanin car ces derniers ont tendance à précipiter les alcaloïdes en solution (15).

En dernier lieu, nous ne voyons pas la nécessité d'utiliser l'eau de chloroforme pour préparer le Cocktail de Brompton étant donné que l'eau fait tout aussi bien l'affaire.

V — MÉDICATION ADJUVANTE: PHÉNOTHIAZINES

Les nausées et vomissements sont des symptômes fréquents chez des patients en phase terminale de cancer et ceci dépend autant de la maladie que de l'ensemble des traitements reçus. De plus, l'utilisation des analgésiques narcotiques a tendance à précipiter ou exacerber ces symptômes, particulièrement chez un patient ambulant, ce qui peut amener l'arrêt de sa médication analgésique (26,43). C'est pourquoi une phénothiazine est presque toujours donnée en association avec le Cocktail de Brompton; elle est utilisée pour son effet anti-émétique mais également pour sa capacité à potentialiser l'activité analgésique des narcotiques (23,31,32,43,56). En ce qui concerne le choix et la dose de cette phénothiazine, ils doivent être individualisés dépendamment du type de malade et/ou selon que l'on recherche un effet sédatif plus ou moins marqué. Les phénothiazines les plus souvent utilisées sont la chlorpromazine (Largactil) qui a un effet sédatif prononcé et le prochlorpérazine (Stémétil) qui a, quant à lui, une plus grande activité anti-émétique tout en étant moins sédatif. Le méthotriméprazine (Nozinan) peut être utile dans les cas de douleur réfractaire car il possède une activité analgésique importante (26). Cependant, ce produit cause beaucoup de sédation mais également de l'hypotension orthostatique (9,26). Certains patients ayant des nausées sévères nécessitent l'emploi d'un anti-émétique supplémentaire; l'on peut donner à ce moment le métoclopramide (Maxéran), un dérivé non phénothiazinique (2,43). Ce médicament a une efficacité anti-émétique comparable au prochlorpérazine lorsqu'il est administré par voie parentérale (18).

VI — MODE D'ADMINISTRATION

Comme le but du traitement d'une douleur chronique associée à une maladie maligne avancée est d'atteindre un état d'équilibre, c'est-à-dire sans douleur et sans sédation (32), les doses doivent donc être déterminées sur une base individuelle (45). En pratique, les doses de morphine peuvent varier de 2.5 à 120mg bien qu'en général les patients ne nécessitent que de 5 à 20mg (31,32). Ces doses seront ajustées continuellement selon les douleurs ressenties au cours de l'évolution de la maladie. En déterminant le dosage requis, des altérations de doses doivent être faites aux intervalles de 48 à 72 heures (32). Il faut préciser ici qu'en début de traitement, la sédation due à la morphine est un effet transitoire et dure en moyenne 48 à 72 heures (32).

À notre avis, la posologie doit être ajustée pour 15ml à la dose. Nous préférons 15ml (1 cuillerée à soupe) au 20ml car cette solution est fréquemment prescrite à des patients non hospitalisés.

Un intervalle de 4 heures entre les doses semble être adéquat pour l'administration du Cocktail de Brompton (32,36,45,56). Il ne doit pas être prescrit «q 4h PRN» car une douleur chronique demande une thérapie préventive régulière. Assuré qu'il ne souffrira pas, le patient n'est donc pas porté à réclamer davantage de médication. En ce qui a trait à la dose au milieu de la nuit, la plupart des patients peuvent s'en dispenser; toutefois, il est préférable de réveiller un patient pour la lui administrer si l'on pense que sa douleur le réveillera (32,45).

En ce qui concerne la phénothiazine, elle doit être administrée préférentiellement 30 minutes avant que le patient ne reçoive le Cocktail de Brompton (40). Lorsque la douleur est mal contrôlée, on peut modifier soit la dose de morphine, soit la dose de phénothiazine. Il est conseillé de ne changer qu'une variable car de petites modifications dans le dosage de l'une ou l'autre de ces substances peuvent entraîner de grandes variations dans l'analgésie et la sédation (32).

Un dernier point maintenant, le Cocktail de Brompton ne doit pas être mélangé avec des jus de fruits ou des liqueurs douces en raison des incompatibilités physico-chimiques (28,31) et il doit être conservé dans des bouteilles brunes (31) car la morphine et la cocaïne sont sensibles à la lumière (28,59).

VII — TOLÉRANCE ET DÉPENDANCE

La tolérance et la dépendance servent souvent de prétexte pour retarder le début d'une thérapie au Cocktail de Brompton. L'expérience de Mount et de ses collaborateurs appuie celle de Twycross lorsqu'il est question de développement d'une tolérance (32,42). Selon eux, un changement dans le dosage, chez un patient donné, reflète un changement dans l'évolution de la maladie plutôt que l'apparition d'une tolérance. D'autres auteurs parlent également de modifications posologiques suite à l'évolution pathologique plutôt qu'au développement d'une tolérance (13,36,50,56). Les mêmes doses peuvent rester efficaces pendant plusieurs mois et quelquefois des années (36,50). Quant au phénomène de dépendance, il ne présente pas de problème. La dépendance physique se développe probablement chez certains, si ce n'est chez la plupart des patients traités, mais ceci n'est pas un empêchement à une diminution éventuelle des doses ni même à une cessation de la médication (32,43,45). Pour ce qui est de la dépendance psychologique, elle est plutôt le fait d'un sous-traitement analgésique (27, 32,36,42,43). Selon Marks et Sachar, l'intérêt excessif et non réaliste qui est porté au danger de dépendance, chez des patients hospitalisés, entraîne plutôt un soustraitement de ces patients (27). C'est justement ce sous-traitement analgésique qui encourage le désir et la dépendance psychologique (32, 36,43).

CONCLUSION

À notre avis, la cocaïne n'est plus nécessaire dans le Cocktail de Brompton et on peut utiliser simplement un élixir de morphine pour soulager efficacement les douleurs chroniques associées à des maladies malignes avancées. Pour être pleinement efficace, cet élixir doit être administré aux 4 heures régulièrement et on doit lui adjoindre une phénothiazine. Enfin, l'activité analgésique de l'élixir de morphine sera d'autant plus grande si le patient est placé dans un milieu grandement compréhensif et confortable car alors cet environnement aura un impact psychologique important sur sa douleur.

N.B.: Bibliographie disponible sur demande.