

REVUE DE LITTÉRATURE

La place des spasmolytiques dans la colique néphrétique

S. DUQUENNE (1), M. HELLEL (2), L. GODINAS (1), J. DE LEVAL (3)

RÉSUMÉ : Les différents spasmolytiques sont souvent prescrits par les médecins généralistes ou dans les services d'urgence dès que le diagnostic de colique néphrétique est posé. Une pratique cependant contestée. Cet article a pour but de faire une revue de la littérature de l'efficacité des spasmolytiques dans la colique néphrétique, et d'opposer celle-ci à la pratique quotidienne, ainsi que de faire le point sur les effets secondaires. Conclusion : la revue de l'EBM sur le sujet ne permet pas de prouver l'efficacité des spasmolytiques, et montre qu'il est préférable d'utiliser le diclofenac en monothérapie et de traiter les patients non contrôlés par tramadol et antalgiques. Il faudra adjoindre du tamsulosine pour les calculs du bas uretère.

MOTS-CLÉS : *Spasmolytiques - Colique néphrétique - Bromure de butylhyoscine*

INTRODUCTION

Les spasmolytiques, qu'ils soient musculotropes ou parasymphaticolytiques, sont des médicaments très souvent administrés en même temps que les anti-inflammatoires non stéroïdiens et divers anti-douleurs, dès que le diagnostic de colique néphrétique est posé sur base clinique et/ou radiologique. Cette pratique est cependant contestée dans beaucoup d'articles, à tel point que le centre belge d'information pharmacothérapeutique, dans son folio de novembre 2003, considère que les spasmolytiques n'ont plus d'indications dans la colique néphrétique (1).

EFFETS DES SPASMOlyTIQUES SUR LA DOULEUR

La plupart des études sur l'utilité des spasmolytiques dans la colique néphrétique étudient leur efficacité dans la réduction de la douleur.

Une étude australienne randomisée datant de 2005, portant sur 192 patients, est informative et utile à ce sujet (2). Elle compare la dose d'opiacés nécessaire au soulagement de la douleur dans un groupe traité par bromure de butylhyoscine (Buscopan®) et un groupe traité par placebo. La différence entre les deux groupes ne s'est pas révélée significative, et l'article conclut qu'il n'y a aucune utilité à utiliser cette molécule pour contrôler la douleur de la colique néphrétique. En effet, la proportion de patients ayant nécessité un traitement par opiacés après traitement par Buscopan® est de 33% contre 38%

SPASMOlyTICS INDICATION IN RENAL COLIC : A LITERATURE REVIEW
SUMMARY : Spasmolytics are often prescribed by general practitioners or by emergency services as soon as renal colic is diagnosed. This practice has however been widely contested. This article presents a literature review on the efficiency of spasmolytics for the treatment of renal colic. Furthermore, it draws a comparison with daily practice, and finally summarizes side effects of this treatment. Conclusion: Based on the EBM review, it cannot be concluded that spasmolytics are effective in renal colic. A better practice is to use diclofenac as a unique drug, and to complement the treatment with tramadol and antalgics for uncontrolled patients. Furthermore, the use of tamsulosin is proved to be efficient for lithiasis in the lower part of the ureter.

KEYWORDS : *Spasmolytics - Renal colic - Butylhyoscine bromide*

dans le groupe traité par placebo, ce qui n'est pas significatif.

Aucune autre étude récente ne compare spécifiquement un groupe traité par spasmolytiques avec un groupe traité par placebo.

Une étude allemande (3) s'est attachée à comparer un groupe de patients traité par bromure de butylhyoscine (appelé ici par son nom de DCI, le butylscopolamine) avec un deuxième groupe traité par tramadol, et un troisième traité par anti-inflammatoire, en l'occurrence la dipyronne. Cette dernière se révèle plus active que le spasmolytique puisque seuls 5 patients sur 36 ont nécessité un traitement antidouleur complémentaire, contre 11 patients sur 33 dans le groupe traité par spasmolytiques. Il est tout de même intéressant de constater qu'à l'instar des résultats obtenus dans la première étude, au moins deux tiers des patients n'ont pas nécessité de traitement complémentaire, nous y reviendrons. En outre, les spasmolytiques ont engendré le plus grand nombre d'effets indésirables, puisque quatre patients sont concernés, contre un dans chacun des deux autres groupes. On peut conclure de cette étude qu'il n'est pas légitime de prescrire des spasmolytiques aux dépens d'autres spécialités.

Une étude clinique de la forme injectable du bromure de butylhyoscine a été menée par la firme qui commercialise la molécule, mais les résultats n'en ont cependant pas été publiés (4).

LES HABITUDES CLINIQUES

Le Buscopan® a été commercialisé en 1952 et s'est rapidement imposé comme traitement inté-

(1) Etudiant, Université de Liège.
(2) Assistant, (3) Professeur, Service d'Urologie, CHU de Liège.

ressant dans les coliques intestinales (troubles fonctionnels intestinaux). Des cliniciens ayant fait le rapprochement avec les coliques néphrétiques tentèrent d'adjoindre au traitement habituel ce médicament novateur. Certains eurent vite l'impression d'une certaine efficacité. Ce sentiment est compréhensible : tant dans la première que dans la deuxième étude, seul un tiers des patients ne se disaient pas satisfaits, ce qui représente un très bon résultat dans l'absolu.

On constate pourtant que les patients traités par placebo ne sont qu'un tiers à avoir nécessité un traitement supplémentaire, des chiffres similaires aux résultats obtenus dans l'étude australienne (2) et dans l'étude allemande (3). Il est également intéressant de remarquer la teneur d'une étude faite par une équipe italienne (5). Celle-ci a en effet observé 11% de cas de disparition complète de la douleur et 55% de diminution importante de celle-ci (ce qui représente en tout deux tiers de leurs patients) lors de l'administration de 5 mg de bromure de cimetropium, un analogue de la bromure de butylhyoscine, chez des patients atteints de colique néphrétique. N'ayant pas prévu de groupe contrôle traité par placebo, les auteurs sont favorables quant à la question de l'efficacité de la molécule puisque deux tiers des patients y ont bien répondu. On ne pourrait cependant considérer ce médicament comme actif que si ce dernier était démontré meilleur que le placebo dans une étude randomisée en double aveugle, car les biais sont trop nombreux. En effet, la douleur est une sensation subjective, et l'histoire du patient, la manière dont il est pris en charge, les idées qu'il se fait de la pathologie, les effets organiques que peuvent créer la douleur sont autant d'éléments pouvant modifier tout autant celle-ci que les médicaments administrés.

L'impression clinique plutôt positive conjuguée à un sentiment de sécurité créé par l'utilisation massive de cette molécule dans les troubles fonctionnels intestinaux a conduit les praticiens à adopter ce médicament sans trop se poser de question. Avec le temps, le recul accumulé et l'apprentissage par les pairs, poussés par un important marketing pharmaceutique, ont conduit à légitimer la prescription de spasmolytiques dans la colique néphrétique.

Aucune étude ne vient appuyer l'utilisation des spasmolytiques musculotropes dans cette indication, même s'ils sont parfois utilisés en vertu de leurs effets secondaires moindres que ceux des spasmolytiques anticholinergiques.

EFFETS SECONDAIRES

Les spasmolytiques peuvent aggraver l'iléus intestinal de la colique néphrétique, l'inconfort et les nausées qui en découlent, et contrecarrer l'effet des gastroprokinétiques administrés pour diminuer ces nausées. La question de l'évolution des lithiases urétérales lors d'un traitement par spasmolytiques nécessite d'être posée, car il est possible que la diminution de la péristaltique urétérale diminue la vitesse de progression du calcul. Or, la stagnation de celle-ci, en plus de générer de l'inconfort pour le patient et d'utiliser les ressources hospitalières, pourrait favoriser le recours aux traitements invasifs de seconde ligne et augmenter le risque d'infection haute.

Les effets secondaires possibles sont loin d'être négligeables, et doivent être mis en balance avec l'éventuel effet thérapeutique.

LES ANTI-INFLAMMATOIRES

Afin de mieux comprendre l'efficacité des anti-inflammatoires, la physiopathologie impliquant les prostaglandines dans la colique néphrétique a fait l'objet de nombreuses recherches.

L'obstacle dans la lumière provoque une élévation de la pression intra-urétérale et pyélique en amont. L'œdème et l'inflammation viennent compléter l'obstacle.

L'accroissement brutal de la pression pyélique, en plus d'être à l'origine de la douleur, stimule la synthèse intra-rénale des prostaglandines. Celles-ci augmentent à la fois le flux sanguin rénal et la filtration glomérulaire.

En outre, les prostaglandines sensibilisent les récepteurs centraux aux stimuli douloureux comme la bradykinine ou l'histamine.

Ces conditions physiopathologiques ont logiquement conduit à la proposition des AINS dans le traitement de la douleur de la colique néphrétique.

L'indométacine a été le premier utilisé : il réduit le flux urinaire de 50% en moins de 15 minutes. Depuis, plusieurs molécules ont été essayées. Une ancienne étude montre une sédation complète de la douleur chez 78% des patients traités par indométacine, contre 30% chez les patients traités par placebo (6). La différence des résultats de cette dernière avec les études antérieurement citées est due à une méthodologie différente pour qualifier la sédation complète. L'efficacité du kétoprofène, de l'acide acétylsalicylique et du diclofénac est très supérieure à celle du placebo. Deux études ont montré que le diclofénac exerce un effet sédatif chez 93% des

patients, contre 65% traités par péthidine et chez 90% contre 62% des patients traités par anti-spasmodique et analgésique morphinique (7,8).

Les délais d'apparition de l'effet antalgique du kétoprofène, de l'indométacine ou du diclofénac sont variables. Ces différences dépendent essentiellement de la voie d'administration et de la posologie.

La plupart des AINS inhibent aussi bien la cyclo-oxygénase 1 (COX 1) que la cyclo-oxygénase 2 (COX 2). Actuellement, certains AINS sont sélectivement inhibiteurs de la COX 2, ce qui permet de bénéficier des effets thérapeutiques des AINS sans certains effets secondaires gênants (9).

DISCUSSION

Avant de décider d'administrer ce traitement plutôt qu'un autre, il faut se demander dans un premier temps s'il est plus efficace que le placebo, et le cas échéant, si l'avantage conféré par son utilisation dépasse ses possibles effets indésirables. La deuxième grande question est de savoir s'il n'existe pas d'autres traitements plus adaptés.

En ce qui concerne son efficacité : la présence d'effets indésirables significatifs, alors que la supériorité par rapport au placebo n'a pas été prouvée, nous conduit à déconseiller l'utilisation de spasmolytiques dans la colique néphrétique, qu'ils soient utilisés seuls ou en association.

Quant à la question de l'existence d'un traitement plus adapté : une revue de la littérature récente nous montre que l'utilisation de diclofénac est plus efficace qu'une association dipyrrone/spasmolytique(10), ce qui rend obsolète celui-ci, même sans rentrer dans le débat de son efficacité. De plus, nous venons de montrer que les spasmolytiques ne sont pas supérieurs aux placebos, contrairement aux anti-inflammatoires.

Pour les cas où la douleur ne serait pas contrôlée malgré l'utilisation des AINS, il serait logique d'y adjoindre un antidouleur usuel tel que le paracétamol. Par ailleurs, une étude belge (11) portant sur 300 patients prouve ($P = 0,001$) que l'adjonction de tramadol est bénéfique. L'utilisation de cette molécule pose cependant la question de son efficacité chez un patient donné, puisque sa métabolisation est très patient-dépendante (12), et que son effet anti-douleur ne se manifeste qu'après un délai non négligeable. Pour les calculs du bas uretère, l'adjonction de tamsulosine à l'anti-inflammatoire a prouvé son efficacité ($p = 0,005$) tant pour augmenter

le pourcentage de lithiases expulsées que pour diminuer la durée de la pathologie (13). Cet effet s'explique par la présence d'alpha-récepteurs dans le bas uretère, permettant ainsi d'agir sur sa dilatation.

Nous pensons que le traitement médicamenteux des lithiases urétrales doit être standardisé au vu des nombreux biais pouvant interférer avec l'impression clinique des praticiens.

Il paraît évident de signaler que le choix d'utiliser un traitement médicamenteux, plutôt que de traiter par urétéroscopie ou lithotritie, relève de paramètres propres à chaque patient, tels que la localisation, la taille ou l'origine du calcul, et relève de la compétence de l'urologue.

CONCLUSION

L'attitude du centre belge d'information pharmacothérapeutique est à notre sens justifiée, car aucune étude randomisée en double aveugle multicentrique n'a pu prouver l'efficacité des spasmolytiques alors que les effets secondaires, même faibles, sont avérés. De plus, les études passées en revue tendent à montrer que ces molécules sont moins efficaces que les anti-inflammatoires et d'autres antalgiques couramment administrés.

L'impression clinique positive des spasmolytiques peut être comprise à notre sens comme provenant de la bonne efficacité du placebo (2) dans le contrôle de la douleur. En effet, dans les différentes études, les pourcentages des patients contrôlés par placebo ou par spasmolytiques sont semblables, et se situent aux alentours des deux tiers.

L'attitude qui pourrait dès lors être préconisée est d'utiliser du diclofénac en monothérapie en première intention, et d'y ajouter des antalgiques tels que le paracétamol, voire éventuellement du tramadol chez les patients non contrôlés.

La tamsulosine a prouvé son efficacité dans l'évolution et le contrôle de la douleur dans la colique néphrétique, si le calcul est situé bas dans l'uretère. En conséquence, ce médicament devrait être ajouté dans ce cas de figure.

BIBLIOGRAPHIE

1. Prise en charge de la douleur dans la colique néphrétique. CBIP. *Folia Pharmacotherapeutica*, 2003.
2. Holdgate A.— Oh CM. Is there a role for antimuscarinics in renal colic? A randomized controlled trial. *J Urol*, 2005, **174**, 572-575.
3. Stankov G, Schmieder G, Zerle G, et al.— Double-blind study with dipyrrone versus tramadol and butylscopolamine.

- mine in acute renal colic pain. *World J Urol*, 1994, **12**, 155-161.
4. Herschel B.— Clinical Evaluation: treatment of spasmodic symptoms and functional disorders in the gastrointestinal tract, the biliary tract and the urogenital tract with hyoscine-N-butyl bromide. Boehringer Ingelheim in house data, 1989 .
 5. Fornapiero E, Barone A, Francolini G, et al.— Clinical experience with an anticholinergic spasmolytic cimetropium bromide in the treatment of patients with renal colic. *Clin ter*, 1990, **135**, 465-468.
 6. Holmlund D, Sjödin JG.— Treatment of ureteral colic with intravenous indomethacin, *J Urol*, 1978, **120**, 676-677.
 7. Collaborative Group of the Spanish Society of Clinical Pharmacology.— Comparative study of the efficacy of dipyron, diclofenac sodium and pethidine in acute renal colic. *Eur J Clin Pharmacol*, 1991, **40**, 543-546.
 8. Hurault de ligny B, Ryckelynck JP.— La place des anti-inflammatoires non stéroïdiens dans le traitement de la colique néphrétique. *Néphrologie*, 1989, **10**, 1-3.
 9. Shokeir AA.— Renal colic : Pathophysiology, diagnosis and treatment. *Eur Urol*, 2001, **39**, 241-249.
 10. Marthak KV, Gokarn AM, Rao AV, et al.— A multi-centre comparative study of diclofenac sodium and a dipyron/spasmolytic combination, and a single-centre comparative study of diclofenac sodium and pethidine in renal colic patients in India. *Curr Med Res Opin*, 1991, **12**, 366-373.
 11. Mortelmans LJ, Desruelles D, Baert JA, et al.— Use of tramadol drip in controlling renal colic pain. *J Endourol*, 2006, **20**, 1010-1015.
 12. Gan SH, Ismail R, Wan Adnan WA, et al.— Impact of CYP2D6 genetic polymorphism on tramadol pharmacokinetics and pharmacodynamics, *mol. diag. Ther*, 2007, **11**, 171-181.
 13. Dellabella M, Milanese G, Muzzonigro G.— Efficacy of tamsulosin in the medical management of juxtavesical ureteral stones. *J Urol*, 2003, **170**, 2202-2205

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr J. de Leval, Service d'Urologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.