



Comité d'évaluation des
pratiques médicales en matière
de médicaments

Réunion de consensus – 6 décembre 2018

L'usage rationnel des opioïdes en cas de douleur chronique



Rapport du jury

Texte complet (version longue)

Promoteur

Madame M. DE BLOCK, Ministre des Affaires Sociales et de la Santé Publique

et

Le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments (CEM)

Président : M. VERMEYLEN

Vice-président : G. HANS

Secrétaire : H. BEYERS

Membres : J.-P. BAEYENS, M. BAUVAL, G. BEUKEN, J. BOCKAERT, A. BOURDA, A. CHASPIERRE, T. CHRISTIAENS, J. CREPLET, E. DE BAERDEMAEKER, Ch. de GALOCSY, J.-L. DEMEERE, F. DEMEULENAERE, T. DE RIJDT, M. DE ROECK, J. DE SMEDT, M. DEVRIESE, P. DIELEMAN, H. DUBOIS, A. DUPONT, J. GERARD, Y. HUSDEN, C. HUYGHEBAERT, N. MAVROUDAKIS, T. POELMAN, R. RADERMECKER, A. SANTI, A. SMITS, E. SOKOL, J. STOKX, O. VAN DE VLOED, C. VAN HAECHT, P. VAN HOORDE, G. VERPRAET, X. WITTEBOLE, D. ZAMUROVIC.

Comité d'organisation

Président (Expert) : G. HANS

Secrétaire : H. BEYERS (INAMI)

Expert : R. FONTAINE

Représentant du groupe bibliographique : A. BAITAR, G. GOESAERT, N. MORTIER, A. VAN MEERHAEGHE

Président du jury : I. LEUNCKENS

Membres CEM : P. DIELEMAN, K. VAN HAECHT

Groupe bibliographique

CBIP + Comité de lecture (A. CRISMER (ULg), E. CROMBEZ (Ugent), E. VAN LEEUWEN (Ugent), A. VAN MEERHAEGHE (CHU Charleroi))

(orateurs lors de la réunion de consensus : A. BAITAR, G. GOESAERT, N. MORTIER, E. VAN LEEUWEN)

Experts (orateurs)

L. DECOUTERE, E. DE MOOTER, G. DOM, P. DUQUENNE, M.-E. FAYMONVILLE, B. LE POLAIN DE WAROUX, B. MORLION

Préparation pratique

H. BEYERS, Unité de gestion Politique Pharmaceutique, Service des soins de santé, INAMI

Éditeur responsable: J. DE COCK, INAMI, Av. de Tervueren 211, 1150 Bruxelles

Réunion de consensus

6 décembre 2018

L'usage rationnel des opioïdes en cas de douleur chronique

Rapport du jury
Texte complet (version longue)

Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

La recherche systématique des données disponibles dans la littérature scientifique (effectuée par CBIP), les textes des experts et le rapport du jury peuvent être consultés sur le site Web de l'INAMI (www.inami.fgov.be : Thèmes – Qualité de soins - Médicaments - [Réunions de consensus](#)).

Pour plus d'information, veuillez-vous adresser à Herman Beyers, INAMI, av. de Tervueren, 211 à 1150 Bruxelles (e-mail : consensus@riziv.fgov.be).

Composition du jury

Représentants des médecins

Virginie Bedoret (médecin généraliste)
Vincent Brouillard (spécialiste)
Jean Colin (médecin généraliste)
Ivan Leunckens (médecin généraliste) Président
Marleen Moeremans (spécialiste)
Quentin Verwacht (spécialiste) Vice-président

Représentants des organismes assureurs

Steven Brabant
Thomas De Groot

Représentants des pharmaciens

Dieter De Meestere
Charlotte Verrue

Représentants d'autres professionnels de la santé

Susan Broekmans
Nadine Chard'homme
Els De Reuwe

Représentant du public

Eddy Claes

Soutien logistique durant les réunions du jury

Herman Beyers (INAMI)

Table des matières

ABRÉVIATIONS UTILISÉES	1
INTRODUCTION	3
i.1. Méthodologie de la réunion de consensus.....	5
i.2. GRADE.....	6
i.3. Aperçu des questions	7
i.4. Définitions.....	8
<i>i.4.1. Définitions générales</i>	<i>8</i>
<i>i.4.2. Définitions spécifiques</i>	<i>9</i>
i.5. Aperçu des spécialités	10
i.6. Remarques préliminaires du jury	11
i.7. Réflexions critiques du comité de lecture et du groupe de recherche bibliographique	12
<i>i.7.1. Guides de pratique clinique</i>	<i>12</i>
<i>i.7.2. Bénéfice/risque.....</i>	<i>12</i>
<i>i.7.3. Positionnement des opioïdes dans le cadre du traitement bio-psycho-social de la douleur</i>	<i>13</i>
i.7.3.1. Opioïdes versus optimisation du traitement par non-opioïdes	13
i.7.3.2. Opioïdes versus placebo	14
<i>i.7.4. Durée de l'étude</i>	<i>14</i>
<i>i.7.5. Population</i>	<i>15</i>
i.7.5.1. Types de douleurs chroniques	15
i.7.5.2. Sous-groupes	15
<i>i.7.6. Interventions.....</i>	<i>15</i>
<i>i.7.7. Critères de jugement</i>	<i>16</i>
i.7.7.1. Douleur	16
i.7.7.2. Fonctionnement et qualité de vie	16
i.7.7.3. Effets indésirables	16
<i>i.7.8. Arrêt au cours de l'étude</i>	<i>17</i>
<i>i.7.9. Observations supplémentaires du comité de lecture.....</i>	<i>17</i>
<i>i.7.10. Explications de quelques problèmes méthodologiques</i>	<i>18</i>
i.7.10.1. Méta-analyses	18
i.7.10.2. Valeurs manquantes	18
i.7.10.3. Enriched enrollment	18
i.7.10.4. Statistiquement significatif versus cliniquement pertinent.....	19
i.8. Chiffres sur le remboursement des opioïdes (De Mooter 2018)	20
<i>i.8.1. Introduction</i>	<i>20</i>
<i>i.8.2. Résultats</i>	<i>20</i>
i.8.2.1. Évolution de la consommation de 5 opioïdes entre 2006 et 2017	20
i.8.2.2. Patients ayant une consommation élevée et chronique	22
i.8.2.3. Opioïdes à action rapide / à libération prolongée	23
i.8.2.4. Shopping médical	24
i.8.2.5. Codéine N02AJ06.....	25
<i>i.8.3. Conclusion.....</i>	<i>25</i>
CONCLUSIONS	26
1. Quelle est la définition d'une douleur chronique ? Quels types de douleurs chroniques faut-il distinguer ?	26
1.1. Que dit l'étude de la littérature ?	26
1.1.1. Que disent les guides de pratique ?	26
1.1.2. Que disent les études ?	26

1.2. Avis de l'expert (Morlion 2018) (traduction : texte original voir Brochure orateurs).....	26
1.3. Conclusion du jury	29
2. Quelles sont les différences importantes dans la prise en charge d'une douleur aiguë et d'une douleur chronique, particulièrement dans le domaine du traitement médicamenteux (principes généraux) ?	31
2.1. Que dit l'étude de la littérature ?	31
2.1.1. Que disent les guides de pratique ?	31
2.1.2. Que disent les études ?	31
2.2. Avis de l'expert (Morlion 2018) (traduction : texte original voir Brochure orateurs)	31
2.3. Conclusion du jury	32
3. Quelle est la place d'un traitement par opioïdes dans une prise en charge bio-psycho-sociale de la douleur chronique ?	34
3.1. Que dit l'étude de la littérature ?	34
3.1.1. Que disent les guides de pratique ?	34
3.1.1.1. Les opioïdes et l'approche bio-psycho-sociale de la douleur chronique	34
3.1.1.2. Prise en charge de la douleur chronique à l'aide d'opioïdes	34
3.1.2. Que disent les études ?	36
3.2. Avis de l'expert (Morlion 2018) (traduction : texte original voir Brochure orateurs)	36
3.2.1. Sélection des guides de pratique clinique	37
3.2.2. Application non critique et généralisation de l'échelle des analgésiques de l'OMS pour la douleur cancéreuse aux guides de pratique clinique pour la douleur	37
3.2.3. Défis méthodologiques pour déterminer la place exacte des opioïdes dans le cadre d'une approche multimodale de la douleur chronique	38
3.2.4. Opioïdes en cas de douleur neuropathique	40
3.2.5. Réflexion critique sur les guides de pratique clinique récents en provenance des États-Unis d'Amérique et du Canada.....	40
3.2.6. Mise en garde contre le concept de « douleur paroxystique » dans les cas de douleur chronique.....	41
3.2.7. Conclusion	41
3.3. Conclusion du jury	42
3.3.1. Remarques introductives	42
3.3.2. Conclusions du jury	43
3.3.2.1. L'approche bio-psycho-sociale de la douleur chronique.....	43
3.3.2.2. La place des opioïdes	43
4. Quelle est l'efficacité des différents opioïdes et diffère-t-elle selon les types de douleurs chroniques traités ?	45
4.1. Que dit l'étude de la littérature ?	45
4.1.1. Que disent les guides de pratique ?	45
4.1.1.1. Efficacité.....	45
4.1.1.2. Différents opioïdes.....	45
4.1.1.3. Type de douleur	46
4.1.1.4. Dosage des opioïdes et durée	47
4.1.2. Que disent les études ?	47
4.1.2.1. Douleurs chroniques (non cancéreuses), en général	47
4.1.2.1.1. Opioïdes à long terme pour les douleurs chroniques (non cancéreuses).....	47
4.1.2.1.2. Opioïdes à haute dose pour les douleurs chroniques non cancéreuses	48
4.1.2.2. Opioïdes versus optimisation du traitement non opioïde pour les douleurs chroniques (non cancéreuses).....	48
4.1.2.2.1. Opioïdes versus optimisation de non-opioïdes pour les douleurs chroniques non cancéreuses	48
4.1.2.2.2. Stratégie de médication par opioïdes versus stratégie de médication non opioïde pour les douleurs lombaires chroniques ou les douleurs chroniques liées à l'ostéo-arthrite du genou ou de la hanche	48
4.1.2.3. Opioïdes versus placebo pour les douleurs chroniques (non cancéreuses).....	51
4.1.2.3.1. Opioïdes versus placebo pour les douleurs chroniques non cancéreuses chez des patients sous traitement optimisé non opioïde mais avec des douleurs persistantes	51
4.1.2.3.2. Opioïdes versus placebo pour les douleurs chroniques non cancéreuses : qualité de vie	52
4.1.2.4. Opioïdes versus placebo pour des douleurs musculo-squelettiques spécifiques	53

4.1.2.4.1.	Opioides versus placebo pour les douleurs chroniques liées à l'ostéo-arthrite.....	53
4.1.2.4.2.	Opioides versus placebo pour la lombalgie chronique	53
4.1.2.4.2.1.	Opioides versus placebo pour la lombalgie chronique	54
4.1.2.4.2.2.	Opioides forts versus placebo pour la lombalgie chronique	54
4.1.2.5.	Opioides individuels versus placebo pour les douleurs chroniques musculo-squelettiques.....	55
4.1.2.5.1.	Tramadol avec ou sans paracétamol versus placebo pour les douleurs chroniques liées à l'ostéo-arthrite.....	55
4.1.2.5.2.	Tramadol avec ou sans paracétamol versus placebo pour la lombalgie chronique.....	57
4.1.2.5.3.	Buprénorphine transdermique versus placebo pour les douleurs chroniques liées à l'ostéo-arthrite de la hanche ou du genou	57
4.1.2.5.4.	Buprénorphine versus placebo pour la lombalgie chronique	58
4.1.2.5.5.	Méthadone versus placebo pour la douleur chronique non cancéreuse	59
4.1.2.5.6.	Hydromorphone versus placebo pour la douleur chronique.....	59
4.1.2.5.6.1.	Hydromorphone versus placebo pour les douleurs chroniques liées à l'ostéo-arthrite de la hanche ou du genou	59
4.1.2.5.7.	Oxycodone versus placebo pour les douleurs chroniques liées à l'ostéo-arthrite.....	60
4.1.2.5.8.	Oxycodone versus placebo pour la lombalgie chronique	61
4.1.2.5.9.	Tapentadol versus placebo pour les douleurs chroniques musculo-squelettiques	62
4.1.2.5.10.	Codéine pour les douleurs chroniques non cancéreuses.....	63
4.1.2.5.11.	Tilidine pour les douleurs chroniques non cancéreuses	63
4.1.2.5.12.	Morphine pour les douleurs chroniques non cancéreuses	63
4.1.2.6.	Les opioides pour la douleur neuropathique	63
4.1.2.6.1.	Les opioides en général pour la douleur neuropathique	63
4.1.2.6.2.	Codéine pour la douleur neuropathique	63
4.1.2.6.3.	Tramadol pour la douleur neuropathique	64
4.1.2.6.4.	Tilidine pour la douleur neuropathique	64
4.1.2.6.5.	Buprénorphine pour la douleur neuropathique	64
4.1.2.6.6.	Fentanyl pour la douleur neuropathique.....	65
4.1.2.6.7.	Hydromorphone pour la douleur neuropathique	65
4.1.2.6.8.	Méthadone pour la douleur neuropathique.....	66
4.1.2.6.9.	Morphine pour la douleur neuropathique.....	66
4.1.2.6.10.	Oxycodone pour la douleur neuropathique.....	66
4.1.2.6.11.	Tapentadol pour la douleur neuropathique	67
4.1.2.7.	Opioides pour la douleur cancéreuse.....	68
4.2.	<i>Avis de l'expert (Duquenne 2018) (texte complet voir Brochure orateurs)</i>	68
4.2.1.	Introduction.....	68
4.2.2.	Quelles sont les douleurs chroniques étudiées ?	69
4.2.2.1.	Types de Douleurs	69
4.2.2.2.	Critères de jugement	69
4.2.3.	Opioides dans la douleur cancéreuse?	70
4.2.3.1.	Recommandations	70
4.2.3.2.	Place des opioides « faibles » dans la douleur cancéreuse	71
4.2.4.	Opioides dans les douleurs non cancéreuses ?	71
4.2.4.1.	Opioides dans les douleurs ostéoarticulaires et la lombalgie	72
4.2.4.1.1.	Arthrose de la hanche et du genou.....	72
4.2.4.1.2.	Lombalgie chronique	73
4.2.4.1.3.	Douleurs musculo squelettiques.....	73
4.2.5.	Opioides dans les douleurs neuropathiques ?.....	73
4.2.6.	Remarques personnelles	74
4.3.	<i>Conclusion du jury</i>	75
5.	Quel est le profil des effets indésirables des différents opioides en cas de douleur chronique ?.....	76
5.1.	<i>Que dit l'étude de la littérature ?</i>	76
5.1.1.	Que disent les guides de pratique ?	76
5.1.2.	Que disent les études ?	76
5.1.2.1.	Opioides versus placebo pour les douleurs chroniques non cancéreuses : effets indésirables	76
5.1.2.2.	Effets indésirables rares	77

5.1.2.2.1.	Opioides et hypogonadisme	77
5.1.2.2.2.	Opioides et dysfonction reproductive chez la femme	77
5.1.2.2.3.	Opioides et dysfonction erectile chez l'homme	78
5.1.2.2.4.	Opioides et suppression de la testosterone chez l'homme	78
5.1.2.2.5.	Utilisation d'opioïdes et récurrence de cancer du sein	78
5.2.	<i>Avis de l'expert (le Polain de Warroux 2018) (texte complet voir Brochure orateurs)</i>	78
5.2.1.	Les effets indésirables en général	78
5.2.2.	Effets indésirables de certains opioïdes en particulier	82
5.3.	<i>Conclusion du jury</i>	83
5.3.1.	Généralités	83
5.3.2.	Effets indésirables liés à des produits spécifiques	85
6.	Existe-t-il des contre-indications précises pour les différents opioïdes. Quelle est l'importance de la forme galénique ?	86
6.1.	<i>Que dit l'étude de la littérature ?</i>	86
6.1.1.	Que disent les guides de pratique ?	86
6.1.1.1.	Avertissements spécifiques et contre-indications pour les différents opioïdes	86
6.1.1.2.	Emploi de différentes formulations galéniques et voies d'administration	86
6.1.2.	Que disent les études ?	87
6.2.	<i>Avis de l'expert (le Polain de Warroux 2018) (texte complet voir Brochure orateurs)</i>	87
6.2.1.	Contre-indications des opioïdes	87
6.2.2.	La forme galénique	88
6.3.	<i>Conclusion du jury</i>	88
6.3.1.	Contre-indications	88
6.3.1.1.	Risques d'interactions pharmacologiques	88
6.3.1.2.	Risques d'abus ou addiction	88
6.3.1.3.	Comorbidités	89
6.3.2.	Forme galénique : effet	89
7.	Faut-il prêter une attention plus particulière à certaines catégories de patients (insuffisance hépatique, rénale, personnes âgées, adolescents) ?	91
7.1.	<i>Que dit l'étude de la littérature ?</i>	91
7.1.1.	Que disent les guides de pratique ?	91
7.1.2.	Que disent les études ?	92
7.2.	<i>Avis de l'expert (Decoutere 2018) (traduction : texte original voir Brochure orateurs)</i>	92
7.2.1.	Généralités	92
7.2.2.	Patients atteints d'insuffisance rénale	92
7.2.2.1.	Opioides pouvant être utilisés sans risque en cas d'insuffisance rénale	92
7.2.2.1.1.	Fentanyl	93
7.2.2.1.2.	Buprénorphine	93
7.2.2.2.	Opioides à utiliser avec prudence en cas d'insuffisance rénale	94
7.2.2.2.1.	Tramadol	94
7.2.2.2.2.	Morphine	94
7.2.2.2.3.	Hydromorphone	95
7.2.2.2.4.	Oxycodone	95
7.2.2.2.5.	Méthadone	96
7.2.2.3.	Opioides à éviter en cas d'insuffisance rénale	96
7.2.2.3.1.	Codéine	96
7.2.3.	Patients atteints d'insuffisance hépatique (UpToDate 2018a)	98
7.2.3.1.	Opioides qui doivent être utilisés avec la prudence nécessaire en cas d'insuffisance hépatique	99
7.2.3.1.1.	Morphine	99
7.2.3.1.2.	Hydromorphone	99
7.2.3.1.3.	Fentanyl	100
7.2.3.2.	Opioides à éviter en cas d'insuffisance hépatique	100
7.2.3.2.1.	Tramadol	100
7.2.3.2.2.	Oxycodone	101
7.2.3.2.3.	Codéine	101
7.2.3.2.4.	Buprénorphine	101

7.2.3.2.5. Méthadone	101
7.2.4. Personnes âgées	102
7.2.4.1. Généralités	102
7.2.4.2. Choix et dosage	102
7.2.4.2.1. Choix	102
7.2.4.2.2. Dosage	103
7.2.5. Adolescents	106
7.2.5.1. Choix de l'opioïde.....	106
7.2.5.1.1. Morphine	107
7.2.5.1.2. Oxycodone	107
7.2.5.1.3. Fentanyl	107
7.2.5.2. Opioïdes à éviter	107
7.3. Conclusion du jury	108
7.3.1. Patients atteints d'une insuffisance hépatique	108
7.3.2. Patients atteints d'insuffisance rénale	109
7.3.3. Personnes âgées	110
7.3.4. Adolescents	111
8. Quelles sont les précautions à observer et quel suivi (monitoring de développement de tolérance et d'hyperalgésie aux opioïdes) est nécessaire avec les différents opioïdes ? Existe-t-il des différences entre les opioïdes ?	112
8.1. Que dit l'étude de la littérature ?	112
8.1.1. Que disent les guides de pratique ?	112
8.1.1.1. Prise en charge de la douleur chronique à l'aide d'opioïdes	112
8.1.1.1.1. Revue des guides de pratique sélectionnés	112
8.1.1.1.2. Prescription d'opioïdes pour la douleur chronique	112
8.1.1.1.3. Dosage des opioïdes et durée.....	114
8.1.1.1.4. Douleur paroxystique.....	114
8.1.1.1.5. Profil de sécurité des opioïdes	115
8.1.1.1.6. Avertissements spécifiques et contre-indications pour les différents opioïdes	115
8.1.1.2. Formulations d'opioïdes et voie d'administration.....	116
8.1.1.2.1. Emploi de différentes formulations galéniques et voies d'administration	116
8.1.1.2.2. Voies alternatives à l'administration orale des opioïdes	116
8.1.1.3. Opioïdes et trouble lié à l'utilisation de substances.....	117
8.1.1.3.1. Utilisation d'opioïdes chez des personnes avec un trouble lié à l'utilisation de substances	117
8.1.1.3.2. Limitation du risque/prévention de l'abus ou du mésusage.....	118
8.1.2. Que disent les études ?	118
8.2. Avis de l'expert (Faymonville 2018) (texte complet voir Brochure orateurs).....	119
8.2.1. Quelles sont les précautions à observer ?	119
8.2.2. Pour le prescripteur des opioïdes.....	121
8.2.3. Tolérance et hyperalgésie induite par les opioïdes	121
8.3. Conclusion du jury	123
9. Dans quelles situations cliniques (syndromes cliniques), une rotation des opioïdes est-elle indiquée ?....	125
9.1. Que dit l'étude de la littérature ?	125
9.1.1. Que disent les guides de pratique ?	125
9.1.2. Que disent les études ?	125
9.2. Avis de l'expert (Faymonville 2018) (texte complet voir Brochure orateurs).....	125
9.3. Conclusion du jury	127
10. Dans quelles situations / indications une déprescription des opioïdes est-elle indiquée et quelles sont les modalités d'une déprescription ?.....	128
10.1. Que dit l'étude de la littérature ?	128
10.1.1. Que disent les guides de pratique ?	128
10.1.2. Que disent les études ?	128
10.2. Avis de l'expert (Faymonville 2018) (texte complet voir Brochure orateurs).....	128
10.3. Conclusion du jury	130
11. Comment organiser la prévention, la détection et le traitement des syndromes d'abus des opioïdes ?....	131
11.1. Que dit l'étude de la littérature ?	131

11.1.1. Que disent les guides de pratique ?	131
11.1.1.1. Utilisation d'opioïdes chez des personnes avec un trouble lié à l'utilisation de substances	131
11.1.1.2. Limitation du risque/prévention de l'abus ou du mésusage	131
11.1.2. Que disent les études ?	132
11.2. Avis de l'expert (Dom 2018) (traduction : texte original voir Brochure orateurs)	132
11.2.1. Introduction.....	132
11.2.2. Prévalence des troubles dans l'usage des médicaments chez les patients atteints de douleur chronique	132
11.2.3. Facteurs de risque	133
11.2.3.1. Aspects liés aux produits.....	133
11.2.3.2. Aspects liés au médecin (prescripteur)	134
11.2.3.3. Caractéristiques liées aux patients.....	135
11.2.4. Reconnaître et dépister le risque de dépendance.....	135
11.2.4.1. Instruments de dépistage et de stratification des risques	135
11.2.4.2. Caractéristiques des patients	136
11.2.4.2.1. Caractéristiques comportementales dans le présent	136
11.2.4.2.2. Caractéristiques de l'anamnèse et de l'hétéroanamnèse.....	136
11.2.4.3. Évaluation composée	136
11.2.5. Reconnaître le risque d'overdose (fatale)	137
11.2.6. Traitement.....	137
11.2.7. Prévention	137
11.2.7.1. Médecin	138
11.2.7.2. Ressources.....	138
11.2.7.3. Patient	138
11.2.8. Monitoring.....	139
11.2.9. Conclusion et recommandations.....	139
11.3. Conclusion du jury	139
CONCLUSION GÉNÉRALE.....	141
BIBLIOGRAPHIE	143



Abréviations utilisées

AFMPS	Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
AINS	Anti-inflammatoires non-stéroïdiens (NSAID - Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs)
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
ASC	L'aire sous la courbe (AUC - Area Under the Curve)
ATC (code)	Anatomical Therapeutic Chemical Classification
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
BOCF	Baseline observation carried forward
BPCO	Bronchopneumopathie Chronique Obstructive (COPD - Chronic obstructive pulmonary disease)
BPI	Brief Pain Inventory
CBIP	Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique
CEM	Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments
CGRP	Calcitonin gene-related peptide
CrCl	Creatinine Clearance (ClCr - Clairance de la créatinine)
DCNC	Douleurs chroniques non cancéreuses
DDD	Defined Daily Dose
EBM	Médecine Factuelle (Evidence-Based Medicine)
EFIC	Fédération européenne de la douleur (European Pain Federation)
eGFR	Estimated glomerular filtration rate (eDFG - Débit de filtration glomérulaire estimé)
ER	Extended release (libération prolongée)
ESMO	Société européenne d'Oncologie médicale (European Society for Medical Oncology)
EVA	Echelle visuelle analogique (VAS - Visual Analogue Scale)
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guide de pratique clinique
H3G	Hydromorphone-3-glucuronide
HAS	Haute Autorité de Santé
IASP	International Association for the Study of Pain
ICD	International Classification of Diseases (CIM - Classification internationale des maladies)
INAMI	Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
IR	Libération immédiate (Immediate release)
LOCF	Last observation carried forward
LPT	Lateral pontine tegmentum
m ²	Mètre carré
M3G	Morphine-3-glucuronide
M6G	Morphine-6-glucuronide
mg	Milligramme (10 ⁻³ g)
mL	Millilitre (10 ⁻³ L)
MME	Morphine milligram equivalent
n	Nombre de patients



N	Nombre d'études
NIH	National Institutes of Health
NMDA	N-méthyl-D-aspartate
NNH	Number needed to harm
NPSI	Neuropathic Pain Symptom Inventory
NST	Nombre de Sujets à Traiter (NNT = Number Needed to Treat)
OMS	Organisation mondiale de la santé
PAMORA	Peripherally acting mu-opioid receptor antagonist
PEG	Polyéthylène glycol
PTSD	Post-traumatic stress disorder (TSPT - Trouble de stress post-traumatique)
RCP	Résumé des caractéristiques du produit (SmPC - Summary of the product characteristics)
RCT	Etude clinique randomisée (Randomized Controlled Trial)
SA	Action prolongée (Sustained-action)
SDRC	Syndrome douloureux régional complexe
SECM	Service d'évaluation et de contrôle médical
SF-36	36-item Short Form Health Survey
SFETD	Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur
SNRI	Selective Serotonin and Noradrenalin Reuptake Inhibitor (IRSN - Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline)
SR	Libération prolongée (Sustained-release)
SSRI	Selective serotonin reuptake inhibitor (ISRS - Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine)
TCA	Tricyclic antidepressants (ATC - Antidépresseurs tricycliques)
TD	Transdermique
TDS	Système transdermique
TENS	Transcutaneous electrical nerve stimulation

Introduction

Le jeudi 6 décembre 2018, l'INAMI a organisé une réunion de consensus sur l'usage rationnel des opioïdes en cas de douleur chronique.

La présente réunion de consensus est la 40^e de la série.

Une des missions du Comité d'évaluation de la pratique médicale en matière de médicaments (CEM) est d'organiser deux fois par an une réunion de consensus. Ces réunions ont pour but d'évaluer la pratique médicale en matière de traitements médicamenteux dans un domaine particulier, par rapport aux autres prises en charge possibles, et d'apporter une synthèse des preuves actuelles et des avis des experts dans ce domaine précis.

Cette réunion de consensus commémorative se focalisera, comme susmentionné, sur l'usage d'opioïdes dans le traitement de la douleur chronique. À l'échelle mondiale, la douleur constitue pour les patients le principal motif de consultation d'un médecin. À ce propos, il convient de faire une distinction entre la douleur aiguë (durée inférieure à trois mois) et la douleur chronique (durée supérieure à trois mois). Des données épidémiologiques indiquent qu'en Belgique, on dénombre pas moins de 980.000 patients souffrant de douleur chronique et requérant un suivi médical. La douleur chronique nécessite une approche tout à fait différente de celle de la douleur aiguë. Ces dernières décennies, l'utilisation d'opioïdes a fortement augmenté dans le cadre du syndrome de la douleur chronique. Néanmoins, plus récemment, de plus en plus de questions se posent quant à la motivation scientifique de cette utilisation accrue. L'expression « épidémie d'opioïdes » est communément utilisée et généralement connue.

Cette réunion de consensus se limitera à l'utilisation des opioïdes dans le cadre de la douleur chronique. Le traitement et l'approche de la douleur aiguë ne seront pas pris en considération. D'autres analgésiques [tels que les AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) ou le paracétamol] ainsi que les adjuvants seront également écartés du débat. Ces produits pharmaceutiques seront abordés plus en détail lors d'une prochaine réunion de consensus. Cette réunion de consensus débutera par un aperçu de l'utilisation des opioïdes puissants. Ensuite, nous exposerons la pathophysiologie de la douleur chronique étant donné qu'elle constitue la base d'une approche pharmacologique rationnelle. Pour poursuivre, nous décrirons les effets des opioïdes dans le traitement de la douleur chronique, et ce parmi diverses populations spécifiques. Nous examinerons aussi le profil des effets indésirables des opioïdes dans diverses conditions d'utilisation. Étant donné que l'usage chronique des opioïdes peut entraîner des effets indésirables spécifiques tels que l'hyperalgésie induite par les opioïdes, les médecins doivent posséder suffisamment de connaissances sur la rotation des opioïdes, la réduction du traitement par opioïdes et la transition vers d'autres options de traitement. Ainsi, nous aborderons largement le sujet. Enfin, une attention sera prêtée à la détection, à l'approche et au suivi des syndromes d'accoutumance.

Comme ce fut le cas pour les précédentes réunions de consensus organisées par l'INAMI et le CEM, la présente réunion de consensus porte aussi essentiellement sur les soins de première ligne, à savoir les soins par les médecins généralistes. Toutefois, vu la nature du sujet, cette réunion de consensus concerne également de nombreux médecins d'autres spécialités médicales tels que les neurologues, les chirurgiens, les gastroentérologues, les rhumatologues, les gériatres, etc. De nombreux auxiliaires paramédicaux seront aussi intéressés par ce sujet. Dans ce contexte, il faudra tendre vers une amélioration de la collaboration entre les prescripteurs d'opioïdes et tous les autres dispensateurs de soins concernés par le traitement de la douleur chronique.

Certains aspects ne seront donc pas abordés par les orateurs lors de leurs exposés. Cette limite n'est pas leur décision mais celle du Comité d'organisation et elle est liée à des questions de faisabilité pour l'étude de la littérature et la programmation de ce consensus. Enfin, soulignons que l'étude de la littérature est clôturée au moins deux mois avant la réunion de consensus, si bien que des publications plus récentes ne figurent pas dans la synthèse de la littérature, mais seront, si nécessaire, présentées et commentées par les experts orateurs (ou annoncées si non publiées au jour de la réunion).

i.1. Méthodologie de la réunion de consensus

La [méthodologie](#) utilisée pour cette conférence suit les recommandations de l'ANAES française (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé¹) (actuellement : HAS - Haute Autorité de Santé).

1. Le **promoteur** est l'INAMI et la conférence est organisée par le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments. Cet organisme décide du choix du sujet et définit les objectifs à atteindre.
2. Le **comité d'organisation** est constitué par l'INAMI à l'initiative du Comité mentionné sous le point 1. Il spécifie les thèmes à aborder et nomme les membres du groupe bibliographique, du groupe d'experts et du jury.
3. Le **groupe bibliographique** a établi un aperçu de la littérature sur base de publications ayant prouvé leur valeur scientifique. Les données de littérature sont analysées en fonction du niveau de preuve, selon les principes de l'*Evidence-Based Medicine* (EBM). (étude de la littérature : [complet \(anglais\)](#), [résumé](#))
4. Les **experts** ont, chacun sur un sujet spécifique, préparé un exposé et l'ont présenté à la conférence le 6 décembre 2018. Un [texte de synthèse](#) de celui-ci a été mis à disposition.
5. Le **jury** a participé à la conférence et s'est ensuite concerté pour rédiger les conclusions figurant dans le présent rapport. Ces discussions se sont déroulées dans un esprit très constructif et ont débouché sur une position commune formulée dans le présent texte de consensus. Le but était de faire une synthèse des données scientifiques résumées par le groupe bibliographique et exposée par les experts, et de formuler une réponse aux questions posées initialement.

¹ Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13
I.S.B.N. :2-910653-45-5

i.2. GRADE

Niveaux de preuve

GRADE A. Niveau de preuve élevé

Signifie qu'une conclusion est basée sur des Randomized Controlled Trials (RCTs - Etudes cliniques randomisées) d'excellente qualité méthodologique et que les résultats sont concordants pour plusieurs études.

GRADE B. Niveau de preuve modéré

Signifie qu'une conclusion est basée sur des RCTs présentant de sérieuses limites méthodologiques (serious limitations) ou que plusieurs études montrent des résultats non concordants.

GRADE C. Niveau de preuve faible (ou très faible)

Signifie qu'une conclusion est basée sur des RCTs présentant de très sérieuses limites méthodologiques (very serious limitations) ou qu'une conclusion est basée sur des RCTs présentant de sérieuses limites méthodologiques (serious limitations) et que plusieurs études montrent des résultats non concordants.

Niveaux de recommandation

Forte recommandation

Les avantages d'une intervention ou action déterminée dépassent nettement les inconvénients ou les risques.

Faible recommandation

Il existe un équilibre entre les avantages et les inconvénients ou risques d'une intervention ou action déterminée.

i.3. Aperçu des questions

1. Quelle est la définition d'une douleur chronique ? Quels types de douleurs chroniques faut-il distinguer ?
2. Quelles sont les différences importantes dans la prise en charge d'une douleur aiguë et d'une douleur chronique, particulièrement dans le domaine du traitement médicamenteux (principes généraux) ?
3. Quelle est la place d'un traitement par opioïdes dans une prise en charge bio-psycho-sociale de la douleur chronique ?
4. Quelle est l'efficacité des différents opioïdes et diffère-t-elle selon les types de douleurs chroniques traités ?
5. Quel est le profil des effets indésirables des différents opioïdes en cas de douleur chronique ?
6. Pour les différents opioïdes existe-t-il des contre-indications précises. Quelle est l'importance de la forme galénique ?
7. Une attention plus particulière doit-elle être apportée à certaines catégories de patients (en insuffisance hépatique, rénale, personnes âgées, adolescents) ?
8. Quelles sont les précautions à observer et quel suivi (monitoring de développement de tolérance et d'hyperalgésie aux opioïdes) est nécessaire avec les différents opioïdes? Existe-t-il des différences entre les opioïdes?
9. Dans quelles situations cliniques (syndromes cliniques), une rotation des opioïdes est-elle indiquée ?
10. Dans quelles situations/indications une déprescription des opioïdes est-elle indiquée et quelles sont les modalités d'une déprescription ?
11. Comment organiser la prévention, la détection et le traitement des syndromes d'abus des opioïdes?

i.4. Définitions

i.4.1. Définitions générales

A la demande

Le traitement à la demande implique de débiter un traitement en cas de problèmes et d'y mettre fin lorsque le contrôle des symptômes est effectif. (Vers Sculier J.P. <http://www.minerva-ebm.be/NL/Article/2164>)

Déprescription

Une abstention de prescription, appelée déprescription (sans définition consensuelle universelle de ce terme), est recherchée afin de diminuer le risque iatrogénique lié à cette polymédication plus particulièrement encore quand elle est inappropriée (P. Chevalier <http://www.minerva-ebm.be/FR/Article/2099>)

Efficacité théorique, Efficacité réelle/Efficacité clinique ou pratique, Efficience

Efficacité (en général)

La qualité traduisant l'aptitude qu'a une intervention à produire les effets que l'on attend. (Dictionnaire commenté d'économie de la santé Auray & al. ; 1996)

Efficacité théorique

Le concept « **efficacité théorique** » (« **efficacy** ») se réfère à l'effet d'une intervention dans un environnement contrôlé.

Efficacité réelle / Efficacité clinique ou pratique

Le concept « **efficacité réelle** » (« **effectiveness** ») se réfère à l'effet d'une intervention dans la pratique clinique quotidienne. L'« efficacité réelle » d'une intervention est en général inférieure à l'« efficacité théorique » en raison de facteurs divers et notamment d'un manque d'observance thérapeutique de la part du patient. Le terme « utilité » est parfois utilisé pour désigner cette efficacité dans la réalité de la pratique.

Efficience

Une évaluation économique consiste en une analyse d'au minimum deux interventions sur la base aussi bien des coûts que de leur effet sur la santé. Une évaluation économique se prononce sur l'« **efficience** » d'une intervention en comparant les coûts avec l'efficacité réelle. L'efficience est donc le rapport entre les coûts et l'effet sur la santé dans la pratique clinique normale.

Une règle générale veut qu'une intervention à évaluer soit comparée à l'alternative actuellement la plus efficiente, faute de quoi, on augmenterait l'efficacité de l'intervention à évaluer de manière trompeuse.

Evidence-based medicine (Médecine Factuelle)

Définition de Evidence-Based Medicine (EBM) : "le dispensateur de soin affine ses connaissances et sa pratique clinique aux moyens d'éléments probants (evidence) et tient compte des besoins et des choix individuels du patient." (Sackett 1996)

Incidence

L'incidence est le nombre de nouveaux malades ou de nouvelles maladies dans une population au cours d'une période déterminée (en général, un an). Elle peut être exprimée sous forme d'incidence cumulée ou de taux d'incidence.

L'incidence cumulée (synonyme : le risque) est la proportion de personnes dans une population qui développe une maladie au cours d'une période déterminée. L'incidence cumulée se calcule en divisant le nombre de nouveaux cas survenus au cours de la période d'étude par le nombre de personnes dans la population n'ayant pas cette maladie au début de cette période d'étude.

Le *taux d'incidence* se calcule en divisant le nombre de nouveaux malades au cours d'une période déterminée par la « population à risque ». La « population à risque » est déterminée par le nombre total d'unités de temps pendant lesquelles la population étudiée est soumise au risque de développer la maladie, par exemple pour 1.000 années-patient.

Prévalence

La prévalence est le nombre de maladies ou de malades dans une population à un moment donné. La prévalence est exprimée la plupart du temps sous forme de pourcentage, appelé le *chiffre de prévalence*. C'est le nombre de malades ou de maladies divisé par le nombre total de personnes examinées. Pour les faibles prévalences (<5%) en situation non épidémique, on peut estimer la prévalence par l'équation : $P = I \times D_m$, soit prévalence égale l'incidence multipliée par la durée moyenne de la maladie.

i.4.2. Définitions spécifiques

Étude naturalistique

Un type d'étude dans le cadre de laquelle le chercheur observe et consigne très minutieusement, parfois pendant une période prolongée, un comportement ou un phénomène dans son contexte naturel en interférant le moins possible avec les sujets ou les phénomènes.

En recherche médicale, une étude naturalistique implique habituellement l'observation des personnes dans l'accomplissement de leurs activités normales. Il est évident que la présence d'un observateur a une incidence sur les personnes en train d'accomplir leurs activités quotidiennes.

(www.MedicineNet.com: MedTerms Dictionary)



i.5. Aperçu des spécialités

Afin d'avoir un aperçu mis à jour en permanence des médicaments autorisés évoqués dans le présent rapport, nous vous renvoyons au site Internet du Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP) (<http://www.cbip.be>).



i.6. Remarques préliminaires du jury

Le jury constate que, malgré la question 7 '*Une attention plus particulière doit-elle être apportée à certaines catégories de patients (en insuffisance hépatique, rénale, personnes âgées, adolescents) ?*', on trouve extrêmement peu de données sur les adolescents dans la littérature.

i.7. Réflexions critiques du comité de lecture et du groupe de recherche bibliographique

L'étude de la littérature se trouve sur le site web de l'INAMI : [version complète \(anglais\)](#), [résumé](#).

i.7.1. Guides de pratique clinique

La plupart des guides de pratique admettent les avantages limités des opioïdes observés dans les essais cliniques ainsi que les effets indésirables importants associés à l'emploi des opioïdes. Ce qui se reflète dans le fait que l'ajout d'opioïdes à un traitement de la douleur (déjà optimisé par un traitement sans opioïdes (tant médicamenteux que non médicamenteux)) est une recommandation faible.

Les guides de pratique recommandent en général de mettre en balance les risques et les bénéfices du traitement (à long terme) de la douleur chronique à l'aide d'opioïdes. Par contre, ils ne formulent guère de conseils au sujet de la façon d'effectuer cette évaluation. Pour évaluer les bénéfices, les guides de pratique conseillent de définir des objectifs clairs d'amélioration fonctionnelle et de soulagement de la douleur avant d'instaurer les opioïdes, ce qui permet d'évaluer clairement si ces objectifs sont atteints ou non. Il y a quelques conseils au sujet de l'évaluation des risques en matière d'abus et de mésusage, et les effets indésirables possibles sont décrits.

Le tapentadol n'a pas été abordé dans tous les guides de pratique clinique. Il s'agit d'un opioïde relativement nouveau qui n'était probablement pas encore commercialisé au moment où certains guides ont été rédigés. Un seul guide de pratique clinique mentionnait une table de conversion des doses incluant le tapentadol.

i.7.2. Bénéfice/risque

Le comité de lecture souhaite demander au jury de tenter d'évaluer en quelles circonstances les bénéfices de l'utilisation d'opioïdes dans la douleur chronique peuvent l'emporter sur les risques. Bien entendu, il n'y a probablement pas de réponse scientifique formelle à cette question, ni une réponse générale pour chaque situation. Au mieux, les preuves disponibles peuvent donner, pour chaque situation, une approximation des bénéfices et risques potentiels, mais pas de résultat clair. L'évaluation doit tenir compte de bénéfices et de risques dont la valeur et la dimension diffèrent. Les bénéfices et risques réels dépendront également du patient. Il se peut aussi que le patient accorde une autre valeur aux bénéfices et risques potentiels que le médecin. Une approche centrée sur le patient est donc essentielle dans ce contexte.

Les situations de fin de vie ne faisaient pas partie de cette revue de la littérature, mais il est clair que l'espérance de vie constitue un facteur majeur influençant ces décisions.

De plus, les risques potentiels des opioïdes doivent être évalués en fonction des risques potentiels liés aux autres médicaments ou procédures analgésiques. Par exemple, l'emploi des AINS sera restreint ou contre-indiqué chez les patients âgés ou les patients présentant une maladie rénale chronique, en raison du risque d'effets indésirables, ce qui peut laisser peu d'alternatives en termes de médicaments analgésiques.

i.7.3. Positionnement des opioïdes dans le cadre du traitement bio-psycho-social de la douleur

Le comité organisateur avait deux questions de recherche majeures pour lesquelles une recherche complète de méta-analyses, synthèses méthodiques et RCT devait être effectuée. Ces questions de recherche reposaient sur un plan de traitement de la douleur chronique dans le cadre d'un modèle bio-psycho-social de la douleur, envisageant un traitement multimodal et éventuellement multidisciplinaire. Le comité organisateur désire évaluer adéquatement la place des opioïdes dans ce cadre de traitement.

La première question de recherche examine l'instauration d'un traitement par opioïdes par rapport à l'optimisation du traitement analgésique faisant appel à un traitement non opioïde chez un patient avec une douleur chronique traitée à l'aide d'analgésiques non opioïdes (et de traitements non médicamenteux).

La seconde question de recherche visait à examiner des patients avec des douleurs chroniques recevant un traitement optimisé (faisant appel à des traitements non médicamenteux et médicamenteux), mais souffrant toujours de la douleur. La question était de savoir comment l'instauration d'un traitement par opioïdes aurait une influence sur la douleur, le fonctionnement et les effets indésirables, par comparaison au placebo.

Malheureusement, sous ces conditions de recherche spécifiques, il aurait été impossible d'inclure quelque RCT pour la seconde question de recherche. Les RCTs instaurant des opioïdes chez des patients présentant un contrôle inadéquat de la douleur avec leur traitement actuel existent à profusion, mais en général ce traitement actuel n'est défini que par les analgésiques utilisés. Les traitements non médicamenteux ne sont soit pas décrits, soit limités, ou encore exclus dans le contexte de l'étude. Il règne également une grande diversité au sein des études et entre les études au sujet de la nature du traitement analgésique "en cours". En outre, il est difficile de définir ce que signifie un traitement "optimisé".

Les critères d'inclusion pour la revue de littérature en vue de la conférence de consensus ont été "assouplis" pour inclure des RCTs étudiant l'instauration d'opioïdes chez des patients ayant un soulagement analgésique insuffisant avec leur "traitement actuel". Il importait de décrire ce traitement, de sorte que le lecteur puisse juger si le traitement répondait aux critères de bonne pratique clinique.

Il peut s'avérer difficile d'établir la place des opioïdes dans le contexte bio-psycho-social du traitement sur base des preuves disponibles. Les opioïdes n'ont pas été étudiés adéquatement dans ce contexte global. Les preuves disponibles donnent quelque idée au sujet de l'efficacité et de (certains aspects de) sécurité associés à l'emploi d'opioïdes en général.

i.7.3.1. Opioïdes versus optimisation du traitement par non-opioïdes

Le groupe bibliographique a trouvé à peine quelques études de durée suffisante pour cette comparaison.

La plus intéressante pour cette comparaison est l'étude SPACE, dans laquelle un traitement par opioïdes en trois paliers est comparé à un traitement en trois paliers à l'aide de non-opioïdes. Malheureusement, dans le groupe sous traitement par non-opioïdes, le troisième palier pouvait faire appel au tramadol. Néanmoins, cet essai est une source d'information importante au sujet de la place possible des opioïdes dans le traitement de la douleur chronique. Cette étude est également unique par l'usage d'un cadre de traitement centré sur le patient et son applicabilité dans les soins cliniques quotidiens.

i.7.3.2. Opioïdes versus placebo

Le groupe bibliographique a trouvé de nombreuses études (après avoir "assoupli" les critères d'inclusion pour cette question de recherche). Aucune de ces études ne concerne une population avec un traitement bio-psycho-social optimisé de la douleur. Ou alors, dans l'affirmative, il n'était pas décrit comme tel.

Ces études ont pour but de prouver que les opioïdes assurent un meilleur soulagement de la douleur que le placebo. À cet effet, toutes les autres variables susceptibles d'influencer le soulagement de la douleur sont souvent strictement contrôlées. Certains essais organisent même une phase de lavage (wash-out), où tous ou certains médicaments analgésiques administrés précédemment sont arrêtés. Généralement, d'autres analgésiques sont interdits au cours de l'essai, à l'exception d'un analgésique de secours.

L'utilisation simultanée de médicaments utilisables comme co-analgésiques n'est soit pas mentionnée, soit parfois un critère d'exclusion. L'appel à la physiothérapie, au biofeedback, au TENS (Transcutaneous electrical nerve stimulation) et à d'autres interventions non médicamenteuses n'est souvent pas décrit ou l'emploi de ces techniques est parfois limité au cours de l'essai.

i.7.4. Durée de l'étude

De nombreuses études avec des opioïdes, même dans la douleur chronique, sont de courte durée. Pour évaluer l'utilisation à long terme des opioïdes dans une situation de douleur chronique, nous devrions disposer d'études sur un emploi prolongé des opioïdes.

Le comité organisateur a choisi une durée minimale du traitement de 12 semaines comme critère d'inclusion pour cette revue de la littérature. On pourrait avancer que 12 semaines reste une durée relativement courte pour évaluer un traitement à long terme, mais nous sommes contraints de fixer une limite quelque part. Le groupe bibliographique a malheureusement dû exclure un nombre important d'études en raison de leur durée plus courte.

La recherche systématique effectuée pour le guide de pratique des CDC sur la prescription des opioïdes (Dowell 2016) était plus stricte dans ses critères d'inclusion et n'a recherché que des essais faisant état de résultats après 1 an. Dès lors, aucune étude ne correspondait à leurs critères d'inclusion.

i.7.5. Population

i.7.5.1. Types de douleurs chroniques

Le groupe bibliographique a recherché des informations sur tous les types de douleur chronique (à l'exception de certaines populations exclues, voir 'méthodologie'). La plupart des études correspondant aux critères d'inclusion du groupe bibliographique portaient sur des patients avec des douleurs musculo-squelettiques (ostéo-arthrite du genou et de la hanche ou douleurs lombaires).

Il y avait moins d'études sur les douleurs neuropathiques correspondant aux critères d'inclusion.

Pour les douleurs cancéreuses, aucun essai ne répondait aux critères d'inclusion, généralement en raison de leur courte durée.

Très peu d'études existent au sujet de la rotation des opioïdes et de leur réduction progressive. Aucune de ces études ne correspondait aux critères d'inclusion pour la taille de l'échantillon et pour la durée.

i.7.5.2. Sous-groupes

Il existe très peu d'information spécifique sur l'utilisation des opioïdes pour la douleur chronique chez la personne âgée (>65 ans), et en particulier chez les personnes très âgées (>80 ans). Certaines études n'ont pas défini de limite d'âge supérieure dans leurs critères d'inclusion. D'autres fixaient une limite d'âge à 75 ans. L'âge moyen dans les RCT se situait approximativement entre 53 et 63 ans pour l'ostéo-arthrite et entre 48 et 58 ans pour les douleurs lombaires.

La plupart des études incluent des patients adultes, définis comme âgés ≥ 18 ans. L'usage des opioïdes dans la douleur chronique est peu documenté chez les adolescents.

Les patients avec un trouble lié à l'utilisation de substances étaient généralement exclus des RCTs, ainsi que les patients présentant des comorbidités psychiatriques.

Les patients avec une néphropathie ou hépatopathie chronique étaient parfois spécifiquement exclus des études, mais n'étaient généralement pas mentionnés directement dans les critères d'exclusion des RCTs. D'habitude, une phrase générale excluait les patients avec une comorbidité instable, une dysfonction (grave) d'un organe ou des affections susceptibles d'interférer avec l'administration de la dose.

Dans la section sur les guides de pratique, le groupe bibliographique mentionne les conseils spécifiques pour chaque âge ainsi que les recommandations pour les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique et les patients avec un trouble lié à l'utilisation de substances (actuel ou antérieur).

i.7.6. Interventions

Le groupe bibliographique n'a pas trouvé d'études correspondant à leurs critères d'inclusion pour la codéine, la tilidine, la morphine et la méthadone.

Pour la douleur neuropathique, le groupe bibliographique a pu inclure des études avec la buprénorphine, l'oxycodone et le tapentadol.

i.7.7. Critères de jugement

i.7.7.1. Douleur

Il y avait une importante variabilité dans les critères de jugement de douleur rapportés dans les études. Une échelle de 0 à 10 était généralement utilisée, mais la présentation des résultats n'était pas cohérente entre les études, ce qui complique l'interprétation des résultats.

Certains auteurs estiment que le changement moyen d'une douleur sur une échelle de la douleur n'est pas une façon idéale de rapporter les critères de jugement de douleur, parce que la moyenne des résultats ne révèle pas le vécu d'un patient particulier dans une étude (McNicol 2017). Le pourcentage de répondants (patients qui atteignent une réduction de la douleur préalablement spécifiée en score de douleur par exemple 30 ou 50%) serait une façon plus robuste de mesurer l'efficacité des analgésiques. La plupart, mais pas tous les essais rapportent les résultats de cette façon.

La réponse au placebo peut être fort élevée dans des études évaluant des médicaments analgésiques.

i.7.7.2. Fonctionnement et qualité de vie

Les critères de jugement concernant le fonctionnement et la qualité de vie ont été rapportés moins fréquemment.

Il existe de nombreux instruments de mesure de l'invalidité, du fonctionnement et de la qualité de vie qui sont habituellement divisés en plusieurs sous-domaines. Ceci complique encore plus l'interprétation des résultats.

Parfois, des méta-analyses tentent de standardiser ces résultats.

Dans certains questionnaires, le fonctionnement comme la qualité de vie sont évalués à travers des sous-domaines différents.

Par exemple, le SF-36 (36-item Short Form Health Survey) évalue la qualité de vie en plusieurs dimensions physiques et psychiques, pour lesquels des scores globalisés peuvent être établis, par exemple un score du composant physique et un score du composant mental. Certains auteurs rapportent les scores du composant physique sous la rubrique "critères de jugement fonctionnels", d'autres sous "qualité de vie".

i.7.7.3. Effets indésirables

Les arrêts en raison d'effets indésirables étaient très fréquents dans toutes les études.

Certains effets indésirables courants, comme la constipation, des nausées, des vomissements, de la somnolence ont été rapportés fréquemment dans les études. La fréquence de ces effets indésirables est reprise dans les tables de preuves. L'évaluation GRADE est habituellement faible : abandons nombreux, concept de l'étude, (sommation de) plusieurs doses d'opioïdes et d'opioïdes de puissance différente, influencent la fiabilité de l'estimation des taux d'événements réels de ces effets indésirables.

L'ampleur des études était insuffisante pour détecter de façon fiable les effets indésirables rares. Ils sont mentionnés dans certaines études, bien que de façon inconsistante. La mention d'abus possible, de dépendance, de surdosage et d'autres événements indésirables sévères est insuffisante dans les RCTs. Les études observationnelles donnent quelques informations au sujet de ces critères de jugement plus rares, mais celles-ci ne faisaient pas partie de la mission de recherche de littérature du groupe bibliographique.

Le développement d'une tolérance et de l'hyperalgésie ne faisait pas partie de notre recherche de la littérature du groupe bibliographique. Rarement, une RCT mentionnait le nombre de patients ressentant des symptômes de sevrage après l'arrêt du traitement.

Le groupe bibliographique a recherché des études observationnelles (études de cohorte) concernant les dysfonctionnements endocriniens. Alors que la plupart des auteurs s'accordent à dire que les opioïdes peuvent conduire à un hypogonadisme, la littérature concernant des études concrètes est fort rare et consiste en majorité d'études transversales avec des cohortes fort réduites. Le groupe bibliographique a pu inclure une étude de cohorte de taille adéquate au sujet de ce critère de jugement.

Le groupe bibliographique a également recherché des études observationnelles concernant les dysfonctionnements immunitaires lors de l'emploi d'opioïdes. Il semble régner quelque incertitude parmi plusieurs auteurs au sujet des effets immunosuppresseurs éventuels des opioïdes. Ici également, il n'existe que des données fort éparées, généralement au sujet de l'emploi péri-opératoire des opioïdes. Le groupe bibliographique a pu inclure une étude de cohorte pour ce critère de jugement, qui étudiait la récurrence du cancer du sein.

Dans le chapitre "Effets indésirables", le groupe bibliographique rapporte des informations issues du CBIP et de Martindale (39^{ème} édition) en plus des informations mentionnées dans les études de la revue du groupe bibliographique.

i.7.8. Arrêt au cours de l'étude

Les RCTs comparant les opioïdes montrent un taux d'abandon élevé. Les arrêts de l'administration du médicament étudié allant jusque 50% et plus ne sont pas exceptionnels. Le motif principal de l'arrêt précoce des opioïdes est l'apparition d'effets indésirables, alors que le manque d'efficacité est la raison la plus souvent citée pour arrêter l'administration du placebo. Les taux d'abandon élevés, dont les motifs sont souvent en déséquilibre entre les groupes, est à l'origine d'un risque élevé de biais des résultats de l'étude.

i.7.9. Observations supplémentaires du comité de lecture

Le comité de lecture remarque que les guides de pratique clinique donnent peu d'informations au sujet des soins pluridisciplinaires, en particulier en ce qui concerne les soins de première ligne.

Même si l'on dispose de peu de preuves, la nécessité de la coopération, coordination et communication en première ligne, entre médecin et pharmacien, physiothérapeute, infirmier(e), soignant, ... semble évidente, eu égard aux bonnes pratiques cliniques. Notamment en ce qui concerne la communication au sujet de l'usage adéquat des analgésiques, la surveillance de l'usage abusif et du nomadisme médical, ...

La nécessité d'une bonne communication et coopération est également essentielle entre les soins de première et de deuxième ligne, pour des raisons similaires. Pour éviter par exemple les prescriptions multiples, les interactions ou autres risques, ou discuter des situations dans lesquelles il est demandé au médecin en première ligne de rédiger des renouvellements de prescription pour des opioïdes initiés en deuxième ligne, ...

i.7.10. Explications de quelques problèmes méthodologiques

i.7.10.1. Méta-analyses

Le groupe bibliographique a rapporté de nombreuses méta-analyses. Bien qu'une méta-analyse permette une estimation ponctuelle plus robuste qu'une RCT individuelle, la prudence reste de mise lors de l'interprétation des résultats. Les résultats d'études cliniquement hétérogènes sont souvent combinés. Les RCTs incluant des populations différentes (par exemple des patients avec un soulagement insuffisant de la douleur avec le paracétamol, les AINS ou les opioïdes), différentes puissances d'opioïdes, traitement différent des abandons et des valeurs manquantes, ainsi que des RCTs de qualité méthodologique inégale seront sommées. Il peut être trompeur de généraliser à l'ensemble de la population des résultats sommés de la sorte.

Une estimation ponctuelle étroite n'est pas plus fiable qu'une estimation ponctuelle large si toutes les études présentaient un risque élevé de biais à cause de taux d'abandon élevés et de la façon de traiter les valeurs manquantes.

i.7.10.2. Valeurs manquantes

Un taux d'abandon élevé est inévitablement une source de nombreuses valeurs manquantes dans les résultats d'efficacité et de sécurité à la fin de l'étude. Les études font appel à différentes méthodes de traitement de valeurs manquantes.

La méthode la plus courante dans les études de la présente revue de littérature était la "last observation carried forward" (LOCF, la dernière valeur enregistrée lorsque le patient recevait encore le médicament étudié est utilisée comme valeur finale à la fin de l'étude). Cette méthode peut exagérer l'efficacité du médicament (McNicol 2017). Certaines études font appel à d'autres méthodes d'imputation, considérant un abandon précoce comme non répondant ("baseline observation carried forward", BOCF). Ou encore une méthode associant LOCF et BOCF, ou une méthode basée sur la réponse placebo. Certaines études effectuent une analyse de la sensibilité en utilisant plusieurs méthodes d'imputation différentes. Ce qui est hautement recommandable, mais ces analyses ne sont que rarement rapportées en détail. Aucune méthode d'imputation n'est parfaite. La meilleure façon d'éviter les biais de résultats provoqués par les valeurs manquantes est d'éviter leur apparition.

i.7.10.3. Enriched enrollment

Les concepteurs des études ont tenté de réduire le nombre d'abandons en créant des études avec "enriched enrollment" (enrôlement enrichi). Certaines études de ce document, comparant les opioïdes au placebo, suivent ce concept.

Dans ces études, tous les patients qui correspondent aux critères d'éligibilité de l'essai, sont d'abord traités avec un opioïde selon un concept ouvert ('open label phase'). Après quelque temps, les patients présentant une réponse adéquate au médicament et une tolérance adéquate, sont randomisés entre le traitement par opioïde et placebo. Les auteurs affirment que ce concept imite les décisions thérapeutiques prises en pratique clinique (Steiner 2011), parce que seuls des patients qui tolèrent les opioïdes les prendront probablement à plus long terme et qu'il peut exister un sous-groupe qui répond bien aux opioïdes (Furlan 2011).



Dans les études avec enrôlement enrichi incluses dans la présente revue de littérature, 30 à 50% des patients commençant les opioïdes en formule ouverte ont abandonné avant la phase de randomisation en double aveugle.

Ce concept crée un risque élevé de biais : la différence avec le traitement par placebo peut être agrandie artificiellement dans une population qui a bien répondu au traitement et les résultats ne peuvent être extrapolés vers une population plus large (Chevalier 2012). La comparaison entre opioïde et placebo peut également être faussée en raison d'effets carry-over possibles ou de symptômes de sevrage (Furlan 2011).

Certains auteurs ont comparé les résultats d'essais avec ou sans "enriched enrollment". Ils n'ont pas trouvé de biais apparent pour l'efficacité, mais la suggestion d'une sous-estimation des critères de jugement de sécurité (Furlan 2011, Yamato 2017, Abdel Shaheed 2016).

Il importe de noter à nouveau que de nombreux essais non enrichis ont des taux d'abandon considérables (le plus souvent dus à des effets indésirables ou un manque d'efficacité), sources de biais, et que la plupart de ces études font appel à des méthodes pour tenir compte des valeurs manquantes qui peuvent provoquer un biais vers une surestimation de l'effet du traitement. Il pourrait être plus sûr d'affirmer que les études enrichies actuelles ne semblent pas provoquer un biais plus important des critères de jugement d'efficacité que les études actuelles non enrichies.

i.7.10.4. Statistiquement significatif versus cliniquement pertinent

Une étude peut mettre en évidence un bénéfice d'un certain médicament, par comparaison à un autre traitement. Une estimation ponctuelle et un intervalle de confiance autour de cette estimation sont généralement apportés. L'intervalle de confiance nous donne une idée de l'imprécision de l'estimation et de la fourchette dans laquelle l'effet réel se situe probablement (Guyatt 2011). Il importe de bien réaliser que l'effet réel peut se situer n'importe où dans cet intervalle de confiance.

Le score GRADE reflète la certitude que nous avons que cette estimation est proche de l'effet réel.

C'est ainsi que les résultats sont rapportés dans le document du groupe bibliographique.

La question de savoir si une différence observée dans une étude est également cliniquement pertinente (c'est-à-dire qu'elle fera une différence notable pour le patient), est une autre question. Certains auteurs ont tenté de proposer des seuils de pertinence clinique. L'estimation ponctuelle ainsi que les limites supérieures et inférieures de l'intervalle de confiance sont alors examinées par rapport à ce seuil.

Pour des critères de jugement de douleur, certains auteurs des études incluses par le groupe bibliographique ont défini une différence minimale cliniquement pertinente pour la douleur comme un changement de 1 cm sur une EVA (échelle visuelle analogique) de 10 cm. Pour le fonctionnement, d'aucuns ont défini cette différence comme 5 points sur une échelle de 100 points.

Il appartiendra au jury de considérer les résultats des études de ce rapport à la lumière de la pertinence clinique.

i.8. Chiffres sur le remboursement des opioïdes

(De Mooter 2018)

i.8.1. Introduction

Depuis 2006, l’Institut national d’assurance-maladie invalidité (INAMI) collecte les données de tarification détaillées pour tous les médicaments remboursés par l’assurance-maladie et délivrés par les pharmacies ouvertes au public (± 4.840 en 2017).

Le Service d’évaluation et de contrôle médical (SECM) de l’INAMI a analysé la consommation de cinq opioïdes prescrits (tramadol, tilidine, oxycodone, patchs fentanyl et piritramide) entre 2006 et 2017 (Tableau 1). Ceux-ci représentent 80% de la consommation totale des opioïdes remboursés pour l’année 2017.

Tableau 1. Les 5 opioïdes étudiés par le SECM

Code ATC	Nom de la substance	DDD de l’opioïde
N02A-X02	tramadol	300 mg
N02A-X52/AJ13	tramadol (+ paracétamol)	150 mg
N02A-X01	tilidine	200 mg
N02A-B02	fentanyl	1,2 mg
N02A-A05	oxycodone	75 mg
N02A-A55	oxycodone (+ naloxone)	75 mg
N02A-C03	piritramide	45 mg

Cette analyse a été effectuée sur l’ensemble de la base de données de tarification collectées. La technique d’échantillonnage n’a pas été utilisée, le SECM a analysé la consommation d’opioïdes de l’ensemble de la population belge.

i.8.2. Résultats

i.8.2.1. Évolution de la consommation de 5 opioïdes entre 2006 et 2017

Entre 2006 et 2017, le nombre total de patients consommant au moins l’un de ces opioïdes a augmenté de 88% pour atteindre 1.104.485 personnes assurées, soit 10% de la population belge (Tableau 2). Ces données valent tant pour les opioïdes de palier 2 que de palier 3. La quantité totale consommée de ces 5 opioïdes a aussi augmenté de 82%, pour un total de 79.467.843 DDD (doses thérapeutiques quotidiennes). Le cout global de remboursement pour ces opioïdes est modérément en hausse pour la période 2006-2017, soit 27% (56,1 millions d’euros). Diverses réductions de prix expliquent cette augmentation limitée.

Tableau 2. Évolution de la consommation nationale des 5 opioïdes

	opioïd	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2017/ 2006	
consommation en millions de DDD	tramadol	20,6	22,6	25,7	27,3	29,7	32,7	34,9	36,3	38,9	41,1	43,0	43,9	+114 %	
	tilidine	10,3	10,4	10,7	10,3	10,2	10,1	9,9	9,5	9,3	8,7	8,7	8,5	-17 %	
	fentanyl	12,9	14,3	16,7	17,7	18,6	19,8	20,7	21,3	22,2	23,1	23,4	23,3	+81 %	
	oxycodone	0,0	0,01	0,4	0,6	1,1	1,5	1,9	2,4	2,7	3,1	3,4	3,7	+248 %*	
	piritramide	0,057	0,054	0,054	0,054	0,050	0,050	0,051	0,051	0,059	0,059	0,068	0,60	0,059	+4 %
	total	43,8	47,4	53,6	56,0	59,6	64,2	67,3	69,6	73,1	76,1	78,6	79,5	79,5	+82 %
Nombre de patients	tramadol	501.433	544.973	626.025	665.743	734.776	789.113	807.636	850.438	904.740	940.070	977.229	1.004.619	+100 %	
	tilidine	89.723	85.901	85.864	80.817	77.357	75.762	72.509	69.924	69.817	64.365	62.474	59.387	-34 %	
	fentanyl	45.652	50.610	59.185	61.465	63.800	67.265	68.571	69.159	70.599	72.820	73.088	72.097	+58 %	
	oxycodone	0	2.559	5.453	8.588	20.463	28.217	37.134	49.711	57.110	66.959	72.725	77.864	+281 %*	
	piritramide	2.130	2.019	2.242	2.179	1.971	1.863	1.734	1.697	1.619	1.527	1.477	1.371	-36 %	
	total^A	587.779	630.370	716.508	755.324	824.885	880.862	902.150	947.642	1.004.347	1.039.429	1.077.917	1.104.485	1.104.485	+88 %
cout en millions d'euros	tramadol	18,9	20,4	21,8	21,6	23,3	24,8	24,6	24,6	24,7	25,9	26,0	26,5	+41 %	
	tilidine	7,2	6,9	7,1	6,7	6,3	6,0	5,7	5,6	5,4	5,0	4,9	4,8	-33 %	
	fentanyl	18,2	16,7	19,9	21,2	18,4	18,1	18,6	18,6	17,9	18,1	18,2	18,1	-1 %	
	oxycodone	0,0	0,3	1,1	1,8	3,2	4,7	5,7	4,9	5,4	5,9	6,1	6,5	+103 %*	
	piritramide	0,08	0,08	0,07	0,07	0,12	0,14	0,14	0,14	0,16	0,19	0,17	0,17	+115 %	
	total	44,4	44,4	50,0	51,4	51,3	53,7	54,6	50,8	53,6	55,1	55,4	56,1	56,1	+27 %

*, rapport 2017/2010; Δ, nombre total de patients. Ceux qui ont consommé plusieurs de ces opioïdes ne sont comptabilisés qu'une fois dans le total.

i.8.2.2. Patients ayant une consommation élevée et chronique

Les patients ayant une consommation élevée et chronique d'opioïdes ont été examinés en détail étant donné les nombreux effets indésirables provoqués par de hautes doses d'opioïdes sur le long terme : tolérance, dépendance psychique ou toxicomanie, dépendance physique, symptômes de manque... et hyperalgésie induite par les opioïdes.

Dans cette étude, la consommation dite élevée et chronique a été définie par le critère 'consommation de plus de 365 DDD par année-calendrier'. Cela signifie que le patient s'est en théorie procuré suffisamment d'opioïdes en pharmacie pour pouvoir consommer en moyenne 1 DDD par jour pendant un an ou davantage de doses pour une période plus courte.²

En 2017, 3% des patients auxquels ont été délivrés au moins un conditionnement d'opioïdes étudiés sont des consommateurs élevés et chroniques selon le critère susmentionné. Ce groupe de 33.071 individus est responsable de 34% de toutes les DDD collectées (tableau 3).

Le nombre de consommateurs élevés et chroniques de fentanyl et de tilidine est particulièrement frappant. Une personne assurée sur dix ayant pris ces opioïdes était un consommateur élevé et chronique.

Tableau 3. Consommateurs élevés et chroniques en 2017

Opioïde	>365 DDD/ans		
	# patients	% patients	% DDD
tramadol	14.638	2 %	19 %
tilidine	6.659	11 %	63 %
fentanyl	7.139	10 %	49 %
oxycodone	2.160	3 %	46 %
piritramide	39	3 %	55 %
Total*	33.071	3 %	34 %

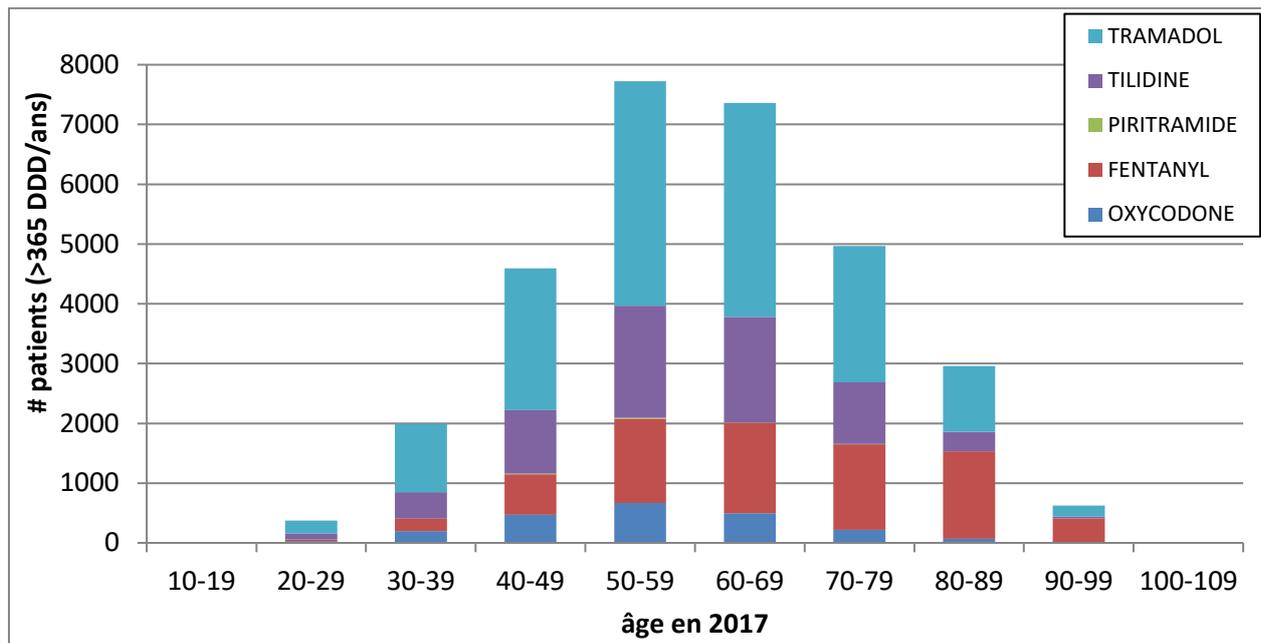
*le nombre total de consommateurs chroniques ayant retiré au moins 365 DDD/an d'un de ces 5 opioïdes ou une combinaison de ces opioïdes pour un total de plus de 365 DDD/an.

En 2017, la moitié des consommateurs élevés et chroniques (49,2%) sont âgés de 50 à 69 ans³. Par ailleurs, 22,8% d'entre eux ont moins de 50 ans (Figure 1). Ce groupe de jeunes consommateurs nécessite une attention particulière. Sans ajustement de la thérapie, leur consommation ne fera qu'augmenter au fil des ans en raison de l'accoutumance.

² Comme l'étude est fondée sur des données de tarification, nous sommes seulement certains que les opioïdes ont été délivrés par une pharmacie. Il est impossible d'établir s'ils ont été effectivement consommés (par le même patient).

³ En tenant uniquement compte des 30.635 consommateurs chroniques qui ont reçu plus de 365 DDD d'un même opioïde en 2017.

Figure 1. Nombre de consommateurs élevés et chroniques (>365 DDD/an) répartis selon leur âge en 2017



Entre 2010 et 2017, le nombre de consommateurs élevés et chroniques a augmenté de 29%. Bien que la prescription sporadique d'opioïdes soit plus largement en hausse, leur utilisation élevée et chronique a également augmenté considérablement au fil des ans.

i.8.2.3. Opioïdes à action rapide / à libération prolongée

Pour l'oxycodone, la tilidine et le tramadol, les pharmacies proposent au grand public des préparations à action rapide ou à libération prolongée.

Pour l'oxycodone, la part de préparations à libération prolongée augmente proportionnellement à la hausse de la consommation des patients (Tableau 4). On peut donc supposer qu'en général, les préparations à libération prolongée sont utilisées comme dose d'entretien contre la douleur chronique et les préparations à action rapide seulement contre la douleur aiguë.

Les résultats sont tout à fait différents pour la tilidine. Les patients utilisent principalement la préparation en gouttes à action rapide. Plus la consommation augmente, plus la consommation de la forme à action rapide augmente (gouttes).

Dans le cas du tramadol, nous constatons une hausse de la proportion des préparations à action rapide chez les très gros consommateurs.

Tableau 4. Proportion opioïdes à action rapide/à libération prolongée pour la période du 01/2016 au 06/2017

Opioïde	Groupe	% DDD action rapide	% DDD libération prolongée
Oxycodone (+combi)	Total	36%	64%
	>365 DDD/an	27%	74%
	>730 DDD/an	24%	76%
	Top-20 consommateurs	6%	94%
Tilidine/Naloxone	Total	88%	12%
	>365 DDD/an	90%	10%
	>730 DDD/an	93%	7%
	Top-20 consommateurs	99%	1%
Tramadol (+combi)	Total	61%	39%
	>365 DDD/an	40%	60%
	>730 DDD/an	54%	46%
	Top-20 consommateurs	77%	23%

i.8.2.4. Shopping médical

En 2017, certains patients (arrivant en tête des consommateurs) ont consulté plus de 80 médecins et/ou plus de 80 pharmacies pour se faire prescrire/délivrer des opioïdes. Ce *shopping médical* est particulièrement frappant pour le tramadol (qui obtient le plus grand nombre de médecins/pharmacies). C'est un résultat étonnant, étant donné que le tramadol est considéré comme un médicament relativement inoffensif par la majorité du corps médical.

Le SECM subdivise ce shopping médical en shopping chez les médecins et shopping en pharmacie. Selon le SECM, tous deux peuvent révéler la présence d'un usage non médical d'opioïdes pour le patient. D'après l'organisme, un individu est considéré comme un shopper chez les médecins si le principal prescripteur a prescrit moins de 70% du nombre total de DDD pour l'opioïde en une année calendrier. Le service est d'avis qu'un médecin n'est pas en mesure d'évaluer de manière objective la consommation totale du patient s'il prescrit moins de 70% de la quantité totale d'un médicament.

Au niveau national et sur la base des chiffres de ces 5 opioïdes, 28% des patients sont considérés comme des shoppers chez les médecins.⁴ Ceux qui sont traités dans un cabinet de groupe sont peut-être catalogués comme tels à tort, puisque les résultats se fondent sur le numéro individuel INAMI de chaque médecin.

En Belgique, les médecins ne disposent à ce jour d'aucun profil pharmacologique des patients. Quant aux pharmacies, elles ne peuvent consulter le dossier pharmaceutique partagé qu'après avoir obtenu l'autorisation du patient.

⁴ Calcul établi sur la base des patients qui se sont procuré au moins 30 DDD en 2017.

i.8.2.5. Codéine N02AJ06

La codéine n'est pas remboursée par l'assurance-maladie. Les médicaments à base de codéine sont repris dans le calcul du MAF (maximum à facturer) du patient. C'est pourquoi ils sont également enregistrés dans les données de tarification provenant des pharmacies ouvertes au public. Les chiffres des médicaments non remboursés disponibles au SECM sont incomplets et sous-estiment la consommation (Tableau 5).

Dans les données dont dispose actuellement l'INAMI, le SECM constate aussi une consommation individuelle très élevée chez certains patients.

Tableau 5. Évolution de la consommation de codéine (2011-2017)

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
DDD	6.967.544	7.415.857	6.728.806	7.644.221	8.374.787	5.546.668	7.185.834
Patients	152.148	155.198	141.684	180.948	200.762	165.686	164.562

i.8.3. Conclusion

Une augmentation du nombre général de consommateurs et du nombre de patients ayant une consommation élevée et chronique d'opioïdes (>365 DDD sur une base annuelle), a été observée, ainsi qu'une proportion élevée d'opioïdes à action rapide dans le traitement de la douleur chronique.

À l'heure actuelle, le profil pharmacologique des patients n'est pas accessible à l'ensemble du corps médical. Par conséquent, les patients ont facilement accès aux opioïdes, prescrits grâce au *shopping médical*. Pour régler le problème, il faudrait toutefois rendre le profil pharmacologique des patients accessibles à tous les prestataires de soins de santé (médecins, pharmaciens...). Par ailleurs, l'augmentation de la consommation des opioïdes prescrits et leurs coûts (in)directs pourraient être évités en informant et en responsabilisant mieux les patients et en améliorant les formations concernant la gestion de la douleur à l'intention du corps médical.

Le SEMC a mis sur pied un programme de formation et de sensibilisation national en collaboration avec les médecins, les pharmacies, les ordres et les organisations scientifiques (Belgian Pain Society) suite aux résultats de cette étude.



Conclusions

Après avoir étudié la littérature et entendu les exposés des experts lors de la réunion de consensus du 6 décembre 2018, le jury est parvenu aux conclusions suivantes :

1. Quelle est la définition d'une douleur chronique ? Quels types de douleurs chroniques faut-il distinguer ?

1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

1.1.1. Que disent les guides de pratique ?

L'étude de la littérature ne contient aucune donnée sur les guides de pratique clinique pouvant être utiles pour répondre à cette question.

1.1.2. Que disent les études ?

L'étude de la littérature ne contient aucune donnée sur les études cliniques pouvant être utiles pour répondre à cette question.

1.2. Avis de l'expert (Morlion 2018) (*traduction : texte original voir [Brochure orateurs](#)*)

Avant d'aborder la question de la douleur chronique, il est essentiel de se pencher sur la définition générale de la douleur. Il n'existe pour l'instant aucun consensus clair sur la définition de la douleur, mais dans le monde médical, c'est la définition de l'International Association for the Study of Pain (IASP) qui est la plus souvent utilisée. Elle stipule que la douleur est « ... une sensation et une expérience émotionnelle désagréable en réponse à une atteinte tissulaire réelle ou potentielle ou décrites en ces termes » (Turk 2001). Cette définition montre clairement que la douleur représente bien plus qu'une expérience sensorielle et qu'elle a toujours un impact émotionnel.

Au cours de la dernière décennie, il est également apparu que la douleur est un phénomène multidimensionnel bio-psycho-social, et que la définition actuelle ne tient pas suffisamment compte des découvertes modernes. La question a été récemment examinée et une première définition a été formulée, qui englobe les différentes dimensions de la douleur, à savoir : « *Pain is a distressing experience associated with actual or potential tissue damage, with sensory, emotional, cognitive and social components.* » (Williams 2016). La traduction du mot « *distressing* » n'est pas univoque et peut



référer à « pénible », « accablant », « alarmant » ou inquiétant ». En résumé, « La douleur est une expérience pénible associée à des lésions tissulaires réelles ou potentielles, et impliquant des composantes sensorielles, émotionnelles, cognitives et sociales ».

Les auteurs affirment que la douleur clinique est bien plus qu'une simple « expérience désagréable ».

D'un point de vue psychologique, la douleur est considérée comme un moteur comportemental et un état motivationnel.

Les syndromes de la douleur peuvent être décrits et catégorisés de plusieurs manières différentes : sur la base de la durée (aigus, chroniques), du mécanisme sous-jacent (nociceptif, neuropathique, nociplastique), de la relation au système organique (viscéral, musculosquelettique), des pathologies (douleurs cancéreuses, non cancéreuses) ou des traitements médicaux (postopératoire, post-chimiothérapie).

D'un point de vue mécanique, il existe trois types de douleurs différents : la douleur nociceptive, neuropathique et nociplastique (Woolf 2004).

La douleur nociceptive (douleur tissulaire) résulte de la stimulation directe des nocicepteurs (récepteurs de la douleur) par des stimuli nociceptifs, qui peuvent être mécaniques, chimiques ou thermiques. Si cette douleur se manifeste au niveau des récepteurs de la douleur de la peau, des os, des muscles ou des tissus intermédiaires, on parle de douleur somatique. On trouve aussi des nocicepteurs dans les organes creux comme l'estomac, l'intestin, le cœur et les voies urinaires. On parle alors de douleur viscérale. Puisque la plupart des formes de douleur nociceptive s'accompagnent de processus inflammatoires, on parle aussi souvent de douleur inflammatoire et pour certains auteurs, la douleur nociceptive n'est que le bref avertissement qui ne provoque pas d'inflammation. En résumé, nous pouvons donc affirmer que la douleur nociceptive est causée par la stimulation du système d'alerte normal.

À l'opposé, on trouve la douleur neuropathique, mieux connue sous le nom de douleur nerveuse. Cette douleur survient après une lésion des nerfs, de la moelle épinière ou du cerveau. Il ne s'agit donc plus d'un processus d'avertissement normal. Parmi les exemples typiques de douleurs nerveuses, citons la sensation de brûlure d'un zona, la sensation de brûlure aux pieds chez les diabétiques, la douleur au toucher après un accident ou une opération chirurgicale, la douleur permanente au nerf sciatique après une hernie discale, etc. La douleur nerveuse se transforme généralement en un problème de douleur chronique et, dans de nombreux cas, elle est incurable.

Le dernier mécanisme de douleur, la douleur nociplastique, fait encore l'objet de nombreuses discussions aujourd'hui. Parfois, les opinions scientifiques et médicales sont même diamétralement opposées, comme en témoignent les différents termes qui ont été utilisés de façon interchangeable ces dernières années : douleur fonctionnelle, douleur dysfonctionnelle, syndrome d'hypersensibilité central. L'IASP n'a pas pris de décision formelle sur la terminologie avant la fin de 2017 et a choisi le terme « douleur nociplastique » (Kosek 2016). La douleur nociplastique est une douleur causée par des changements dans les processus nociceptifs (sens de la douleur) alors qu'il n'existe aucune preuve d'activation des nocicepteurs par des stimuli nociceptifs, une maladie ou des dommages au système somatosensoriel. En d'autres termes : des syndromes douloureux qui ne présentent pas les caractéristiques mécaniques de la douleur nociceptive ou neuropathique. Il faudra plusieurs années avant que ce nouveau terme ne soit intégré au monde médical.

Les patients atteints de douleur nociplastique parlent souvent d'une douleur qui touche l'ensemble de leur corps (*chronic widespread pain*) alors que dans la plupart des cas, l'état actuel du diagnostic médical ne permet pas de détecter une cause organique. Les mécanismes nociplastiques jouent également un rôle important dans les douleurs lombaires non spécifiques très répandues. Il s'agit



d'une lombalgie qui n'est pas causée par une pathologie grave sous-jacente et spécifique (infection, tumeur, ostéoporose, fracture, anomalie structurelle, maladie inflammatoire, syndrome de la queue de cheval ou une maladie neurologique grave). Cette troisième description de la douleur est importante pour le consensus, car l'utilisation d'opioïdes pour lutter contre la douleur nociplastique est controversée.

La douleur chronique est définie comme une « douleur de plus de 3 mois » (Turk 2001).

Bien que le délai de 3 mois ait été fixé de manière arbitraire, c'est une définition claire et opérationnelle. Pour la recherche clinique, on parle plutôt d'un délai de 6 à 12 mois. Une définition moins opérationnelle fait état d'une « Douleur qui subsiste plus longtemps que le temps de récupération » (Turk 2011). Alors que la douleur aiguë provient généralement d'une cause réversible et disparaît après la guérison ou la disparition du problème sous-jacent, la douleur chronique est un état pathophysiologique complexe et pas vraiment un symptôme. La douleur chronique s'accompagne souvent d'une comorbidité typique, comme entre autres des troubles du sommeil, de la fatigue et des troubles de l'humeur. D'un point de vue psychologique, la douleur chronique est une forme de comportement appris et une neuropathologie mésadaptée qui est majoritairement indépendante d'un stimulus nociceptif (Ballantyne 2018).

C'est pour cette raison que la Fédération européenne de la douleur (EFIC) considère la douleur chronique comme une « *disease in its own right* », une maladie à part entière (<https://europeanpainfederation.eu/history/about-pain/>).

À l'heure actuelle, la douleur chronique n'est que peu documentée dans les classifications pathologiques, comme l'ICD 9 et 10. Sous l'impulsion des organisations scientifiques de la douleur, une nouvelle classification des syndromes de douleur chronique a été intégrée à la version beta de l'ICD 11. Si le chapitre sur la douleur chronique est conservé par l'OMS, cela devrait permettre d'améliorer l'enregistrement et de fournir des données épidémiologiques précieuses (Treede 2015).

Le chapitre beta ICD 11 sur la douleur chronique la définit comme une douleur persistante ou récurrente qui dure plus de 3 mois et se divise en plusieurs catégories :

1. Douleur chronique primaire
2. Douleur cancéreuse chronique
3. Douleur post-chirurgicale et douleur post-traumatique
4. Douleur neuropathique chronique
5. Maux de tête et douleurs orofaciales chroniques
6. Douleur viscérale chronique
7. Douleur musculosquelettique chronique

La terminologie choisie est plus claire et plus explicite, à l'exception des termes 'douleur primaire chronique'. C'est la catégorie qui reprend les syndromes de la douleur nociplastique, comme la fibromyalgie. Mais d'autres types de douleurs peuvent aussi y être codés et des références croisées sont possibles.

D'un point de vue psychologique, la douleur est considérée comme un moteur comportemental et un état motivationnel. La douleur chronique, quant à elle, est une forme de comportement appris et une neuropathologie mésadaptée qui est majoritairement indépendante d'un stimulus nociceptif (Ballantyne 2018).



1.3. Conclusion du jury

Il n'existe pour l'instant pas de consensus clair sur la définition de la douleur, mais dans le monde médical, c'est la définition de l'International Association for the Study of Pain (IASP) qui est la plus usitée. Selon elle, la douleur est « ... une sensation et une expérience émotionnelle désagréable en réponse à une atteinte tissulaire réelle ou potentielle ou décrites en ces termes ». Cette définition établit clairement que la douleur ne se résume pas à une expérience purement sensorielle, mais qu'elle a aussi un impact émotionnel.

Au cours de la dernière décennie, il est également apparu que la douleur est un phénomène multidimensionnel bio-psycho-social, et que la définition actuelle ne tient pas suffisamment compte des découvertes modernes. La question a été récemment examinée et une première définition a été formulée, qui englobe les différentes dimensions de la douleur, à savoir : « la douleur est une expérience pénible associée à des lésions tissulaires réelles ou potentielles, et impliquant des composantes sensorielles, émotionnelles, cognitives et sociales ». Les auteurs sont d'avis que la douleur clinique est bien plus qu'une simple « expérience désagréable ».

D'un point de vue psychologique, la douleur est considérée comme un moteur comportemental et un état motivationnel.

La douleur chronique est définie comme une « douleur de plus de 3 mois ». Bien que le délai de 3 mois ait été fixé de manière arbitraire, il s'agit d'une définition claire et opérationnelle. Pour la recherche clinique, on parle plutôt d'un délai de 6 à 12 mois. Une définition moins opérationnelle fait état d'une « Douleur qui subsiste plus longtemps que le temps de récupération ». Dans le cas de la douleur chronique, la corrélation entre les dégâts tissulaires originaux éventuels et les symptômes actuels de la douleur a disparu.

Les syndromes de la douleur peuvent être décrits et catégorisés de plusieurs manières différentes : sur la base de la durée (aigus, chroniques), du mécanisme sous-jacent (nociceptif, neuropathique, nociplastique), de la relation au système organique (viscéral, musculosquelettique), des pathologies (douleurs cancéreuses, non cancéreuses) ou des traitements médicaux (postopératoire, post-chimiothérapie). La douleur chronique chez le patient cancéreux n'est pas toujours la douleur due au cancer mais aussi, une douleur chronique causée par la pathologie ou les traitements de celle-ci. Elle doit être considérée au même titre que les autres syndromes douloureux chroniques.

D'un point de vue mécanique, il existe trois types de douleurs différents : la douleur nociceptive, neuropathique et nociplastique.

La douleur nociceptive (douleur tissulaire) résulte de la stimulation directe des nocicepteurs (récepteurs de la douleur) par des stimuli nocifs, qui peuvent être mécaniques, chimiques ou thermiques. Si cette douleur se manifeste au niveau des récepteurs de la douleur de la peau, des os, des muscles ou des tissus intermédiaires, on parle de *douleur somatique*. On trouve aussi des nocicepteurs dans les organes creux comme l'estomac, l'intestin, le cœur et les voies urinaires. On parle alors de *douleur viscérale*. En résumé, nous pouvons donc affirmer que la douleur nociceptive est causée par la stimulation du système d'alerte normal.

À l'opposé, on trouve la douleur neuropathique, mieux connue sous le nom de douleur nerveuse. Cette douleur survient après une lésion des nerfs, de la moelle épinière ou du cerveau. Il ne s'agit donc plus d'un processus d'avertissement normal. Parmi les exemples typiques de douleurs nerveuses, citons la sensation de brûlure d'un zona, la sensation de brûlure aux pieds chez les diabétiques, la douleur au toucher après un accident ou une opération chirurgicale, la douleur permanente au nerf sciatique



après une hernie discale, etc. La douleur nerveuse se transforme généralement en un problème de douleur chronique et, dans de nombreux cas, elle est incurable.

Le dernier mécanisme de douleur, la douleur nociplastique, fait encore l'objet de nombreuses discussions aujourd'hui. Parfois, les opinions scientifiques et médicales sont même diamétralement opposées, comme en témoignent les différents termes qui ont été utilisés de façon interchangeable ces dernières années : douleur fonctionnelle, douleur dysfonctionnelle, syndrome d'hypersensibilité central. L'IASP n'a pas pris de décision formelle sur la terminologie avant la fin de 2017 et a choisi le terme « douleur nociplastique ». La douleur nociplastique est une douleur causée par des changements dans les processus nociceptifs (sens de la douleur) alors qu'il n'existe aucune preuve d'activation des nocicepteurs par des stimuli nocifs, une maladie ou des dommages au système somatosensoriel. En d'autres termes : des syndromes douloureux qui ne présentent pas les caractéristiques mécaniques de la douleur nociceptive ou neuropathique.



2. Quelles sont les différences importantes dans la prise en charge d'une douleur aiguë et d'une douleur chronique, particulièrement dans le domaine du traitement médicamenteux (principes généraux) ?

2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

2.1.1. Que disent les guides de pratique ?

L'étude de la littérature ne contient aucune donnée sur les guides de pratique clinique pouvant être utiles pour répondre à cette question.

2.1.2. Que disent les études ?

L'étude de la littérature ne contient aucune donnée sur les études cliniques pouvant être utiles pour répondre à cette question.

2.2. Avis de l'expert (Morlion 2018) (*traduction* : texte original voir [Brochure orateurs](#))

D'un point de vue du mécanisme, en cas de douleur aiguë, on parle souvent de douleur inflammatoire nociceptive dans de nombreux cas. Même les douleurs neuropathiques très aiguës peuvent présenter des composantes douloureuses inflammatoires, comme le zona aigu et la sciatique aiguë, dans lequel une stimulation radiculaire aiguë partiellement basée sur des processus inflammatoires peut survenir. En cas de mécanismes de douleur nociceptive inflammatoire, les analgésiques classiques sont relativement efficaces et les analgésiques non opioïdes ou opioïdes peuvent être utilisés. Le Nombre de Sujets à Traiter (NST) se situe entre 1,5 et 2,5. Parmi les analgésiques non opioïdes, citons le paracétamol et les médicaments anti-inflammatoires, comme les AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) dont les inhibiteurs de la COX-II et les corticostéroïdes. En cas de douleur aiguë, les analgésiques opioïdes sont uniquement indiqués pour les cas de douleur modérée à forte qui ne réagissent pas suffisamment aux analgésiques non opioïdes. Le métamizole sodique est un analgésique « oublié » qui a connu un regain d'intérêt au cours des dernières années : il peut constituer une alternative pour les AINS et permettre d'économiser des opioïdes.

Plus encore que la douleur aiguë, la douleur chronique est un phénomène complexe, aux interactions dynamiques entre les facteurs sociaux, psychologiques et biomédicaux. D'un point de vue mécanique,



la douleur chronique est presque toujours une forme mixte incluant différentes composantes de la douleur. Le degré de chronicité s'accompagne d'une augmentation de la douleur nociplastique, de la neuroplasticité inadaptée et des troubles cognitifs. Dans ce genre de cas, il est recommandé d'adopter une stratégie de traitement multidisciplinaire et multimodale. Pour ce point, l'expert renvoie à la réponse qu'il a donnée à la question 3 du jury. La pharmacothérapie ne représente qu'une partie de l'approche multimodale de la douleur chronique et l'attention devrait se porter sur les thérapies non pharmacologiques.

En cas de douleur chronique, l'efficacité des analgésiques classiques est significativement plus faible que contre la douleur aiguë et les NST se situent entre 4 et 8. Par exemple, la plupart des guides de pratique clinique recommandent encore le paracétamol comme médicament de premier choix pour de nombreux syndromes de douleur aiguë et chronique. Une récente RCT sur les douleurs lombaires montre que le paracétamol n'est pas différent du placebo, que ce soit dans le cadre d'un « schéma à la demande » ou d'un dosage à heure fixe. Le récent rapport du KCE sur le traitement des douleurs lombaires indique donc : « Ne proposez pas systématiquement le paracétamol (comme médicament unique) pour le traitement des douleurs lombaires avec ou sans douleur radiculaire ».

Dans le cadre de ces commentaires, il convient d'attirer l'attention sur une stratégie relativement négligée dans la pharmacothérapie de la douleur, à savoir la thérapie topique. Comme le prouve une récente analyse Cochrane, il existe des preuves solides indiquant que certaines spécialités topiques à base de diclofénac et de kétoprofène sont utiles en cas de douleur aiguë, comme les entorses (Derry 2017). Les NST du diclofénac et du kétoprofène étaient plus élevés pour les douleurs musculosquelettiques chroniques et la capsïcine pour la névralgie postzostérienne, mais cela signifie malgré tout qu'un plus petit groupe de patients a expérimenté un soulagement de la douleur (Derry 2017). Étant donné le profil d'innocuité plus élevé des analgésiques topiques par rapport aux opioïdes et aux AINS systémiques, une utilisation plus large avec remboursement peut être envisagée comme un traitement sans opioïdes et « inoffensif ».

2.3. Conclusion du jury

D'un point de vue mécanique, en cas de douleur aiguë, on parle souvent de douleur inflammatoire nociceptive dans de nombreux cas. Même les douleurs neuropathiques très aiguës peuvent présenter des composantes douloureuses inflammatoires. En cas de mécanismes de douleur nociceptive inflammatoire, les analgésiques classiques sont relativement efficaces et les analgésiques non opioïdes ou opioïdes peuvent être utilisés. Le nombre de Sujets à Traiter (NST) se situe entre 1,5 et 2,5 (très efficaces). Parmi les analgésiques non opioïdes, citons le paracétamol et les médicaments anti-inflammatoires et le métamizole sodique. En cas de douleur aiguë, les analgésiques opioïdes sont uniquement indiqués pour les cas de douleur modérée à forte qui ne réagissent pas suffisamment aux analgésiques non opioïdes.

Il est important de mettre en place un traitement adéquat et, le cas échéant, multimodal de la douleur aiguë afin d'éviter qu'elle n'évolue en douleur chronique.

Plus encore que la douleur aiguë, la douleur chronique est un phénomène complexe, aux interactions dynamiques entre les facteurs sociaux, psychologiques et biomédicaux. D'un point de vue mécanique, la douleur chronique est presque toujours une forme mixte incluant différentes composantes de la douleur. Le degré de chronicité s'accompagne d'une augmentation de la douleur nociplastique, de la neuroplasticité inadaptée et des troubles cognitifs. Dans ce genre de cas, il est recommandé d'adopter une stratégie de traitement multidisciplinaire et multimodale. La pharmacothérapie ne représente qu'une partie de l'approche multimodale de la douleur chronique. En cas de douleur chronique,



l'efficacité des analgésiques classiques est significativement plus faible que contre la douleur aiguë et les NST se situent entre 4 et 8 (peu efficaces).

Plusieurs experts soulignent l'importance d'inclure la plupart des patients souffrant de douleur chronique dans le groupe nociplastique. Le jury est d'accord avec l'opinion des experts selon laquelle les opioïdes n'ont qu'une place limitée dans cette population de patients. (*Fortement recommandation*)

“Our mistake is to treat chronic pain as it were acute or end of life pain”

J. Ballantyne BMJ 2016



3. Quelle est la place d'un traitement par opioïdes dans une prise en charge bio-psycho-sociale de la douleur chronique ?

3.1. Que dit l'étude de la littérature ?

3.1.1. Que disent les guides de pratique ?

3.1.1.1. Les opioïdes et l'approche bio-psycho-sociale de la douleur chronique

Dans le passé, la douleur chronique était gérée selon un modèle essentiellement biomédical de soins où tous les aspects de la sensation de douleur étaient attribués à l'intensité de la douleur rapportée par le patient. La plupart des guides de pratique sélectionnés mentionnent brièvement ou discutent plus en détail l'importance de l'approche bio-psycho-sociale de la douleur chronique dans laquelle la douleur doit être évaluée dans le contexte des aspects psychologiques, sociaux et mentaux de la douleur.

3.1.1.2. Prise en charge de la douleur chronique à l'aide d'opioïdes

Revue des guides de pratique sélectionnés

Les 8 guides de pratique sélectionnés pour le rapport de preuves ont des accents différents. Trois guides de pratique sont axés sur les douleurs chroniques non cancéreuses (NPC_Canada 2017, WOREL 2017, CDC 2016). Un guide de pratique (NHG 2018) met l'accent sur la douleur chronique en général, sans exclure la douleur cancéreuse. Un guide de pratique se concentre spécifiquement sur la douleur neuropathique (NICE 2017), mais deux guides de pratique mentionnés plus haut qui sont axés sur les douleurs chroniques non cancéreuses, accordent également de l'attention à la douleur neuropathique (NHG 2018, WOREL 2017). Trois guides de pratique se concentrent sur des patients cancéreux. Un guide de pratique se concentre sur la douleur chronique chez des patients cancéreux, quelle qu'en soit la cause (ASCO 2016) et deux autres (DOH_Ireland 2015, KCE 2013) sont axés sur la douleur liée au cancer.

Prescription d'opioïdes pour la douleur chronique

Tous les guides de pratique soulignent l'importance de l'amélioration fonctionnelle en plus du soulagement de la douleur.



Tous les guides de pratique font état d'une préférence marquée ou recommandent l'optimisation de la pharmacothérapie à l'aide de non-opioïdes et des traitements non pharmacologiques pour les patients avec des douleurs chroniques, plutôt qu'un essai des opioïdes.

En outre, un essai des opioïdes est suggéré (= recommandation faible) chez des patients avec une douleur problématique persistante malgré un traitement optimisé par non-opioïdes (NPC_Canada 2017, CDC 2016, NHG 2018, ASCO 2016, KCE 2013). D'autres recommandations et suggestions sont exprimées pour des patients avec un trouble actuel ou antérieur lié à l'utilisation de substances ou d'autres troubles psychiatriques actifs. Voir la section "opioïdes et trouble lié à l'utilisation de substances" ([8.1.1.3.](#)).

Les guides de pratique soulignent que les risques et les bénéfices potentiels doivent être évalués lors de l'instauration du traitement comprenant l'utilisation d'opioïdes à long terme. Voir également la section "opioïdes et troubles liés à l'utilisation de substances". Pour l'évaluation du bénéfice, le soulagement net de la douleur et du fonctionnement doit être établi. Si ce bénéfice n'est pas établi, l'essai des opioïdes ne sera pas poursuivi (NPC_Canada 2017, Worel 2017, CDC 2016).

La plupart des guides de pratique recommandent d'informer le patient au sujet des risques (Worel 2017, CDC 2016, NHG 2018).

Quatre guides de pratique (Worel 2017, NHG 2018, DOH_Ireland 2015, KCE 2013) font référence à l'échelle de l'OMS pour la prise en charge de la douleur. Les guides de pratique qui ne se concentrent pas spécifiquement sur des patients cancéreux remarquent que cette approche par paliers a été développée pour les douleurs cancéreuses et que sa valeur pour les patients non cancéreux n'est pas claire.

Dans le palier où des opioïdes faibles sont ajoutés à des non-opioïdes, le guide de pratique NHG 2018 ne recommande pas la codéine (y compris les associations de paracétamol et de codéine) mais uniquement le tramadol. Le guide de pratique ne recommande pas l'association tramadol/paracétamol. Par contre, le guide de pratique DOH_Ireland 2015 préfère l'utilisation de la codéine et des associations de paracétamol et de codéine plutôt que le tramadol ou le tapentadol pour les douleurs cancéreuses légères à modérées. Les autres guides de pratique ne font pas de sélection. De plus, comme le mentionnent trois guides de pratique (NHG 2018, DOH_Ireland 2015, KCE 2013), l'utilité clinique de ce palier avant l'instauration des opioïdes forts a été mise en doute pour les patients cancéreux.

Le guide de pratique NHG 2018 ne recommande pas la buprénorphine dans les soins de première ligne. Le guide de pratique CDC 2016 mentionne que seuls des cliniciens familiarisés avec le dosage et les propriétés d'absorption du fentanyl transdermique doivent envisager de le prescrire. Le guide de pratique DOH_Ireland 2015 fait également allusion aux défis posés par les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des opioïdes transdermiques comme le fentanyl et la buprénorphine.

Plusieurs guides de pratique recommandent l'usage de la méthadone uniquement sous supervision d'un spécialiste ou par des médecins disposant de l'expertise voulue.

Le guide de pratique KCE 2013 estime que la combinaison de 2 opioïdes forts pourrait être une option pour certains patients cancéreux dont la douleur n'est pas suffisamment soulagée (douleur de fond) et/ou présentant des effets indésirables intolérables liés aux opioïdes lors de l'utilisation d'un seul opioïde fort. Ceci pourrait également être envisagé en prévention de l'hyperalgésie liée aux opioïdes. Le second opioïde fort doit être sélectionné avec précaution. L'instauration d'un tel traitement devrait rester limitée aux experts médicaux en traitement de la douleur ou en soins palliatifs.



Les opioïdes forts n'ont pas de place dans la prise en charge de la douleur neuropathique (WOREL 2017). Le tramadol (un opioïde faible) pourrait s'avérer utile dans la douleur neuropathique, après concertation avec un spécialiste (NHG 2018, DOH_Ireland 2015). Le guide de pratique NICE 2017 affirme que le tramadol devrait être considéré uniquement comme médicament de secours et non pour une utilisation à long terme. Si une monothérapie avec les médicaments recommandés n'est pas suffisante en cas de douleur neuropathique (c'est-à-dire les antidépresseurs et les anticonvulsivants), un traitement par association avec des médicaments ayant un autre mécanisme d'action est recommandé. Conseillés par un spécialiste, les opioïdes peuvent être une option dans le traitement combiné (NHG 2018, NICE 2017). Cependant, les preuves actuelles sont insuffisantes pour formuler des recommandations en matière de traitements combinés (NICE 2017).

A la lumière de ses propriétés pharmacologiques (le blocage du récepteur NMDA), la méthadone pourrait théoriquement être utile dans le traitement de la douleur neuropathique. Le guide de pratique KCE 2013 fait état de cette possibilité mais estime que, sur base des preuves disponibles, il n'est pas possible de conclure à la supériorité de la méthadone par rapport à la morphine dans la douleur cancéreuse neuropathique.

Il ne semble pas y avoir de différence entre les préparations opioïdes orales en termes d'efficacité analgésique (KCE 2013, DOH_Ireland 2015). Les guides de pratique ne font pas état de différences d'efficacité entre les opioïdes forts avec un mécanisme d'action différent (c'est-à-dire, l'action à travers les récepteurs mu, delta ou kappa ou des mécanismes non opioïdes). Ils ne décrivent pas plus d'indications spécifiques en fonction du mécanisme d'action. Cependant, des polymorphismes génétiques peuvent entraîner des variations interindividuelles dans la réponse aux opioïdes.

3.1.2. Que disent les études ?

L'étude de la littérature ne contient aucune donnée sur les études cliniques pouvant être utiles pour répondre à cette question.

3.2. Avis de l'expert (Morlion 2018) (*traduction : texte original voir Brochure orateurs*)

Les commentaires suivants sur les éléments des paragraphes 5.1 et 5.2 de l'étude de la littérature ([rapport de synthèse](#)) sont mis en lumière.

1. Sélection des guides de pratique clinique
2. Application non critique et généralisation de l'échelle des analgésiques de l'OMS pour la douleur cancéreuse aux guides de pratique clinique pour la douleur.
3. Défis méthodologiques pour déterminer la place exacte des opioïdes dans le cadre d'une approche multimodale de la douleur chronique.
4. Opioïdes en cas de douleur neuropathique.
5. Réflexion critique sur les guides de pratique clinique récents en provenance des États-Unis d'Amérique et du Canada
6. Mise en garde contre le concept de « douleur paroxystique » dans les cas de douleur chronique



3.2.1. Sélection des guides de pratique clinique

En octobre 2018, la Société européenne d'Oncologie médicale (ESMO) a publié une révision du guide de pratique clinique relatif au traitement de la douleur cancéreuse chez les adultes (Fallon 2018). Cette révision tient davantage compte de l'approche multimodale de la douleur, mais demeure largement axée sur l'utilisation des opioïdes. Le traitement des effets secondaires a été mis à jour, en particulier dans le domaine de la constipation induite par les opioïdes avec l'association oxycodone, naloxone et antagonistes périphériques des opioïdes.

La Fédération européenne contre la douleur (EFIC) a publié un point de vue détaillé sur l'utilisation des opioïdes. Ce document n'est pas conçu comme un guide de pratique clinique, mais comme un document éducatif EBM auxiliaire, qui contient beaucoup d'informations pratiques pour les non-spécialistes de l'usage des opioïdes (O'Brien 2017). Au niveau européen, la littérature scientifique allemande sur les guides de pratique clinique est importante et très bien fondée d'un point de vue méthodologique. En raison de la méthodologie adoptée, le rapport de synthèse passe à côté d'un guide de pratique clinique allemand largement soutenu et constamment en révision : LONTS S3 "Langzeitanwendung von Opioiden bei nichttumorbedingten Schmerzen" (https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/145-003m_S3_LONTS_2014-09.pdf). (Petzke 2015).

3.2.2. Application non critique et généralisation de l'échelle des analgésiques de l'OMS pour la douleur cancéreuse aux guides de pratique clinique pour la douleur

Autrefois, les guides de pratique clinique sur la prise en charge de la douleur étaient presque exclusivement fondés sur les analgésiques et renvoyaient à l'échelle de l'OMS pour le traitement de la douleur cancéreuse. Les principes de cette échelle de l'OMS sont utiles pour le contrôle de la douleur en soins palliatifs. Ils sont axés sur les symptômes et pour les patients en phase terminale, mais ils ont été repris sans critique dans les guides de pratique clinique pour le traitement des syndromes de douleur les plus divers, tant aigus que chroniques. Dans l'échelle de la douleur, la recommandation pour les opioïdes se base uniquement sur l'intensité de la douleur, à peine sur le mécanisme de la douleur et pas du tout sur la fonctionnalité. Le guide de pratique clinique de l'OMS n'est pas non plus adapté au traitement des personnes ayant survécu à un cancer et aux patients oncologiques atteints d'une « maladie stable » (Ahmedzai 2014), ni aux patients qui présentent un mécanisme de douleur nociplastique, comme la fibromyalgie.

La dernière édition de l'échelle de l'OMS date de 1986, elle n'était pas fondée sur des données probantes, n'a été validée que très tardivement dans le cas de la douleur cancéreuse et n'a pas été révisée depuis 32 ans. Selon les normes actuelles d'élaboration des guides de pratique clinique, il s'agit d'une situation inacceptable. Et pourtant, de nombreux guides de pratique clinique s'appuient encore aujourd'hui sur cette approche trop simple. De ce fait, le danger est grand d'utiliser les opioïdes de manière non critique et non efficace pour lutter contre la douleur chronique après un traitement cancéreux et contre la douleur chronique non cancéreuse.



3.2.3. Défis méthodologiques pour déterminer la place exacte des opioïdes dans le cadre d'une approche multimodale de la douleur chronique

Comme déjà mentionné, la douleur chronique est un phénomène complexe, aux interactions dynamiques entre les aspects biomédicaux, sociaux et psychologiques. Elles varient grandement d'un individu à l'autre et peuvent aussi changer de manière intra-individuelle avec le temps.

La douleur chronique va pratiquement toujours de pair avec une comorbidité typiquement liée à la douleur, comme les troubles du sommeil, les troubles de l'humeur (anxiété, dépression), les pensées noires, la fatigue, les troubles de concentration, etc. D'un point de vue médical, il existe une comorbidité qui est déjà ou qui peut être à l'origine des problèmes de douleur chronique, comme une polyneuropathie douloureuse en cas de diabète ou le maintien de la douleur, comme le surpoids, le tabagisme ou un style de vie sédentaire.

Afin de prendre en compte ce haut degré de complexité, de nombreux guides de pratique clinique recommandent un modèle de soins multimodal et multidisciplinaire.

Par « multimodal » au sens large, on entend la combinaison de stratégies de contrôle de la douleur médico-techniques, comme la pharmacothérapie, la lutte interventionnelle contre la douleur, la neuromodulation, la thérapie par le mouvement et l'accompagnement psychosocial mais aussi l'éducation à la douleur, les stratégies de soins personnels et la thérapie cognitivo-comportementale. Étant donné la prévalence élevée de la douleur chronique, la plupart des patients en Belgique sont accompagnés par des médecins généralistes ou des spécialistes des organes qui n'ont pas directement accès – ou l'expertise nécessaire – à ce modèle de soins interdisciplinaires, tel qu'il devrait en théorie être proposé dans les centres multidisciplinaires pour lutter contre la douleur.

Déterminer la place exacte de la pharmacothérapie dans cette approche multimodale est une question très épineuse, parce que les différentes composantes de l'approche multimodale sont très variables et que dans les recherches cliniques, les comparaisons sont difficiles à effectuer en raison du manque de standardisation.

Au sens plus précis, « multimodal » fait référence à la pharmacothérapie multimodale. Il s'agit de l'utilisation de médicaments impliquant des mécanismes pharmacodynamiques différents, comme les analgésiques traditionnels (opioïdes et non-opioïdes) combinés à des analgésiques atypiques, tels que certains antidépresseurs et antiépileptiques. L'objectif de la pharmacothérapie multimodale est d'améliorer l'efficacité et de réduire les effets indésirables. Malheureusement, peu de recherches ont été menées sur la valeur ajoutée de la pharmacothérapie multimodale pour lutter contre la douleur chronique. Quelques entreprises pharmaceutiques ont investi dans des études d'enregistrement pour leur préparation combinée. L'intérêt de la pharmacothérapie multimodale dans le cas de la douleur chronique repose principalement sur l'extrapolation des données issues de recherches sur des modèles de douleur aiguës, comme la lutte contre la douleur postopératoire.

Dans le domaine de la douleur chronique, les études méthodologiques de qualité font souvent défaut. La pratique clinique des spécialistes de la douleur en pharmacothérapie multimodale s'appuie donc sur l'expérience clinique, l'avis des experts et les considérations théoriques. C'est également le cas pour le rôle des opioïdes.



En raison de la complexité et de l'individualité de la douleur chronique, la prise d'un opioïde doit être considérée comme une recherche n-1. Dans cette optique, une sélection soigneuse et une évaluation régulière du patient sont primordiales. Lors de la sélection, les objectifs individuels doivent être documentés, mais il convient aussi d'évaluer les facteurs de risque pour les effets indésirables, y compris l'accoutumance, et d'exposer clairement au patient les avantages et les inconvénients de cette thérapie. Pendant le suivi, le médecin doit à nouveau réaliser une analyse risques/bénéfices et traiter les effets secondaires (O'Brien 2017).

C'est un point qui nécessite de l'expertise et qui ne peut être uniquement confié aux prestataires de soins de première ligne. Pour certains patients, une thérapie temporaire aux opioïdes peut être intéressante pour permettre d'instaurer d'autres modalités de traitement.

Dans le cas d'autres patients, en revanche, la prise d'opioïdes doit être modérée ou arrêtée afin de pouvoir commencer un programme de rééducation à la douleur. Ce sont des décisions qui doivent être prises de manière interdisciplinaire, en suivant l'avis des spécialistes de la douleur.

Déterminer la place des opioïdes dans les stratégies de traitement multimodales représente un énorme défi méthodologique, ce qui explique pourquoi il est impossible à réaliser au niveau de la population : dans ce cas, ce sont les soins individuels qui priment.

Tout commence par les défis méthodologiques lors du planning et de l'exécution des études cliniques sur la douleur chronique. C'est un problème qui touche particulièrement les études pharmacothérapeutiques. Généralement, on envisage uniquement l'intensité de la douleur comme paramètre primaire.

Sous l'influence du groupe d'études IMMPACT, on a préconisé au cours des dernières années une amélioration des rapports des patients (PRO) dans les domaines de résultats pertinents des études cliniques sur la douleur chronique (Taylor 2016, Gewandter 2015, Gewandter 2014). Ces neuf domaines sont les suivants :

1. Douleur
2. Fonctionnement physique
3. Fonctionnement émotionnel
4. Amélioration et satisfaction globales rapportées par le patient
5. Symptômes et effets indésirables
6. Déroulement de la participation des sujets d'une étude
7. Fonctionnement du rôle social
8. Fonctionnement interpersonnel
9. Fatigue et sommeil

L'intégration de ces principaux domaines dans les études cliniques est très lente. La plupart des études qui sont reprises dans l'étude de la littérature (méta-analyses, ERC) n'avaient pour seul critère que l'intensité de la douleur.

Par ailleurs, il convient d'interpréter avec la prudence nécessaire les études d'enregistrement réalisées par l'industrie pharmaceutique pour lancer les opioïdes sur le marché. La majorité des études à base d'opioïdes puissants destinés à la douleur non cancéreuse ont été effectuées pour des syndromes douloureux liés au système musculosquelettique, comme les lombalgies chroniques et l'arthrose du genou et de la hanche. Ces études présentent donc un biais important, puisque de nombreux participants à l'étude ont été prétraités à tort avec des opioïdes et, après un « wash-out » ou non, se sont vus administrer un placebo ou l'opioïde à étudier. Nous pouvons donc conclure que la plupart des patients ne bénéficient pas d'un traitement multimodal et reçoivent trop peu de conseils de mouvements, d'éducation, etc. En résumé, au cours des dernières années, plusieurs nouveaux



opioïdes ont été enregistrés et autorisés sur le marché européen sur la base d'études qui ne tiennent que peu compte des domaines importants soumis par les patients. Il est donc difficile de se prononcer sur la place des opioïdes au sein d'un cadre de traitement multimodal. D'autres études cliniques naturalistes⁵ pourraient offrir une solution à ce problème.

3.2.4. Opioïdes en cas de douleur neuropathique

La décision selon laquelle « les opioïdes puissants n'ont pas leur place dans l'approche de la douleur neuropathique » sur la base des guides de pratique clinique cités ne tient pas suffisamment compte des guides de pratique clinique internationaux spécifiques pour le traitement de la douleur neuropathique (Finnerup 2015, Colloca 2017). Il est vrai qu'ils ne peuvent jamais constituer le premier choix, mais si l'on considère strictement les résultats des RCTs et le calcul des NST, plusieurs opioïdes (la morphine et l'oxycodone) présentent des NST plus intéressants (4,3 (3,4–5,8)) que les médicaments de première ligne recommandée pour la douleur neuropathique, tels que la prégabaline 7,7 (6,5–9,4). Les NST sont même plus intéressants que pour d'autres syndromes douloureux chroniques, comme les lombalgies chroniques, où les NST se situent au-delà de 6 à 8 pour de multiples thérapies. Les mêmes remarques générales sont donc d'application : la décision d'initier un traitement aux opioïdes en cas de douleur neuropathique peut uniquement être envisagée si les autres stratégies multimodales sont épuisées, et elle doit uniquement être prise par des spécialistes médicaux disposant de l'expertise nécessaire en la matière.

3.2.5. Réflexion critique sur les guides de pratique clinique récents en provenance des États-Unis d'Amérique et du Canada

Les récents guides de pratique clinique (États-Unis d'Amérique et Canada) doivent aussi être évalués de manière critique dans le cadre du climat sociopolitique local qui diffère considérablement par rapport à l'Europe. Plusieurs de ces guides de pratique clinique ont été établis sous la pression du gouvernement dans le but de limiter les abus et le nombre de décès par overdose. Ces problèmes aux États-Unis ont entraîné le gouvernement (NIH) à doubler le budget annuel pour la recherche sur la douleur à 1,1 milliard de dollars US en avril 2018 (Collins 2018).

Cette mesure risque de faire pencher la balance en faveur d'une surréglementation et d'une limitation de l'utilisation des analgésiques opioïdes et d'empêcher les patients sous bonne surveillance médicale de bénéficier d'un analgésique puissant.

⁵ Un type d'étude dans le cadre de laquelle le chercheur observe et consigne très minutieusement, parfois pendant une période prolongée, un comportement ou un phénomène dans son contexte naturel en interférant le moins possible avec les sujets ou les phénomènes.

En recherche médicale, une étude naturaliste implique habituellement l'observation des personnes dans l'accomplissement de leurs activités normales. Il est évident que la présence d'un observateur a une incidence sur les personnes en train d'accomplir leurs activités quotidiennes.

(www.MedecineNet.com: MedTerms Dictionary)



3.2.6. Mise en garde contre le concept de « douleur paroxystique » dans les cas de douleur chronique

Le concept de « douleur paroxystique » n'est pas facile à définir et il est réservé à la douleur cancéreuse. Là encore, il convient d'accorder davantage d'attention au contrôle non pharmacologique de la douleur. De multiples guides de pratique clinique recommandent une dose de charge proportionnelle à la dose journalière d'opioïdes (1/6^e à 1/12^e), ce qui est utile pour le titrage des opioïdes de la douleur cancéreuse aiguë non contrôlée. À un stade ultérieur, l'expert recommande également un nouveau titrage de la dose de charge, surtout s'il s'agit d'une autre classe d'opioïdes.

Au cours des dernières années, d'innombrables opioïdes à action très rapide ont été lancés sur le marché, la plupart étant à base de fentanyl et de sufentanil. La dose de secours doit en effet être retirée indépendamment de la dose journalière (Simon 2014).

Des études récentes ont montré que 66 % des patients qui abusent des opioïdes ont une préférence pour les opioïdes à action rapide (contre 4 % pour les préparations à libération prolongée). On estime que le risque d'usage inapproprié des opioïdes est 5 à 6 fois plus élevé pour les spécialités opioïdes à action rapide (Simon 2014, Cicéron 2017). Le passage rapide de la barrière hémato-encéphalique a pour effet d'activer plus rapidement la région du cerveau liée à la « récompense », souvent avant que l'effet analgésique ne survienne (Schaefer 2017). C'est pour cette raison que l'usage des opioïdes rapides, et surtout ultra rapides, doit être surveillé d'encore plus près. Ce sont des médicaments qui présentent le risque d'être prescrits dans les cas de maladie oncologique stable ou pour les personnes qui ont survécu à un cancer. Ces opioïdes à action rapide ne sont qu'exceptionnellement recommandés pour les douleurs non cancéreuses et ce sont des médecins ayant une expérience en matière de traitement pharmacologique de la douleur qui doivent idéalement les prescrire. La façon dont est écrit le rapport de synthèse du groupe bibliographique pourrait donner l'impression que l'usage des opioïdes à action rapide constitue la norme dans le traitement de la douleur chronique. Encore une fois, il s'agit d'un concept issu de l'échelle de l'OMS qui a été généralisé à tort.

3.2.7. Conclusion

Les opioïdes ne sont pas la panacée de tous les problèmes de douleur, loin de là. Pour certains syndromes douloureux, ils demeurent malgré tout les analgésiques les plus puissants dont nous disposons. Les opioïdes sont toutefois des médicaments puissants, qui entraînent des effets secondaires sur pratiquement tous les systèmes du corps. Après une période initiale d'opiophobie, au cours de laquelle les opioïdes n'étaient que rarement prescrits aux patients cancéreux en phase terminale et souffrant de douleurs insupportables, la balance penche désormais de l'autre côté. Aujourd'hui, les opioïdes sont prescrits librement, tant pour la douleur cancéreuse que non cancéreuses, et le risque d'accoutumance psychologique est sous-estimé. Comme pour tous les autres médicaments, la prudence thérapeutique est de mise avec les opioïdes pour l'indication, la sélection et le suivi des patients. Les opioïdes n'ont qu'une place limitée dans le traitement multimodal de certains syndromes de la douleur chronique, et même dans ce cas-là, ils ne sont que rarement le premier choix. À l'heure actuelle, les preuves scientifiques concernant leur valeur ajoutée en cas de traitement longue durée (plus de 3 mois) sont limitées.



3.3. Conclusion du jury

3.3.1. Remarques introductives

Le jury se réfère au commentaire de l'analyse de la littérature selon lequel les huit guides de pratique clinique choisis pour ce rapport adoptent une approche différente de la douleur, que ce soit la douleur chronique non cancéreuse, la douleur chronique qui n'exclut pas la douleur cancéreuse, ou encore la douleur neuropathique.

Le jury rejoint l'avis de l'expert, qui met en garde contre une application non critique et une généralisation de l'échelle analgésique de l'OMS pour la douleur cancéreuse dans les guides de pratique clinique sur la douleur. Le jury renvoie à la remarque de l'expert selon laquelle la dernière édition de l'échelle de l'OMS qui date de 1986, n'était pas fondée sur des preuves, n'a été validée que très tard pour la douleur cancéreuse et n'a pas été révisée depuis 32 ans. Cette situation est inacceptable selon les normes actuelles d'élaboration des guides de pratique clinique.

Les principes de l'échelle de l'OMS sont utiles à l'heure actuelle pour le contrôle de la douleur dans le cadre particulier des soins palliatifs axés sur les symptômes et pour les patients en phase terminale.

Afin de prendre en compte ce haut degré de complexité, de nombreux guides de pratique clinique recommandent un modèle de soin multimodal et multidisciplinaire.

Dans le domaine de la douleur chronique, les études méthodologiques de qualité font souvent défaut. La pratique clinique des spécialistes de la douleur en pharmacothérapie multimodale s'appuie donc sur l'expérience clinique, l'avis des experts et les considérations théoriques. La situation est également valable pour le rôle des opioïdes. C'est un point qui nécessite de l'expertise et qui ne peut être uniquement confié aux prestataires de soins de première ligne.

Pour certains patients, une thérapie temporaire aux opioïdes peut être intéressante pour permettre d'autres modalités de traitement. Dans le cas d'autres patients, en revanche, la prise d'opioïdes doit être modérée ou arrêtée afin de pouvoir commencer un programme de rééducation à la douleur.

Déterminer la place des opioïdes dans les stratégies de traitement multimodales représente un énorme défi méthodologique, ce qui explique pourquoi cela ne peut être réalisé au niveau de la population : dans ce cas, ce sont les soins individuels qui priment.

Le jury recommande de prendre systématiquement en compte l'intensité de la douleur, mais aussi d'autres critères (voir les 9 domaines ci-dessous) dans les études futures.

Sous l'influence du groupe d'études IMMPACT, on a préconisé au cours des dernières années une amélioration des rapports des patients (PRO) dans les domaines de résultats pertinents des études cliniques sur la douleur chronique. Ces neuf domaines sont les suivants :

1. Douleur
2. Fonctionnement physique
3. Fonctionnement émotionnel
4. Amélioration et satisfaction globales rapportées par le patient
5. Symptômes et effets indésirables
6. Déroulement de la participation des sujets d'une étude
7. Fonctionnement du rôle social
8. Fonctionnement interpersonnel
9. Fatigue et sommeil



Pourtant, au cours des dernières années, plusieurs nouveaux opioïdes ont été enregistrés et autorisés sur le marché européen sur la base d'études qui ne tiennent que peu compte des domaines importants soumis par les patients. Il est donc difficile de se prononcer sur la place des opioïdes au sein d'un cadre de traitement multimodal.

D'autres études cliniques naturalistiques⁶ pourraient offrir une solution à ce problème.

3.3.2. Conclusions du jury

3.3.2.1. L'approche bio-psycho-sociale de la douleur chronique

Le jury rejoint la plupart des guides de pratique clinique qui abordent, de manière brève ou détaillée, l'intérêt de l'approche bio-psycho-sociale dans la douleur chronique, et qui stipulent que la douleur doit être évaluée à l'aune de critères sociaux, mentaux et psychologiques. Le jury suit le raisonnement de l'expert selon lequel la composante bio-psycho-sociale est primordiale dans l'approche de la douleur chronique et son application devrait être davantage mise en avant. A cet effet, les médecins doivent prévoir suffisamment de temps lors de leur consultation avec le patient. Il est donc recommandé d'adapter les méthodes de financement actuelles. (*Avis d'expert*) De plus, l'approche bio-psycho-sociale et les analgésiques non opioïdes devraient d'abord être exploités au maximum avant d'envisager les opioïdes. (*Avis d'expert, forte recommandation*) Cette vision devrait constituer un élément important de la formation des futurs médecins. Aucune étude n'a été trouvée dans la littérature sur le traitement non opioïde optimal de la douleur chronique. Le jury recommande donc qu'une plus grande attention soit accordée au traitement non pharmacologique et pharmacologique non opioïde dans les études futures

Le jury estime que se concentrer sur la réduction de la douleur n'est pas l'objectif principal dans l'approche de la douleur chronique, et qu'il s'agit plutôt d'optimiser le fonctionnement et la qualité de vie. (*Avis d'expert, forte recommandation*) Le jury recommande d'utiliser des instruments de mesure multidimensionnels, tels que le [BPI](#) et le [SF-36](#). (*Avis d'expert, forte recommandation*)

Le jury suit les guides de pratique clinique qui préfèrent largement optimiser la pharmacothérapie non opioïde et recommandent une thérapie non pharmacologique pour les patients atteints de douleur chronique, plutôt que de faire une tentative avec des opioïdes. (*Avis d'expert, forte recommandation*)

3.3.2.2. La place des opioïdes

Le jury partage l'avis de l'expert et affirme que, comme pour tous les autres médicaments, la prudence thérapeutique est de mise avec les opioïdes pour l'indication, la sélection et le suivi des patients.

Les opioïdes n'ont qu'une place limitée dans le traitement multimodal de certains syndromes douloureux chroniques, et même dans ce cas-là, ils ne sont que rarement le premier choix. À l'heure

⁶ Un type d'étude dans le cadre de laquelle le chercheur observe et consigne très minutieusement, parfois pendant une période prolongée, un comportement ou un phénomène dans son contexte naturel en interférant le moins possible avec les sujets ou les phénomènes.

En recherche médicale, une étude naturalistique implique habituellement l'observation des personnes dans l'accomplissement de leurs activités normales. Il est évident que la présence d'un observateur a une incidence sur les personnes en train d'accomplir leurs activités quotidiennes.

(www.MedecineNet.com: MedTerms Dictionary)



actuelle, les preuves scientifiques concernant leur valeur ajoutée en cas de traitement longue durée (plus de 3 mois) manquent.

Le jury déclare que les opioïdes peuvent éventuellement être envisagés pour les patients présentant un problème de douleur persistante, et ce malgré une thérapie non opioïde optimisée. *(Avis d'expert, faible recommandation)*

Le jury suit également les guides de pratique clinique lorsqu'ils insistent sur le fait que les risques et les avantages potentiels devraient être évalués au début d'un traitement qui comprend l'utilisation à long terme d'opioïdes. Pour l'évaluation des bienfaits, il convient de constater une nette amélioration de la douleur et du fonctionnement. Dans le cas contraire, il faudrait mettre un terme à l'essai avec les opioïdes (NPC_Canada 2017, Worel 2017, CDC 2016). *(Avis d'expert, forte recommandation)*

La recommandation pour les opioïdes présente dans l'échelle de la douleur de l'OMS se base surtout sur l'intensité de la douleur, à peine sur le mécanisme de la douleur et pas du tout sur sa fonctionnalité. Le jury s'est rallié à l'avis de l'expert selon lequel le guide de pratique clinique de l'OMS (1986) n'est pas adapté au traitement des nombreuses personnes ayant survécu à un cancer et aux patients oncologiques atteints d'une « maladie stable », ni aux patients présentant un mécanisme de douleur nociplastique. *(Avis d'expert, forte recommandation)*

La décision d'instaurer des opioïdes en cas de douleur neuropathique peut uniquement être envisagée si les autres stratégies multimodales sont épuisées, et elle doit uniquement être prise par des spécialistes médicaux disposant de l'expertise nécessaire en la matière. *(Avis d'expert, forte recommandation)*.

En raison de la complexité et de la singularité de la douleur chronique, la prise d'opioïdes doit toujours être envisagée au niveau individuel. Dans cette optique, une sélection soigneuse et une évaluation régulière des patients sont primordiales. *(Avis d'expert, forte recommandation)*

Lors de la sélection, les objectifs individuels doivent être documentés, mais il convient aussi d'évaluer les facteurs de risque pour les effets indésirables, y compris l'accoutumance, et d'exposer clairement au patient les avantages et les inconvénients de cette thérapie.

Dans les études, les preuves sont très limitées quant à l'effet des opioïdes sur la douleur chronique et sur la fonctionnalité, c'est pourquoi l'utilisation des opioïdes doit toujours être envisagée au cas par cas.

Si le patient est éligible pour un traitement par opioïdes, le spécialiste doit proposer un traitement de test. S'il apparaît, lors de l'évaluation, qu'il n'apporte aucun bénéfice au patient, il convient d'envisager d'y mettre un terme et d'en discuter avec la personne concernée. *(Forte recommandation)*



4. Quelle est l'efficacité des différents opioïdes et diffère-t-elle selon les types de douleurs chroniques traités ?

4.1. Que dit l'étude de la littérature ?

(Les titres intérimaires ont été ajoutés par le jury)

4.1.1. Que disent les guides de pratique ?

4.1.1.1. Efficacité

Tous les guides de pratique soulignent l'importance de l'amélioration fonctionnelle en plus du soulagement de la douleur.

Tous les guides de pratique font état d'une préférence marquée ou recommandent l'optimisation de la pharmacothérapie à l'aide de non-opioïdes et des traitements non pharmacologiques pour les patients avec des douleurs chroniques, plutôt qu'un essai des opioïdes.

En outre, un essai des opioïdes est suggéré (= recommandation faible) chez des patients avec une douleur problématique persistante malgré un traitement optimisé par non-opioïdes (NPC_Canada 2017, CDC 2016, NHG 2018, ASCO 2016, KCE 2013). D'autres recommandations et suggestions sont exprimées pour des patients avec un trouble actuel ou antérieur lié à l'utilisation de substances ou d'autres troubles psychiatriques actifs. Voir la section "opioïdes et trouble lié à l'utilisation de substances" ([8.1.1.3.](#)).

Les guides de pratique soulignent que les risques et les bénéfices potentiels doivent être évalués lors de l'instauration du traitement comprenant l'utilisation d'opioïdes à long terme. Voir également la section "opioïdes et trouble lié à l'utilisation de substances". Pour l'évaluation du bénéfice, le soulagement net de la douleur et du fonctionnement doit être établi. Si ce bénéfice n'est pas établi, l'essai des opioïdes ne sera pas poursuivi (NPC_Canada 2017, Worel 2017, CDC 2016).

4.1.1.2. Différents opioïdes

Quatre guides de pratique (Worel 2017, NHG 2018, DOH_Ireland 2015, KCE 2013) font référence à l'échelle de l'OMS pour la prise en charge de la douleur. Les guides de pratique qui ne se concentrent pas spécifiquement sur des patients cancéreux remarquent que cette approche par paliers a été développée pour les douleurs cancéreuses et que sa valeur pour les patients non cancéreux n'est pas claire.

Dans le palier où des opioïdes faibles sont ajoutés à des non-opioïdes, le guide de pratique NHG 2018 ne recommande pas la codéine (y compris les associations de paracétamol et de codéine) mais uniquement le tramadol. Le guide de pratique ne recommande pas l'association tramadol/paracétamol. Par contre, le guide de pratique DOH_Ireland 2015 préfère l'utilisation de la



codéine et des associations de paracétamol et de codéine plutôt que le tramadol ou le tapentadol pour les douleurs cancéreuses légères à modérées. Les autres guides de pratique ne font pas de sélection. De plus, comme le mentionnent trois guides de pratique (NHG 2018, DOH_Ireland 2015, KCE 2013), l'utilité clinique de ce palier avant l'instauration des opioïdes forts a été mise en doute pour les patients cancéreux.

Le guide de pratique NHG 2018 ne recommande pas la buprénorphine dans les soins de première ligne. Le guide de pratique CDC 2016 mentionne que seuls des cliniciens familiarisés avec le dosage et les propriétés d'absorption du fentanyl transdermique doivent envisager de le prescrire. Le guide de pratique DOH_Ireland 2015 fait également allusion aux défis posés par les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des opioïdes transdermiques comme le fentanyl et la buprénorphine.

Plusieurs guides de pratique recommandent l'usage de la méthadone uniquement sous supervision d'un spécialiste ou par des médecins disposant de l'expertise voulue.

Le guide de pratique KCE 2013 estime que la combinaison de 2 opioïdes forts pourrait être une option pour certains patients cancéreux dont la douleur n'est pas suffisamment soulagée (douleur de fond) et/ou présentant des effets indésirables intolérables liés aux opioïdes lors de l'utilisation d'un seul opioïde fort. Ceci pourrait également être envisagé en prévention de l'hyperalgésie liée aux opioïdes. Le second opioïde fort doit être sélectionné avec précaution. L'instauration d'un tel traitement devrait rester limitée aux experts médicaux en traitement de la douleur ou en soins palliatifs.

4.1.1.3. Type de douleur

Les opioïdes forts n'ont pas de place dans la prise en charge de la douleur neuropathique (WOREL 2017). Le tramadol (un opioïde faible) pourrait s'avérer utile dans la douleur neuropathique, après concertation avec un spécialiste (NHG 2018, DOH_Ireland 2015). Le guide de pratique NICE 2017 affirme que le tramadol devrait être considéré uniquement comme médicament de secours et non pour une utilisation à long terme. Si une monothérapie avec les médicaments recommandés n'est pas suffisante en cas de douleur neuropathique (c'est-à-dire les antidépresseurs et les anticonvulsivants), un traitement par association avec des médicaments ayant un autre mécanisme d'action est recommandé. Conseillés par un spécialiste, les opioïdes peuvent être une option dans le traitement combiné (NHG 2018, NICE 2017). Cependant, les preuves actuelles sont insuffisantes pour formuler des recommandations en matière de traitements combinés (NICE 2017).

A la lumière de ses propriétés pharmacologiques (le blocage du récepteur NMDA), la méthadone pourrait théoriquement être utile dans le traitement de la douleur neuropathique. Le guide de pratique KCE 2013 fait état de cette possibilité mais estime que, sur base des preuves disponibles, il n'est pas possible de conclure à la supériorité de la méthadone par rapport à la morphine dans la douleur cancéreuse neuropathique.

Il ne semble pas y avoir de différence entre les préparations opioïdes orales en termes d'efficacité analgésique (KCE 2013, DOH_Ireland 2015). Les guides de pratique ne font pas état de différences d'efficacité entre les opioïdes forts avec un mécanisme d'action différent (c'est-à-dire, l'action à travers les récepteurs mu, delta ou kappa ou des mécanismes non opioïdes). Ils ne décrivent pas plus d'indications spécifiques en fonction du mécanisme d'action. Cependant, des polymorphismes génétiques peuvent entraîner des variations interindividuelles dans la réponse aux opioïdes.



4.1.1.4. Dosage des opioïdes et durée

Il n'existe pas de dosage standardisé des opioïdes pour le traitement de la douleur. Il faut effectuer une titration individuelle. La dose doit être augmentée progressivement jusqu'à la dose efficace la plus faible (WOREL 2017, CDC 2016, KCE 2013).

On suggère de limiter la dose prescrite à moins de 50 mg d'équivalents de morphine par jour (NPC_Canada 2017, WOREL 2017, CDC 2016) et d'éviter une augmentation de la dose à ≥ 90 mg d'équivalents de morphine (WOREL 2017, CDC 2016).

L'effet analgésique des opioïdes faibles (codéine, dihydrocodéine, tramadol) est caractérisé par un effet plafond (KCE 213, DOH_Ireland 2015). À l'opposé, l'effet analgésique des opioïdes forts (morphine, hydromorphone, oxycodone, fentanyl et méthadone) avec des dosages croissants n'est limité (mis à part les effets indésirables) que par l'apparition d'une hyperalgésie (KCE 213). La buprénorphine (un agoniste partiel) peut faire preuve d'un effet plafond en ce sens qu'au-delà d'une certaine dose les effets n'augmentent pas proportionnellement à la dose (KCE 2013).

Il existe des preuves limitées pour recommander des intervalles spécifiques lors de la titration du dosage (CDC 2016). Cependant, la plupart des guides de pratique donnent des instructions concernant différents aspects de la titration des doses.

Le traitement d'entretien par opioïdes doit être pris "à l'heure dite", donc à des intervalles de temps réguliers prédéfinis.

Si des opioïdes sont utilisés, le traitement par opioïdes doit uniquement être poursuivi s'il y a une amélioration cliniquement significative de la douleur et du fonctionnement qui l'emporte sur les risques pour la sécurité du patient.

Voir également la section "Opioïdes chez les patients plus âgés et les patients avec une insuffisance rénale ou hépatique" ([7.1.1.](#)).

4.1.2. Que disent les études ?

4.1.2.1. Douleurs chroniques (non cancéreuses), en général

4.1.2.1.1. Opioïdes à long terme pour les douleurs chroniques (non cancéreuses)

Plusieurs synthèses méthodiques ont été publiées au sujet de l'utilisation à long terme des opioïdes dans les douleurs chroniques (non) cancéreuses.

Chou 2015 (Chou 2015, Chou 2014) et Dowell 2016 ont recherché des RCTs et des études observationnelles au sujet des opioïdes à long terme, administrés pendant au moins trois mois, pour des douleurs chroniques (cancéreuses ou non, d'une durée de plus de trois mois). Pour être incluses dans la synthèse, les études devaient également rapporter les critères de jugement après au moins un an. Les auteurs n'ont retrouvé aucune étude rapportant ces résultats à long terme. De même, ces synthèses méthodiques n'ont pas retrouvé d'études contrôlées par placebo d'une durée d'au moins 6 mois.



Une autre synthèse méthodique de Noble 2010 a recherché des RCTs au sujet de 6 mois de traitement par opioïdes dans les douleurs chroniques non cancéreuses et n'a pas retrouvé de RCT de cette durée comparant les opioïdes au placebo ou à un traitement non opioïde.

(GRADE : preuves insuffisantes)

4.1.2.1.2. Opioïdes à haute dose pour les douleurs chroniques non cancéreuses

Els 2017a a réalisé un aperçu des Cochrane Review concernant les opioïdes à haute dose pour les douleurs chroniques non cancéreuses. Une dose élevée a été définie comme 200 mg d'équivalents de morphine ou plus par jour). Aucune Review n'a satisfait aux critères d'inclusion : la plupart des publications traitaient de doses faibles ou de dose titrée alors que toutes les doses étaient analysées globalement. Aucune information sur les opioïdes à haute dose n'a pu en être extraite.

(GRADE : preuves insuffisantes)

4.1.2.2. Opioïdes versus optimalisation du traitement non opioïde pour les douleurs chroniques (non cancéreuses)

4.1.2.2.1. Opioïdes versus optimalisation de non-opioïdes pour les douleurs chroniques non cancéreuses

Une synthèse méthodique avec méta-analyse par Busse 2017 a recherché toutes les RCTs comparant l'instauration des opioïdes à l'optimalisation d'une médication non opioïde (AINS) dans les douleurs chroniques non cancéreuses. 13 RCTs ont été retrouvées, dont seulement une correspondait aux critères d'inclusion de la revue de littérature pour la conférence de consensus (les autres RCTs avaient soit une durée trop courte, évaluaient des opioïdes indisponibles sur le marché belge, ou encore il s'agissait d'études ouvertes ou non disponibles en anglais). La RCT qui correspondait aux critères du groupe bibliographique a comparé le tramadol ER au célécoxib et au placebo (DeLemos 2011), mais ne mentionnait pas de test statistique pour la comparaison du tramadol versus le célécoxib.

Cette synthèse méthodique a également retrouvé des RCTs comparant les opioïdes à l'instauration d'antidépresseurs tricycliques (N = 3) et à l'instauration d'anticonvulsivants (N = 3). Aucune de ces RCTs ne correspondait aux critères d'inclusion de la revue de littérature pour la conférence de consensus.

4.1.2.2.2. Stratégie de médication par opioïdes versus stratégie de médication non opioïde pour les douleurs lombaires chroniques ou les douleurs chroniques liées à l'ostéo-arthrite du genou ou de la hanche

Opioid medication strategy versus mainly non-opioid medication strategy for chronic back pain or chronic pain from knee or hip osteoarthritis
--

Bibliography: Krebs 2018 SPACE TRIAL

Il s'agissait d'une RCT ouverte, pragmatique, incluant 240 patients dans les cliniques de soins primaires des "Veterans Affairs".



Les patients avec des douleurs lombaires chroniques ou des douleurs liées à l'ostéo-arthrite de la hanche ou du genou modérées à sévères malgré l'administration d'analgésiques ont été randomisés en vue d'une stratégie de médication par paliers, faisant appel à des opioïdes ou des non-opioïdes. Un modèle collaboratif de traitement de la douleur a été utilisé pour les deux groupes de traitement. Le traitement visait à rencontrer des objectifs fonctionnels individuels et était ajusté au cours de l'étude pour atteindre les objectifs individuels.

Dans la stratégie de traitement par opioïdes, le premier palier comportait des opioïdes à libération immédiate (morphine, oxycodone ou hydrocodone/acétaminophène (paracétamol)). Le second palier comportait de la morphine à action prolongée (SA) ou de l'oxycodone SA et le troisième pilier le fentanyl transdermique. La stratégie de traitement non opioïde faisait appel, pour le premier palier, à l'acétaminophène (paracétamol) ou un AINS, le deuxième palier à un médicament oral adjuvant (nortriptyline, amitriptyline, gabapentine) et/ou topique (capsaïcine, lidocaïne) et le troisième palier comportait des médicaments exigeant l'autorisation préalable de la clinique des Veterans Affairs (prégabaline, duloxétine) ainsi que l'opioïde tramadol.

Les patients recevaient comme instruction de n'utiliser que les médicaments de l'étude pour leurs douleurs lombaires, de la hanche ou du genou. Des thérapies non pharmacologiques étaient autorisées en dehors de l'étude.

Contrairement à la plupart des études avec des opioïdes, les patients présentant des troubles psychiatriques comme une dépression sévère ou des symptômes de troubles de stress post-traumatique n'étaient pas exclus.

Avant l'attribution à un traitement, 21% des patients dans le groupe sous opioïdes avaient exprimé une préférence pour les opioïdes, alors que 37% des sujets du groupe non opioïde préféraient les opioïdes.

L'étude a duré 12 mois.

À la fin de la période de 12 mois, 20,2% (24 patients) sous traitement par opioïde n'utilisaient plus aucun opioïde et 10,9% (12 patients) du groupe sous traitement non opioïde prenaient un opioïde (tramadol).

À la fin de la période de 12 mois, la majorité des patients recevant des opioïdes prenaient une dose de <50 mg d'équivalent de morphine par jour.

Le critère de jugement primaire de cette étude était le fonctionnement lié à la douleur.

Pour calculer la différence en scores de symptômes entre les stratégies de traitement, cette étude a fait appel à un modèle statistique utilisant tous les points temporels disponibles, ce qui doit être pris en compte lors de l'interprétation des résultats.

Cette étude est d'un concept assez unique au sein de l'ensemble des preuves disponibles: il vise à être applicable au maximum aux soins de première ligne en utilisant un modèle collaboratif de soins de la douleur et une approche pragmatique avec une stratégie de traitement flexible, des cibles de traitement individuelles et l'autorisation de traitements non pharmacologiques (bien que les traitements non pharmacologiques ne soient pas gérés par l'étude).

Le fait que les patients et les soignants n'étaient pas mis en aveugle vis-à-vis du traitement peut provoquer un certain biais, en particulier parce que les critères de jugement sont le plus souvent de nature subjective (résultats rapportés par le patient).



Par contre, cette étude tente de simuler dans la mesure du possible la pratique clinique et nous apporte des informations précieuses qu'il serait difficile d'obtenir autrement.

Compte tenu du fait qu'un nombre plus élevé de patients dans le groupe non opioïde avait une préférence pour les opioïdes que dans le groupe sous opioïdes, les résultats risquent d'être biaisés en faveur des opioïdes.

Le fait que le tramadol pouvait être utilisé dans le troisième palier du groupe non opioïde est malheureux dans la recherche d'une comparaison entre opioïdes et non-opioïdes. Nous pouvons cependant apprendre bien des choses en comparant l'instauration rapide d'opioïdes et une approche par paliers dans laquelle les opioïdes ne sont utilisés que si tous les autres traitements s'avèrent insuffisants.

Il s'agissait d'une population de patients assez sélectionnée, recrutant des vétérans américains (surtout masculins). L'extrapolation de ces résultats à l'ensemble de la population doit se faire avec prudence.

Chez des patients avec des douleurs lombaires chroniques ou des douleurs chroniques liées à l'ostéo-arthrite de la hanche ou du genou, un meilleur score d'intensité de la douleur (Brief Pain Inventory, BPI) de façon statistiquement significative est obtenu avec un traitement non opioïde par rapport à une stratégie de traitement faisant appel aux opioïdes, appliquée pendant 12 mois. La différence est cependant faible et sa signification clinique n'est pas claire.

La différence en nombre de patients faisant état d'une amélioration $\geq 30\%$ (Brief Pain Inventory, BPI) à 12 mois est à la limite de la signification statistique, en faveur du traitement non opioïde.

Aucune différence n'était cependant observée pour le nombre de patients mentionnant une réponse globale à la douleur modérément ou beaucoup meilleure à 12 mois.

(GRADE B)

Chez des patients avec des douleurs lombaires chroniques ou des douleurs liées à l'ostéo-arthrite de la hanche ou du genou, il n'y a pas de différence significative en amélioration du fonctionnement physique lié à la douleur (Brief Pain Inventory – BPI) entre l'application d'une stratégie de traitement par opioïdes ou par non-opioïdes pendant 12 mois.

Il n'y a pas plus de différence statistiquement significative entre les deux stratégies de traitement si l'on considère le nombre de patients faisant état d'une amélioration $\geq 30\%$ à 12 mois.

(GRADE B)

Il y avait dans cette population un nombre plus élevé de symptômes liés aux médicaments avec la stratégie de traitement par opioïdes par comparaison à la stratégie non opioïde. *(GRADE B)*

Les effets indésirables fréquents n'ont pas été rapportés séparément.

Les arrêts dus à des événements indésirables semblaient également se produire plus fréquemment dans le groupe sous stratégie de traitement par opioïdes (7,5% contre 0%) mais aucun test statistique n'a été effectué.

(GRADE : Non applicable)

Aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée dans une gamme de mesures visant à éviter le mésusage potentiel. Cependant, les nombres étaient très faibles, et cette étude n'avait pas une puissance suffisante pour détecter une différence de ces critères de jugement.

(GRADE C)



4.1.2.3. Opioïdes versus placebo pour les douleurs chroniques (non cancéreuses)

4.1.2.3.1. Opioïdes versus placebo pour les douleurs chroniques non cancéreuses chez des patients sous traitement optimisé non opioïde mais avec des douleurs persistantes

Opioïdes versus placebo for chronic non-cancer pain
--

Bibliography: Busse 2017

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse de Busse 2017 a trouvé et inclus 36 RCTs sur la douleur chronique non cancéreuse. Tout type de douleur pouvait être inclus. La plupart des RCTs incluaient des patients avec une ostéo-arthrite ou des douleurs lombaires, certaines incluaient des patients avec une douleur neuropathique. Quelques-unes incluaient des syndromes douloureux particuliers comme la fibromyalgie ou la douleur due à la maladie de Parkinson. La plupart des RCTs évaluaient un opioïde qui est également disponible sur le marché belge.

Cette synthèse méthodique visait à examiner l'effet des opioïdes chez des patients avec des douleurs chroniques non cancéreuses, dont le traitement est optimisé à l'aide de non-opioïdes (mais qui ont toujours des douleurs problématiques) et de les comparer à la poursuite du traitement établi sans opioïdes. Des études avec des patients présentant un trouble actuel ou antérieur lié à l'utilisation de substances ou des troubles psychiatriques sévères actuels ont été exclus.

On peut cependant se demander si les patients dans les essais inclus dans ces études ont bel et bien reçu un traitement optimisé avant leur recrutement. Les critères d'inclusion de ces études décrivent ces patients généralement comme ayant des douleurs persistantes malgré leur traitement analgésique actuel. Or, leur traitement en cours varie au sein des études, mais aussi entre elles. Il est généralement décrit en termes d'analgésiques utilisés (par exemple soulagement insuffisant de la douleur malgré un traitement par AINS). Ils ne mentionnent que rarement un traitement non pharmacologique quelconque, ou l'emploi de co-analgésiques (comme les antidépresseurs ou les anticonvulsivants). Certaines études excluent explicitement les patients recevant des médicaments pouvant être utilisés comme co-analgésiques.

En outre, dans de nombreuses études, les médicaments analgésiques précédents sont interrompus (lavés) avant l'entrée dans l'étude. Il en résulte que l'étude n'examine pas l'effet des opioïdes ajoutés au traitement analgésique actuel, par comparaison à la poursuite du traitement analgésique actuel seul.

Les taux d'abandon étaient très élevés dans toutes les études.

Pour le critère de jugement de "douleur", 27 RCTs ont été incluses, avec une durée de 3 à 6 mois. Chez des patients avec un contrôle inadéquat de la douleur avec leur traitement actuel (optimisé ?) l'instauration des opioïdes entraîne un score de douleur plus faible sur une EVA (échelle visuelle analogique), par rapport au placebo. (GRADE C)

Chez des patients avec un contrôle inadéquat de la douleur avec leur traitement actuel (optimisé ?), l'instauration des opioïdes augmente la probabilité d'observer une amélioration de 1 cm ou plus du score sur une EVA, par rapport au placebo. (GRADE C)



33 RCTs, d'une durée d'un à six mois, ont été incluses pour le critère de jugement "fonctionnement". Plus d'un tiers de ces RCTs avaient une durée de moins de 12 semaines.

Chez des patients avec un contrôle inadéquat de la douleur avec leur traitement analgésique actuel (optimisé ?), l'instauration des opioïdes entraînait un meilleur score résumé du composant physique du SF-36 que l'instauration d'un placebo. La différence moyenne avec le placebo est inférieure à la différence minimalement importante de 5 points. (GRADE C)

Chez des patients avec un contrôle inadéquat de la douleur avec leur traitement analgésique actuel (optimisé ?), l'instauration des opioïdes augmentait la probabilité de voir une amélioration de 5 points ou plus du score résumé du composant physique du SF-36, par rapport au placebo. (GRADE C)

36 RCTs ont été incluses pour le critère de jugement "effets indésirables gastro-intestinaux". Plus d'un tiers d'entre elles étaient inférieures à 12 semaines.

Chez des patients avec un contrôle inadéquat de la douleur avec leur traitement actuel (optimisé ?), l'instauration des opioïdes entraînera un risque accru d'effets indésirables gastro-intestinaux par rapport au placebo. (GRADE C)

4.1.2.3.2. Opioïdes versus placebo pour les douleurs chroniques non cancéreuses : qualité de vie

Opioïdes versus placebo for chronic non-cancer pain
--

Bibliography: Thornton 2017

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse par Thornton 2017 tente d'évaluer l'effet des opioïdes utilisés dans les douleurs chroniques non cancéreuses sur la qualité de vie, telle qu'elle est définie par 2 sous-paramètres du questionnaire de santé SF-36 (Short Form (36) Health Survey). Les auteurs ont recherché toutes les RCTs qui rapportaient les scores résumés du composant physique et du composant mental du questionnaire SF-36.

Pour les opioïdes comparés au placebo, les auteurs n'ont trouvé que des études avec l'oxycodone, le tapentadol et le tramadol + paracétamol dans l'ostéo-arthrite chronique ou la lombalgie chronique. La population comportait des patients avec des douleurs chroniques liées à la lombalgie ou à l'ostéo-arthrite. La durée des études se situait entre 12 et 15 semaines.

Les auteurs ont choisi de rapporter les résultats du questionnaire SF-36 comme une taille de l'effet selon Hedge's g, qui est difficile à interpréter dans un contexte clinique.

L'interprétation du groupe bibliographique des résultats est sérieusement limitée par les taux élevés d'abandon, le traitement des valeurs manquantes, et le fait que seuls 3 opioïdes différents ont pu être inclus dans la méta-analyse. L'emploi antérieur d'analgésiques varie dans les études et entre elles. Toutes les études ont exigé un lavage des analgésiques antérieurs.

Dans les douleurs chroniques non cancéreuses, l'emploi d'opioïdes entraîne un meilleur score résumé du composant physique du questionnaire SF-36 par rapport au placebo. La taille de l'effet est considérée comme faible. (GRADE C (qualité de preuve TRÈS FAIBLE))

Dans les douleurs chroniques non cancéreuses, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les opioïdes et le placebo dans le score résumé du composant mental du questionnaire SF-36. (GRADE C (qualité de preuve Très FAIBLE))



4.1.2.4. Opioïdes versus placebo pour des douleurs musculo-squelettiques spécifiques

4.1.2.4.1. Opioïdes versus placebo pour les douleurs chroniques liées à l'ostéo-arthrite

Non-tramadol opioids versus placebo for chronic pain in knee or hip osteoarthritis

Bibliography: Cochrane da Costa Bruno 2014
--

Cette synthèse méthodique Cochrane avec méta-analyse a inclus toutes les RCTs qui comparent les opioïdes et le placebo dans les douleurs chroniques liées à l'ostéo-arthrite de la hanche ou du genou. Les études avec le tramadol ont été exclues parce que ces études sont discutées dans une autre Cochrane Review (Cepeda 2006).

Les études variaient en durée, près de la moitié des études incluses durant moins de 12 semaines. Dans toutes les études, les patients étaient éligibles si leur douleur était insuffisamment soulagée par leur traitement analgésique actuel. Ce traitement actuel variait d'une étude à l'autre (paracétamol, AINS, opioïdes faibles, opioïdes forts, non spécifié). Il y avait également des différences entre les études au sujet de l'autorisation d'utiliser d'autres analgésiques que la médication étudiée.

La confiance du groupe bibliographique dans l'estimation de l'effet du traitement est limitée par le grand nombre d'abandons, les critères de jugement fonctionnels nettement sous-rapportés, et la courte durée du traitement dans bon nombre d'essais.

Chez des patients avec des douleurs chroniques liées à l'ostéo-arthrite du genou ou de la hanche, l'emploi d'opioïdes (autres que le tramadol) entraîne un score de douleur plus faible par rapport au placebo. La différence est faible et de signification clinique douteuse. La différence est même plus faible dans des essais avec une durée de plus d'un mois.

(GRADE C (qualité de preuve TRÈS FAIBLE (FAIBLE en considérant des durées de > 4 semaines)))

Chez des patients avec des douleurs chroniques liées à l'ostéo-arthrite du genou ou de la hanche, l'emploi d'opioïdes (autres que le tramadol) entraîne un meilleur score fonctionnel par rapport au placebo. La différence est faible et de signification clinique douteuse.

(GRADE C (qualité de preuve TRÈS FAIBLE (FAIBLE en considérant des durées de > 4 semaines)))

Chez des patients avec des douleurs chroniques liées à l'ostéo-arthrite du genou ou de la hanche, l'emploi d'opioïdes (autres que le tramadol) entraîne un taux d'abandon supérieur en raison d'effets indésirables par rapport au placebo. *(GRADE C)*

4.1.2.4.2. Opioïdes versus placebo pour la lombalgie chronique

Le groupe bibliographique a retrouvé plusieurs synthèses méthodiques et méta-analyses au sujet des opioïdes dans la lombalgie chronique (Abdel Shaheed 2016, Chaparro 2013, Chou 2016, Chou 2017). Les détails sont repris dans les appendices du document complet de la conférence de consensus ([en anglais](#)).



4.1.2.4.2.1. Opioïdes versus placebo pour la lombalgie chronique

Opioids versus placebo for chronic low back pain

Bibliography: Abdel Shaheed 2016

Abdel Shaheed 2016 a effectué une synthèse méthodique avec méta-analyse au sujet des opioïdes dans la lombalgie chronique. Il a effectué des analyses séparées pour les études d'une durée de ≥ 12 semaines. L'auteur a également fait des analyses selon le concept de l'étude (enrôlement enrichi versus enrôlement normal). Les détails sont repris dans les appendices du document complet de la conférence de consensus ([en anglais](#)).

Le groupe bibliographique rapporte ici les résultats de la méta-analyse de toutes les études de 12 semaines ou plus.

Les opioïdes qui ont pu être inclus dans la méta-analyse sont le tapentadol, l'oxycodone, l'hydromorphone, la buprénorphine et le tramadol.

L'interprétation du groupe bibliographique des résultats est limitée suite au taux d'abandon considérable dans la plupart des études incluses, l'utilisation de différentes échelles de mesure de l'invalidité, et des différentes façons de tenir compte des médications analgésiques précédentes (opioïdes ou non) à travers les différentes études.

Les opioïdes génèrent une réduction plus importante de la douleur que le placebo chez des patients avec une lombalgie chronique. (*GRADE C*)

L'emploi d'opioïdes n'entraîne pas de modification statistiquement significative de l'invalidité chez des patients avec une lombalgie chronique. (*GRADE C (qualité de preuve TRÈS FAIBLE)*)

4.1.2.4.2.2. Opioïdes forts versus placebo pour la lombalgie chronique

Strong opioids versus placebo for chronic low back pain
--

Bibliography: Chaparro 2013

Chaparro 2013 a également effectué une synthèse méthodique Cochrane avec méta-analyse au sujet de l'utilisation des opioïdes dans la lombalgie chronique. L'auteur a réalisé une analyse séparée pour les opioïdes forts versus le placebo. Les RCTs avec une durée d'étude plus courte ont également été incluses. Cet auteur est parvenu à inclure plus d'études dans son analyse de l'invalidité qu'Abdel Shaheed 2016, mais certaines études ne correspondaient pas à nos critères d'inclusion.

L'interprétation du groupe bibliographique des résultats est surtout limitée par le taux d'abandon important dans la plupart des études incluses, la courte durée de certaines d'entre elles et les différentes façons de tenir compte des médications analgésiques (non opioïdes) à travers les différentes études.

Chez des patients avec une lombalgie chronique, les opioïdes forts entraînent une réduction plus importante de la douleur que le placebo. L'effet est faible. (*GRADE C*)

Chez des patients avec une lombalgie chronique, les opioïdes forts entraînent moins d'invalidité que le placebo. L'effet est très faible. (*GRADE C*)

Chez des patients avec une lombalgie chronique, l'emploi des opioïdes forts entraîne plus de nausées que le placebo. (*GRADE C*)

Chez des patients avec une lombalgie chronique, l'emploi des opioïdes forts entraîne plus de constipation que le placebo. (*GRADE C*)



Chez des patients avec une lombalgie chronique, l'emploi des opioïdes forts entraîne plus de somnolence que le placebo. (GRADE C)

4.1.2.5. Opiïdes individuels versus placebo pour les douleurs chroniques musculo-squelettiques

4.1.2.5.1. Tramadol avec ou sans paracétamol versus placebo pour les douleurs chroniques liées à l'ostéo-arthrite

Tramadol or tramadol/paracetamol versus placebo in chronic osteoarthritis pain
Bibliography: Cochrane Cepeda 2006, Gana 2006, DeLemos 2011, Burch 2007

- Une synthèse méthodique Cochrane, publiée en 2006, par Cepeda 2006, a recherché toutes les RCTs comparant le tramadol avec ou sans paracétamol au placebo, chez des patients avec des douleurs chroniques liées à l'ostéo-arthrite du genou ou de la hanche.

La durée des études incluses variait de 10 jours à 91 jours.

Les résultats pour le tramadol seul et pour le tramadol + paracétamol ont été analysés ensemble.

Des sous-analyses pour des études de plus longue durée ont été effectuées pour les critères de jugement de la douleur. Chaque fois que c'est possible, nous ne rapportons que les résultats d'études de longue durée.

Le groupe bibliographique a retrouvé 3 RCTs supplémentaires publiées après la date de recherche de cette Cochrane Review, chez des patients avec des douleurs chroniques liées à l'ostéo-arthrite. (Voir l'appendice du document complet de la conférence de consensus ([en anglais](#)) sous Busse 2017).

- Gana 2006 était une RCT en double aveugle à 5 groupes, d'une durée de 12 semaines incluant 1.020 adultes avec des douleurs chroniques liées à l'ostéo-arthrite de la hanche ou du genou. Les patients ont été randomisés entre une dose quotidienne de tramadol ER 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg ou placebo. 558 des patients randomisés ont terminé le traitement de 12 semaines.

Des tests statistiques ont été effectués pour les trois critères de jugement d'efficacité co-primaires (sous-échelle de la douleur WOMAC, sous-échelle WOMAC du fonctionnement physique et l'évaluation globale de l'activité de la maladie par le patient), d'abord pour l'effet global du traitement (comparant les 5 groupes de traitement). Ils ont montré des différences statistiquement significatives entre les 5 groupes de traitement pour la douleur et pour le fonctionnement physique. Ce test ne nous dit pas quels groupes diffèrent. Pour cela, des comparaisons par paires sont nécessaires. Des comparaisons par paires des différentes doses de tramadol versus placebo ont également montré des différences statistiquement significatives pour chaque dose, sur les deux critères de jugement. Aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée lors des tests de l'effet global du traitement sur l'évaluation globale de l'activité de la maladie.

- DeLemos 2011 était une RCT en double aveugle à 5 groupes, d'une durée de 12 semaines, incluant 1.011 adultes avec des douleurs chroniques liées à l'ostéo-arthrite de la hanche ou du genou. Les patients ont été randomisés entre des doses quotidiennes de tramadol ER 100 mg, 200 mg, 300 mg, célécoxib 200 mg ou placebo. 555 participants ont terminé le traitement de 12 semaines.

Des tests statistiques ont été effectués pour les trois critères de jugement d'efficacité co-primaires (sous-échelle de la douleur WOMAC, sous-échelle WOMAC du fonctionnement physique et l'évaluation globale de l'activité de la maladie par le patient), pour l'effet global du traitement. Ils ont montré des différences statistiquement significatives entre les 5 groupes de traitement sur les trois



critères de jugement. Ces tests ne nous disent pas quels groupes diffèrent. Pour cela, des comparaisons par paires sont nécessaires. Cependant, les comparaisons par paires entre les différentes doses de tramadol et le placebo n'étaient pas statistiquement significatives pour la sous-échelle de la douleur WOMAC et la sous-échelle WOMAC du fonctionnement physique. On a seulement constaté une différence statistiquement significative pour le tramadol 300 mg contre le placebo dans l'échelle d'évaluation globale de l'activité de la maladie par le patient. Il est possible que le groupe sous traitement par le célécoxib ait influencé la signification statistique globale des résultats sur ces 3 critères de jugement d'efficacité.

- Burch 2007 était une RCT en double aveugle à enrôlement enrichi. Parmi les 1.028 patients avec une ostéo-arthrite du genou qui sont entrés dans la phase initiale ouverte avec le tramadol, 646 (62,8%) ont ensuite été randomisés entre une dose quotidienne de tramadol à libération contrôlée ou le placebo. Le tramadol était titré à 200 mg ou 300 mg selon la réponse de la douleur et la tolérance. 76% des patients randomisés ont terminé les 12 semaines de l'étude.

Une échelle de douleur différente a été utilisée dans cette étude (PI-NRS).

La confiance du groupe bibliographique dans l'estimation des résultats est limitée du fait que les études faisant appel au tramadol et au tramadol + paracétamol ont été analysées ensemble dans Cochrane Cepeda 2006, de même que les différentes doses de tramadol (tant IR que ER). En outre, le taux d'abandon était important dans de nombreuses études (26% dans une vaste étude sur le tramadol + paracétamol, autour de 50% dans 3 autres études de 12 semaines, jusque 74% dans une autre étude de 12 semaines). Le processus de randomisation et le secret de l'attribution sont également rapportés de façon incohérente.

Dans une synthèse méthodique portant sur des patients avec des douleurs chroniques liées à l'ostéo-arthrite de la hanche ou du genou, l'utilisation de tramadol avec ou sans paracétamol pendant environ 12 semaines entraîne un score de douleur plus faible par rapport à l'administration de placebo. Dans 3 RCTs ultérieures, 2 études ont trouvé une différence statistiquement significative par rapport au placebo pour différentes doses de tramadol, contrairement à la troisième.

La différence est faible et la pertinence clinique est incertaine.

(GRADE C (qualité de preuve TRÈS FAIBLE))

Dans une synthèse méthodique portant sur des patients avec des douleurs chroniques liées à l'ostéo-arthrite de la hanche ou du genou, l'utilisation de tramadol avec ou sans paracétamol pendant environ 12 semaines entraîne un nombre plus élevé de patients obtenant une amélioration modérée ($\geq 50\%$) des scores de douleur par rapport à l'utilisation de placebo. *(GRADE C (qualité de preuve TRÈS FAIBLE))*

Dans une synthèse méthodique portant sur des patients avec des douleurs chroniques liées à l'ostéo-arthrite de la hanche ou du genou, l'utilisation de tramadol avec ou sans paracétamol entraîne un score WOMAC (douleur, ankylose et fonctionnement physique) plus faible (= plus favorable) par rapport à l'utilisation de placebo.

La différence est faible. Sa pertinence clinique est douteuse.

Dans 2 RCTs ultérieures, la sous-échelle WOMAC de la douleur pour différentes doses de tramadol était significativement différente par rapport au placebo dans une RCT, mais pas dans l'autre.

(GRADE C)

Dans une synthèse méthodique portant sur des patients avec des douleurs chroniques liées à l'ostéo-arthrite de la hanche ou du genou, l'utilisation de tramadol avec ou sans paracétamol entraîne des taux d'abandon supérieurs en raison d'effets indésirables par rapport au placebo.

Trois RCTs ultérieures ont également trouvé des taux d'abandon supérieurs en raison d'effets indésirables avec quelques indices d'un effet de réponse à la dose (dans une étude, les taux d'abandon



avec 200 ou 300 mg de tramadol ER n'étaient que de 10%, mais l'étude avait un concept d'enrôlement enrichi. (GRADE C)

Constipation, nausées, vomissements et somnolence étaient plus fréquents avec le tramadol comparé au placebo dans 2 RCTs (Gana 2006, DeLemos 2011), avec des indices d'un effet de réponse à la dose. Voir pour plus de détails l'appendice du document complet de la conférence de consensus ([en anglais](#)) sous les résultats de Busse 2016 (opioïdes versus placebo).

4.1.2.5.2. Tramadol avec ou sans paracétamol versus placebo pour la lombalgie chronique

Tramadol or tramadol + paracetamol for chronic low back pain

Bibliography: Cochrane Chaparro 2013

Cette synthèse méthodique Cochrane a inclus toutes les RCTs qui ont comparé le tramadol ou le tramadol + paracétamol au placebo chez des patients avec une lombalgie chronique, et dont la douleur était insuffisamment soulagée par leur traitement actuel. 5 études ont été incluses, dont deux n'avaient qu'une durée de 4 semaines, les trois autres de 12 semaines. 2 études avaient un concept d'enrôlement enrichi. La dose quotidienne moyenne de tramadol variait de 150 à 300 mg.

La confiance du groupe bibliographique dans l'estimation de l'effet du traitement est limitée par le taux important d'abandons dans les études incluses, les incertitudes au sujet du secret de l'attribution et de la mise en aveugle des évaluateurs, la sommation des études avec le tramadol et le tramadol + paracétamol ainsi que le fait que 2 études incluses n'ont duré que 4 semaines.

Chez des patients avec une lombalgie chronique, l'emploi du tramadol ou du tramadol + paracétamol entraîne un score plus faible d'intensité de la douleur par comparaison au placebo. (GRADE C)

Chez des patients avec une lombalgie chronique, l'emploi du tramadol ou du tramadol + paracétamol entraîne un score plus faible d'invalidité par rapport au placebo. La différence est faible. (GRADE C)

Chez des patients avec une lombalgie chronique, l'emploi du tramadol ou du tramadol + paracétamol entraîne des taux plus élevés de nausées par rapport au placebo. (GRADE C)

Chez des patients avec une lombalgie chronique, l'emploi du tramadol ou du tramadol + paracétamol entraîne un taux accru de constipation par rapport au placebo. (GRADE C)

Chez des patients avec une lombalgie chronique, l'emploi du tramadol ou du tramadol + paracétamol entraîne une différence statistiquement significative en somnolence par rapport au placebo. (GRADE C)

4.1.2.5.3. Buprénorphine transdermique versus placebo pour les douleurs chroniques liées à l'ostéo-arthrite de la hanche ou du genou

Transdermal buprenorphine versus placebo for chronic pain in knee or hip osteoarthritis
--

Bibliography: Cochrane da Costa Bruno 2014
--

Cette synthèse méthodique Cochrane avec méta-analyse inclut toutes les RCTs qui comparent les opioïdes au placebo dans les douleurs chroniques liées à l'ostéo-arthrite du genou ou de la hanche. Le



groupe bibliographique présente ici les résultats de la comparaison de la buprénorphine transdermique contre placebo.

Les études variaient en durée, une des 4 incluses était plus courte que 12 semaines. Une des études incluses n'était pas publiée, une avait une phase d'extension ouverte.

Dans toutes les études, les patients étaient éligibles si leur douleur était insuffisamment soulagée par leur traitement analgésique actuel. Ce traitement actuel variait d'une étude à l'autre (AINS dans 2 études, opioïde dans une, mixte dans une).

Chez des patients avec des douleurs chroniques liées à l'ostéo-arthrite de la hanche ou du genou, l'utilisation de la buprénorphine transdermique entraîne un score de douleur plus faible par rapport au placebo. La différence est faible et sa signification clinique est douteuse. (*GRADE C*)

Chez des patients avec des douleurs chroniques liées à l'ostéo-arthrite de la hanche ou du genou, l'utilisation de la buprénorphine transdermique entraîne un score fonctionnel meilleur par rapport au placebo. L'intervalle de confiance est trop large pour évaluer de façon fiable la pertinence clinique de ce résultat. (*GRADE C*)

Chez des patients avec des douleurs chroniques liées à l'ostéo-arthrite de la hanche ou du genou, l'utilisation de la buprénorphine transdermique entraîne un taux d'abandon supérieur en raison d'effets indésirables par rapport au placebo. (*GRADE C*)

4.1.2.5.4. Buprénorphine versus placebo pour la lombalgie chronique

Transdermal buprenorphine versus placebo for chronic low back pain
Bibliography: Steiner 2011

Cette RCT en double aveugle de 12 semaines a comparé au placebo la buprénorphine dans un système transdermique de 7 jours libérant 10 µg/heure ou 20 µg/heure chez des patients avec une lombalgie chronique et dont la douleur était insuffisamment soulagée par leur traitement précédent (non opioïde). Il s'agissait d'un concept d'enrôlement enrichi. Dans une phase initiale ouverte, 1.024 patients ont été traités par la buprénorphine pendant 27 jours. Les patients qui toléraient le traitement et qui répondaient à la buprénorphine (54%) ont alors été randomisés entre la buprénorphine et le placebo.

Parmi les 541 patients randomisés, 66% ont terminé le traitement de 12 semaines par la buprénorphine et 70% ont terminé le traitement par placebo.

La confiance du groupe bibliographique dans l'estimation des résultats est limitée par le concept d'enrichissement et par le taux d'abandon toujours élevé au cours de la phase randomisée. Le secret de l'attribution, le processus de randomisation et la mise en aveugle des évaluateurs ne sont pas spécifiés.

Les critères de jugement fonctionnels ont été seulement mesurés comme critères de jugement exploratoires, et non testés du point de vue statistique.

Cette étude avait deux critères de jugement secondaires principaux : les troubles du sommeil et le nombre d'analgésiques non opioïdes utilisés. Plus d'informations se trouvent dans l'appendice du document complet de la revue de la littérature pour la conférence de consensus ([en anglais](#)).

Chez des patients avec une lombalgie chronique, l'emploi d'un dispositif transdermique de 7 jours, libérant 10 µg ou 20 µg de buprénorphine, entraîne un score de douleur moyen plus faible par rapport au placebo. La différence est faible. La pertinence clinique de cet effet est incertaine. (*GRADE C*)



Chez des patients avec une lombalgie chronique, l'emploi d'un dispositif transdermique de 7 jours libérant 10 µg ou 20 µg de buprénorphine entraîne un nombre plus élevé de patients présentant une amélioration ≥30% des scores de douleur. (GRADE C)

Les effets indésirables ont été enregistrés et rapportés, mais pas testés du point de vue statistique. (GRADE : Non applicable)

4.1.2.5.5. Méthadone versus placebo pour la douleur chronique non cancéreuse

Une synthèse méthodique Cochrane par Haroutounian 2012 a recherché toutes les études avec la méthadone pour les douleurs chroniques non cancéreuses chez les adultes. Aucune des études retrouvées ne correspondaient aux critères d'inclusion de la revue de la littérature. Voir également le chapitre sur la douleur neuropathique.

4.1.2.5.6. Hydromorphone versus placebo pour la douleur chronique

Une synthèse méthodique Cochrane par Quigley 2013a au sujet de l'hydromorphone pour les douleurs aiguës et chroniques a été retirée, à défaut de mise à jour. La dernière recherche datait de 2006. Elle n'a retrouvé que des études concernant les douleurs chroniques cancéreuses. Voir d'autres chapitres pour des informations sur l'hydromorphone dans la douleur neuropathique ou cancéreuse.

Le groupe bibliographique a retrouvé 3 RCTs dans d'autres synthèses méthodiques.

2 RCTs ont étudié l'hydromorphone dans les douleurs chroniques liées à l'ostéo-arthrite de la hanche ou du genou. Elles sont décrites ci-dessous.

La troisième RCT, par Hale 2010, était une RCT en double aveugle de 12 semaines avec enrôlement enrichi, comparant l'hydromorphone au placebo chez des patients avec des lombalgies chroniques modérées à sévères qui prenaient quotidiennement des opioïdes (tolérants aux opioïdes ; ≥60 mg/jour d'équivalent de morphine). En tant que telle, cette étude ne correspond pas aux critères d'inclusion de la revue de la littérature. Des détails au sujet de cette étude se trouvent dans l'appendice du document complet de la conférence de consensus ([en anglais](#)), dans les synthèses méthodiques de Busse 2017 et Abdel Shaheed 2016.

4.1.2.5.6.1. Hydromorphone versus placebo pour les douleurs chroniques liées à l'ostéo-arthrite de la hanche ou du genou

Hydromorphone versus placebo for chronic pain in osteoarthritis of the hip or knee
Bibliography: Vojtassak 2011, Rauck 2013

Vojtassak 2011 était une RCT en double aveugle de 16 semaines, comparant l'hydromorphone OROS une fois par jour au placebo (4 mg, titrés jusque 32 mg au maximum) chez 288 patients avec des douleurs chroniques liées à l'ostéo-arthrite de la hanche ou du genou, dont la douleur était insuffisamment soulagée par leur traitement analgésique actuel (paracétamol ou AINS). Des arrêts précoces se sont produits chez 39,6% des patients dans le groupe traité par l'hydromorphone et chez 23,6% des patients traités par placebo.

Rauck 2013 était une RCT en double aveugle de 16 semaines comparant l'hydromorphone OROS 8 mg ou 16 mg au placebo chez 990 patients avec des douleurs chroniques liées à l'ostéo-arthrite de la hanche ou du genou, et dont la douleur était insuffisamment soulagée par leur traitement analgésique



actuel (opioïde ou non opioïde). Des arrêts précoces se sont produits chez 50,8% des patients dans le groupe traité par l'hydromorphone 8 mg, chez 61,2% des patients prenant l'hydromorphone 16 mg et chez 43,7% des patients traités par placebo.

Chez des patients avec des douleurs chroniques liées à l'ostéo-arthrite de la hanche ou du genou, et inadéquatement contrôlées par le traitement analgésique (opioïde ou non opioïde), le recours à l'hydromorphone n'entraîne pas de changement statistiquement significatif du score de douleur par rapport au placebo. (Une différence statistiquement significative est observée en considérant des méthodes d'imputation moins conservatrices pour les valeurs manquantes). (GRADE C)

Chez des patients avec des douleurs chroniques liées à l'ostéo-arthrite de la hanche ou du genou, et inadéquatement contrôlées par le traitement analgésique (opioïde ou non opioïde), le recours à l'hydromorphone n'entraîne pas de changement statistiquement significatif en fonctionnement physique par rapport au placebo. Une différence statistiquement significative est observée avec l'hydromorphone à 16 mg en considérant des méthodes d'imputation moins conservatrices pour les valeurs manquantes. (GRADE C)

Chez des patients avec des douleurs chroniques liées à l'ostéo-arthrite de la hanche ou du genou, et inadéquatement contrôlées par le traitement analgésique (opioïde ou non opioïde), le recours à l'hydromorphone entraîne des taux d'abandon supérieurs en raison d'effets indésirables par rapport au placebo. (GRADE C)

4.1.2.5.7. Oxycodone versus placebo pour les douleurs chroniques liées à l'ostéo-arthrite

Oxycodone versus placebo for chronic pain in knee or hip osteoarthritis
Bibliography: Cochrane da Costa Bruno 2014

Cette synthèse méthodique Cochrane avec méta-analyse inclut toutes les RCTs qui comparent les opioïdes au placebo dans les douleurs chroniques liées à l'ostéo-arthrite du genou ou de la hanche. Le groupe bibliographique présente ici les résultats de la comparaison de l'oxycodone versus placebo.

Les études variaient en durée, la moitié des études incluses étaient de moins de 12 semaines.

Dans toutes les études, les patients étaient éligibles si leur douleur était insuffisamment soulagée par leur traitement analgésique précédent. Ce traitement précédent variait au sein des études et entre elles (non opioïde, opioïde, non spécifié). L'usage précédent d'opioïdes était autorisé dans toutes les études.

La confiance du groupe bibliographique dans l'estimation des résultats est limitée par divers facteurs : le nombre important d'abandons dans les études incluses, la courte durée d'environ la moitié des études, la variabilité des traitements analgésiques utilisés précédemment, le manque de mention des critères de jugement fonctionnels dans la plupart des études.

Voir l'appendice du document complet de la conférence de consensus ([en anglais](#)) pour les résultats des études individuelles d'une durée adéquate sous Busse 2017 et Da Costa Bruno 2014.

Chez des patients avec des douleurs chroniques liées à l'ostéo-arthrite du genou ou de la hanche, l'utilisation de l'oxycodone entraîne un score de douleur plus faible par rapport au placebo. La pertinence clinique de ce résultat n'est pas claire. (GRADE C (qualité de preuve TRÈS FAIBLE))

Chez des patients avec des douleurs chroniques liées à l'ostéo-arthrite du genou ou de la hanche, l'utilisation de l'oxycodone entraîne un meilleur score de fonctionnement par rapport au placebo. La pertinence clinique de ce résultat n'est pas claire. (GRADE C (qualité de preuve TRÈS FAIBLE))



Chez des patients avec des douleurs chroniques liées à l'ostéo-arthrite du genou ou de la hanche, l'utilisation de l'oxycodone entraîne un taux d'abandon supérieur en raison d'effets indésirables par rapport au placebo. (GRADE C (qualité de preuve TRÈS FAIBLE))

4.1.2.5.8. Oxycodone versus placebo pour la lombalgie chronique

Oxycodone versus placebo for chronic low back pain
Bibliography: Webster 2006, Buynak 2010, Vondrackova 2008

3 RCTs avec l'oxycodone dans la lombalgie chronique ont été incluses dans les synthèses méthodiques rapportées dans ce document.

La première, une RCT de 12 semaines par Webster 2006, a inclus 719 patients avec une lombalgie chronique malgré l'emploi quotidien d'analgésiques. Les patients ont été randomisés pour l'oxycodone 4 x par jour (jusque 80 mg par jour) ou l'oxycodone + naltrexone (non disponible sur le marché belge) ou le placebo. Près de la moitié des patients avaient pris des opioïdes au cours du mois précédent. 5% prenaient de fortes doses d'opioïdes.

L'arrêt du médicament étudié était fréquent (>50%).

La seconde RCT par Buynak 2010 d'une durée de 15 semaines, a inclus 918 patients avec une lombalgie chronique, qui n'étaient pas satisfaits de leur traitement analgésique actuel. Les patients ont été randomisés entre l'oxycodone 20 à 50 mg deux fois par jour ou le tapentadol (non rapporté ici) ou le placebo.

La moitié des patients inclus avaient utilisé des opioïdes précédemment.

L'arrêt du médicament étudié était fréquent (>50%).

Dans la troisième RCT par Vondrackova 2008, l'oxycodone + naloxone était comparée à l'oxycodone et au placebo chez des patients avec une lombalgie qui était "adéquatement prise en charge" avec des opioïdes pendant ≥ 2 semaines. Cette population, qui recevait déjà une forte dose d'opioïdes, ne correspond pas vraiment à nos questions de recherche, et c'est pourquoi nous ne la mentionnons pas ici. Des détails au sujet de cette étude se trouvent dans l'appendice du document complet de la conférence de consensus ([en anglais](#)) sous Busse 2017.

La confiance du groupe bibliographique dans l'estimation de l'effet du traitement est limitée par le nombre important d'abandons (>50%), le traitement des valeurs manquantes, la prise préalable d'opioïdes et l'absence de mention de certains critères de jugement.

Chez des patients avec une lombalgie chronique, l'emploi de l'oxycodone entraîne un score de douleur plus faible par rapport au placebo. La pertinence clinique de cet effet est incertaine. (GRADE C)

Chez des patients avec une lombalgie chronique, l'emploi de l'oxycodone n'entraîne pas de différence statistiquement significative du nombre de patients atteignant une réduction de ≥ 50 du score de douleur par rapport au placebo. (GRADE C (qualité de preuve TRÈS FAIBLE))

Chez des patients avec une lombalgie chronique, l'emploi de l'oxycodone entraîne une réduction du score résumé du composant physique sur le SF-12 ou SF-36 par rapport au placebo. La pertinence clinique de l'effet est incertaine. (GRADE C (qualité de preuve TRÈS FAIBLE))

Chez des patients avec une lombalgie chronique, l'emploi de l'oxycodone n'entraîne pas de différence statistiquement significative du score résumé du composant mental sur le SF-12 ou SF-36 par rapport au placebo. (GRADE C (qualité de preuve TRÈS FAIBLE))



Chez des patients avec une lombalgie chronique, l'emploi de l'oxycodone entraîne des taux supérieurs en nombre d'arrêts en raison d'effets indésirables par rapport au placebo. La différence n'a pas été testée du point de vue statistique.

L'information sur les effets indésirables individuels a été rapportée de différentes façons dans les deux études. Des informations supplémentaires se trouvent dans l'appendice du document complet de la Conférence de consensus sous Abdel Shaheed 2016.

4.1.2.5.9. Tapentadol versus placebo pour les douleurs chroniques musculo-squelettiques

Tapentadol versus placebo for chronic musculoskeletal pain

Bibliography: Cochrane Santos 2015

Cette synthèse méthodique Cochrane inclut toutes les RCTs qui comparent le tapentadol au placebo dans les douleurs musculo-squelettiques chez l'adulte. Trois RCTs de 15 semaines, avec un total de 3.001 patients, ont été incluses. 2 RCTs incluaient des patients avec une ostéo-arthrite, 1 RCT des patients avec des douleurs lombaires. Les patients devaient avoir un soulagement inadéquat de leur douleur par leur traitement analgésique actuel. L'emploi précédent d'opioïdes était autorisé dans les trois études. Or, le nombre de patients qui avaient recouru aux opioïdes dans le passé n'était mentionné que dans 2 études. Le taux d'abandon était élevé dans les trois études et atteignait plus de 50%.

La confiance du groupe bibliographique dans l'estimation des résultats est limitée par le grand nombre d'abandons dans les trois études, le traitement des valeurs manquantes, l'hétérogénéité de certains critères de jugement, certaines mentions incomplètes et l'emploi préalable d'opioïdes par certains patients inclus.

Chez des patients avec des douleurs musculo-squelettiques chroniques, l'emploi du tapentadol entraîne un score de douleur plus faible par rapport au placebo. La différence est faible et sa signification clinique n'est pas claire. (*GRADE C (qualité de preuve TRÈS FAIBLE)*)

Chez des patients avec des douleurs musculo-squelettiques chroniques, l'emploi du tapentadol entraîne un taux accru de patients atteignant une réduction de la douleur d'au moins 50% par rapport au placebo. (*GRADE C (qualité de preuve TRÈS FAIBLE)*)

Chez des patients avec des douleurs musculo-squelettiques chroniques, l'emploi du tapentadol entraîne un meilleur score résumé du composant physique du SF-36 par rapport au placebo. La signification clinique de cette différence n'est pas claire. D'autres scores de statut de santé fonctionnel et de bien-être ne diffèrent pas du placebo de façon statistiquement significative. (*GRADE C (qualité de preuve TRÈS FAIBLE)*)

Chez des patients avec des douleurs musculo-squelettiques chroniques, l'emploi du tapentadol entraîne un taux supérieur d'arrêt en raison d'effets indésirables par rapport au placebo. (*GRADE C*)

Le tapentadol était associé à un risque accru de constipation, de nausées, de vomissements, de somnolence par rapport au placebo. (*GRADE C*)



4.1.2.5.10. Codéine pour les douleurs chroniques non cancéreuses

Le groupe bibliographique n'a pas retrouvé d'études correspondant aux critères d'inclusion.

4.1.2.5.11. Tilidine pour les douleurs chroniques non cancéreuses

Le groupe bibliographique n'a pas retrouvé d'études correspondant aux critères d'inclusion.

4.1.2.5.12. Morphine pour les douleurs chroniques non cancéreuses

Le groupe bibliographique n'a pas retrouvé d'études correspondant aux critères d'inclusion.

4.1.2.6. Les opioïdes pour la douleur neuropathique

4.1.2.6.1. Les opioïdes en général pour la douleur neuropathique

McNicol 2013 a recherché des RCTs qui ont comparé les agonistes opioïdes avec le placebo ou un comparateur actif pour les douleurs neuropathiques centrales ou périphériques de toute étiologie. Les auteurs de cette Cochrane Review ont distingué parmi les études incluses, les études à "court terme" et les études à "terme intermédiaire". Parmi les 14 études à terme intermédiaire incluses, une seule correspondait aux critères d'inclusion du groupe bibliographique pour la durée de l'étude (≥ 12 semaines). Cette étude (Hanna 2008) a déjà été discutée ailleurs dans le document du groupe bibliographique.

Chaparro 2012 a recherché diverses combinaisons médicamenteuses, y compris des associations sans opioïde, pour la douleur neuropathique. Les auteurs de cette Cochrane Review ont inclus 21 études. Sur ces 21 études, 5 correspondaient aux critères d'inclusion en termes d'intervention. Parmi ces 5 études, une seule (Hanna 2008) correspondait aux critères d'inclusion pour la durée de l'étude (≥ 12 semaines) et elle a déjà été discutée ailleurs dans le document du groupe bibliographique.
(GRADE : preuves insuffisantes)

4.1.2.6.2. Codéine pour la douleur neuropathique

Wiffen 2016 a recherché des RCTs comparant le paracétamol avec ou sans codéine ou dihydrocodéine pour la douleur neuropathique chez l'adulte. Les patients devaient recevoir au moins 2 semaines de traitement. Aucune étude ne correspondait aux critères d'inclusion de cette Cochrane Review.
(GRADE : preuves insuffisantes)



4.1.2.6.3. Tramadol pour la douleur neuropathique

Dy 2017 a effectué une méta-analyse sur des RCTs comparant des opioïdes "atypiques" (le tramadol et le tapentadol) au placebo pour la douleur neuropathique. Les patients devaient recevoir au moins deux semaines de traitement. Les auteurs ont identifié deux études avec le tramadol. Aucune des deux ne correspondait aux critères d'inclusion pour la durée de l'étude (≥ 12 semaines).

Duehmke 2017 a recherché des RCTs comparant le tramadol au placebo ou à un comparateur actif pour la douleur neuropathique. Les patients devaient recevoir au moins deux semaines de traitement. Les auteurs de cette Cochrane Review ont inclus 6 études d'une durée de 4 à 6 semaines. Aucune de ces études ne correspondait aux critères d'inclusion pour la durée de l'étude (≥ 12 semaines).

(GRADE : preuves insuffisantes)

4.1.2.6.4. Tilidine pour la douleur neuropathique

La recherche de littérature du groupe bibliographique n'a pas révélé d'études correspondant aux critères d'inclusion comparant la tilidine au placebo ou à un comparateur actif pour la douleur neuropathique. (GRADE : preuves insuffisantes)

4.1.2.6.5. Buprénorphine pour la douleur neuropathique

Buprénorphine versus placebo for neuropathic pain
--

Bibliography: Simpson 2016

Wiffen 2015a a recherché des RCTs comparant la buprénorphine au placebo ou à un comparateur actif pour la douleur neuropathique. Les patients devaient recevoir au moins 2 semaines de traitement. Aucune des études ne correspondait aux critères d'inclusion des auteurs, et dès lors, aucune étude n'a été incluse dans cette Cochrane Review.

Simpson 2016 et al. ont effectué une RCT en double aveugle sur des groupes parallèles comparant la buprénorphine transdermique et le placebo chez des patients avec des douleurs neuropathiques périphériques d'origine diabétique. Les patients inclus avaient des douleurs modérées à sévères depuis au moins 6 mois avec le traitement conventionnel maximal toléré. Les patients traités actuellement ou dans le passé à l'aide d'opioïdes forts ont été exclus de l'étude. L'usage d'opioïdes faibles, d'AINS, et de traitements topiques était interrompu lors de la consultation de dépistage. Un total de 61,3% et de 68,8% des sujets recevaient simultanément un traitement de la douleur à l'aide d'anticonvulsivants, respectivement dans le groupe sous buprénorphine et le groupe sous placebo.

168 patients ont été enrôlés, dont 93 ont été randomisés pour recevoir soit la buprénorphine ou le placebo. 37/93 (39,8%) et 24/93 (25,8%) respectivement, n'ont pas poursuivi l'étude jusqu'à la fin. Des analyses d'interactions ont été effectuées pour évaluer l'effet des antidépresseurs ou d'antiépileptiques sur l'efficacité de la buprénorphine. Selon l'évaluation des auteurs, il n'y avait pas d'effet significatif. Plus d'informations se retrouvent dans l'appendice du document complet de la revue de littérature pour la conférence de consensus ([en anglais](#)).

La confiance du groupe bibliographique dans l'estimation des résultats est limitée par le taux important d'abandon et la puissance inadéquate de l'étude.

Chez des patients avec des douleurs neuropathiques périphériques d'origine diabétique, l'emploi de la buprénorphine n'entraîne pas de différence pour la réduction de la douleur de 30% par rapport au placebo. (GRADE C)



Chez des patients avec des douleurs neuropathiques périphériques d'origine diabétique, l'emploi de la buprénorphine entraîne plus de patients avec une réduction de la douleur de 50% par rapport au placebo. (GRADE C)

Chez des patients avec des douleurs neuropathiques périphériques d'origine diabétique, l'emploi de la buprénorphine entraîne une réduction du score total d'intensité de la douleur selon le Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI). Une faible différence en faveur de la buprénorphine a été observée pour la douleur paroxystique, aucune différence n'a été observée pour toutes les autres sous-échelles (douleurs spontanées brûlantes, douleurs spontanées de pression, douleur évoquée, douleur paresthésique/dysesthésique). (GRADE C)

Chez des patients avec des douleurs neuropathiques périphériques d'origine diabétique, l'emploi de la buprénorphine entraîne une amélioration du sommeil par rapport au placebo selon le Brief Pain Inventory Interference Scale. Cependant, aucune différence n'a été observée pour toutes les autres sous-échelles (activité générale, humeur, capacité de marche, travail normal, relations, joie de vivre). (GRADE C)

Chez des patients avec des douleurs neuropathiques périphériques d'origine diabétique, l'emploi de la buprénorphine entraîne une réduction de la douleur corporelle par rapport au placebo selon le questionnaire SF-36. Cependant, aucune différence n'a été observée pour toutes les autres sous-échelles (fonctionnement physique, rôle physique, santé générale, vitalité, fonctionnement social, rôle émotionnel et santé mentale). (GRADE C)

Chez des patients avec des douleurs neuropathiques périphériques d'origine diabétique, l'emploi de la buprénorphine entraîne une amélioration de l'impression globale de changement selon le patient par rapport au placebo. (GRADE C)

Chez des patients avec des douleurs neuropathiques périphériques d'origine diabétique, l'emploi de la buprénorphine n'entraîne pas de différence dans l'impression globale de changement selon le clinicien par rapport au placebo. (GRADE C)

Chez des patients avec des douleurs neuropathiques périphériques d'origine diabétique, l'emploi de la buprénorphine entraîne plus d'effets indésirables par rapport au placebo. Aucun test statistique n'a été effectué pour comparer les groupes. (GRADE C)

4.1.2.6.6. Fentanyl pour la douleur neuropathique

Derry 2016 a recherché les RCTs comparant le fentanyl au placebo ou à un comparateur actif pour la douleur neuropathique. Les patients devaient recevoir au moins 2 semaines de traitement. Une étude correspondait aux critères d'inclusion des auteurs de cette Cochrane Review. Le groupe bibliographique n'a pas inclus cette étude dans son analyse parce que la formulation étudiée (emplâtre d'un jour) n'est actuellement pas disponible en Belgique. (GRADE : preuves insuffisantes)

4.1.2.6.7. Hydromorphone pour la douleur neuropathique

Stannard 2016 a recherché les RCTs comparant l'hydromorphone au placebo ou à un comparateur actif pour la douleur neuropathique. Les patients devaient recevoir au moins 2 semaines de traitement. Une étude correspondait aux critères d'inclusion des auteurs de cette Cochrane Review. Le groupe bibliographique n'a pas inclus cette étude dans son analyse parce qu'elle ne correspondait pas aux critères d'inclusion pour le concept de l'étude (pas d'analyses post-hoc). Cependant, l'étude originale



(Hale 2010) sur laquelle repose l'analyse post-hoc, est incluse ailleurs dans le document du groupe bibliographique. (*GRADE : preuves insuffisantes*)

4.1.2.6.8. Méthadone pour la douleur neuropathique

McNicol 2017 a recherché les RCTs comparant la méthadone au placebo ou à un comparateur actif pour la douleur neuropathique. Les patients devaient recevoir au moins 2 semaines de traitement. Trois études croisées correspondaient aux critères d'inclusion des auteurs de cette Cochrane Review. Il y avait trop peu de données pour effectuer une analyse sommée. Le groupe bibliographique n'a pas inclus ces trois études dans son analyse parce qu'elles ne correspondaient pas aux critères d'inclusion pour plusieurs raisons. (*GRADE : preuves insuffisantes*)

4.1.2.6.9. Morphine pour la douleur neuropathique

Cooper 2017 a recherché les RCTs comparant la morphine au placebo ou à un comparateur actif pour la douleur neuropathique. Les patients devaient recevoir au moins 2 semaines de traitement. Les auteurs de la Cochrane Review ont inclus 5 études croisées avec des durées de traitement de 4 à 7 semaines. Le groupe bibliographique n'a pas inclus ces études dans ses analyses parce qu'elles ne correspondaient pas aux critères d'inclusion pour la durée de l'étude (≥ 12 semaines) ou de la taille de l'échantillon (>40 patients par groupe d'étude). (*GRADE : preuves insuffisantes*)

4.1.2.6.10. Oxycodone pour la douleur neuropathique

Oxycodone versus placebo/active comparator for diabetic neuropathic pain

Bibliography: Hanna 2008 discussed in Gaskell 2016
--

Gaskell 2016 a recherché les RCTs comparant la morphine au placebo ou à un comparateur actif pour la douleur neuropathique. Les patients devaient recevoir au moins 2 semaines de traitement.

Les auteurs de cette Cochrane Review ont inclus 5 études. Trois études ne correspondaient pas aux critères d'inclusion du groupe bibliographique pour la durée de l'étude (≥ 12 semaines) et la taille de l'échantillon (>40 patients par groupe d'étude). C'est pourquoi le groupe bibliographique ne rapporte que 2 études qui correspondaient aux critères d'inclusion et il ne fait pas état des résultats sommés présentés dans la Cochrane Review. Les deux études avaient une durée de 12 semaines et incluaient des patients avec une neuropathie diabétique douloureuse (intensité de la douleur $\geq 5/10$), stable avec la gabapentine (Hanna 2008) ou la prégabaline (étude NCT00944697). Le groupe bibliographique n'inclue que Hanna et al. 2008 dans son résumé et renvoie à l'étude NCT00944697 comparant l'oxycodone/naloxone au placebo dans l'appendice du document complet de la conférence de consensus ([en anglais](#)) puisqu'il s'agit de résultats non publiés.

Hanna et al. 2008 ont exclu les patients ayant reçu des opioïdes à longue durée d'action au cours du mois précédent; un traitement à l'aide d'AINS et d'antidépresseurs tricycliques (fréquence et dose stables), commencé >3 semaines avant le dépistage, était autorisé.

Chez des patients avec une neuropathie diabétique douloureuse, stable avec la gabapentine, l'emploi de l'oxycodone entraîne plus de patients avec au moins un soulagement modéré de la douleur (30% de réduction) par rapport au placebo. (*GRADE C*)

Chez des patients avec une neuropathie diabétique douloureuse, stable avec la gabapentine, l'emploi de l'oxycodone entraîne plus d'abandons en raison d'effets indésirables par rapport au placebo. (*GRADE C*)



Chez des patients avec une neuropathie diabétique douloureuse, stable avec la gabapentine, l'emploi de l'oxycodone entraîne moins d'abandons pour manque d'efficacité par rapport au placebo. (GRADE C)

Chez des patients avec une neuropathie diabétique douloureuse, stable avec la gabapentine, l'emploi de l'oxycodone entraîne plus d'effets indésirables par rapport au placebo. (GRADE C)

4.1.2.6.11. Tapentadol pour la douleur neuropathique

Tapentadol versus placebo for diabetic neuropathic pain
--

Bibliography: Schwartz 2011 discussed in Dy 2017
--

Dy 2017 a effectué une méta-analyse des RCTs comparant les opioïdes "atypiques" (comme le tramadol et le tapentadol) au placebo pour les symptômes de la neuropathie diabétique périphérique. Les patients devaient recevoir au moins 2 semaines de traitement. Les auteurs ont identifié trois études avec le tapentadol. Le groupe bibliographique a exclu une étude qui ne correspondait pas aux critères d'inclusion pour la durée de l'étude (≥ 12 semaines) et la taille de l'échantillon (>40 patients par groupe d'étude). Le groupe bibliographique a exclu Vinik et al. 2014 parce qu'une nouvelle formulation était étudiée qui n'est actuellement pas disponible en Belgique, laissant ainsi une seule étude pour son analyse (Schwartz 2011).

Schwartz et al. ont effectué une RCT en double aveugle avec un concept d'enrôlement enrichi et randomisation avec arrêt possible ("randomized withdrawal"), comparant le tapentadol au placebo chez des patients avec une neuropathie diabétique périphérique douloureuse et qui n'étaient pas satisfaits par leur traitement actuel (opioïde ou non opioïde). Après une période de lavage, 588 patients (intensité de la douleur $\geq 5/10$) sont admis dans une phase ouverte de 3 semaines où ils recevaient du tapentadol. Un total de 33,3% des patients a arrêté précocement la phase ouverte, 51,0% en raison d'effets indésirables. Ensuite, les répondants étaient randomisés pour la phase d'entretien de 12 semaines avec le tapentadol (n = 199) ou le placebo (n = 196). Parmi les patients randomisés, 31,7% et 31,6% respectivement ont arrêté l'étude précocement. Plus d'informations sont disponibles dans l'appendice du document complet de la revue de littérature pour la conférence de consensus ([en anglais](#)).

La confiance du groupe bibliographique dans l'estimation des résultats est limitée par le concept d'enrichissement et par le taux élevé d'abandon. Des critères de jugement de la douleur non standards ont été utilisés dans cette étude. En outre, l'impact de la douleur sur le fonctionnement ou la qualité de vie n'était pas mesuré ni mentionné.

Chez des patients avec des douleurs neuropathiques diabétiques douloureuses, l'emploi du tapentadol entraîne une réduction de l'intensité moyenne de la douleur par rapport au placebo. (GRADE C (qualité de preuve TRÈS FAIBLE))

Chez des patients avec des douleurs neuropathiques diabétiques douloureuses, l'emploi du tapentadol entraîne une amélioration de l'impression globale de changement selon le patient par rapport au placebo. (GRADE C (qualité de preuve TRÈS FAIBLE))

Chez des patients avec des douleurs neuropathiques diabétiques douloureuses, l'emploi du tapentadol entraîne plus d'effets indésirables par rapport au placebo. Cependant, aucun test statistique n'a été effectué. (GRADE C (qualité de preuve TRÈS FAIBLE))



4.1.2.7. Opioïdes pour la douleur cancéreuse

Une étude des synthèses méthodiques (Wiffen 2017a) a identifié neuf synthèses méthodiques Cochrane évaluant l'usage d'opioïdes dans la douleur cancéreuse chronique. Le groupe bibliographique a rapporté la dernière version mise à jour de chacune de ces synthèses méthodiques. Les neuf synthèses méthodiques ont recherché des RCTs comparant un médicament opioïde (le tramadol (Wiffen 2017b), la codéine (Straube 2014), l'hydromorphone (Bao Yan 2016), le fentanyl transdermique (Hadley 2013), la méthadone (Nicholson Alexander 2017), l'oxycodone (Schmidt-Hansen 2017), la buprénorphine (Schmidt-Hansen 2015a), le tapentadol oral (Wiffen 2015b), et la morphine orale (Wiffen 2016b) au placebo ou à un comparateur actif chez des patients souffrant de douleur cancéreuse chronique.

Une synthèse supplémentaire (Wiffen 2014) a recherché spécifiquement des RCTs évaluant les préparations de morphine, de fentanyl, d'oxycodone ou de codéine rapportant des effets indésirables pour le niveau de conscience ou l'incapacité de manger ou de boire.

Le groupe bibliographique a également trouvé une synthèse méthodique (Paice 2016) qui avait recherché les interventions tant pharmacologiques que non pharmacologiques pour la prise en charge de la douleur chez des patients adultes survivants d'un cancer.

Aucune de ces RCTs retrouvées dans les synthèses méthodiques ne correspondait aux critères d'inclusion du groupe bibliographique.

(GRADE : preuves insuffisantes)

4.2. Avis de l'expert (Duquenne 2018) (texte complet voir [Brochure orateurs](#))

4.2.1. Introduction

Répondre à la question de la place des différentes formulations d'opioïdes disponibles en Belgique demande d'analyser les différents syndromes douloureux groupe par groupe.

Il est sans doute plus facile de retrouver dans la littérature médicale des dix dernières années des recommandations de pratiques scrutant une molécule, une voie d'administration, une galénique dans un syndrome douloureux bien précisé.

Mais il est plus difficile de retrouver la pertinence d'un traitement opioïde faible ou fort selon une pathologie répondant aux critères de douleur chronique.

Prenons deux exemples :

Quand on retrouve une analyse sur la douleur chronique cancéreuse, il est bien difficile de clarifier les différences entre douleur liée à l'évolution d'un cancer, douleur liée aux traitements et aux séquelles et douleur chronique intercurrente d'une autre origine, dégénérative ou musculo-squelettique non spécifique.

Quand on évalue l'efficacité d'un traitement opioïde dans les douleurs chroniques non cancéreuses, il est nécessaire de délimiter un champ de syndromes douloureux (arthrose d'une grande articulation, lombalgie chronique, douleur neuropathique). On exclut donc d'autres syndromes douloureux chroniques comme un syndrome polyalgique diffus, une cervicalgie chronique, un syndrome myofascial, un syndrome douloureux régional complexe ou un failed back surgery syndrome.



Les méta-analyses, revues de synthèse, vont confronter différents traitements opioïdes à un syndrome douloureux plus ou moins défini dont les deux objectifs principaux sont une diminution significative de l'intensité douloureuse auto-évaluée par le patient et une augmentation de la qualité de la vie.

Mais pour obtenir une vision claire sur ces deux objectifs, il faudrait que le taux d'abandon du traitement opioïde, principalement lié aux effets indésirables, soit moins interférant dans les différentes études citées.

Comme les effets indésirables, le risque vital, le risque d'abus ne font pas partie de cette question centrée sur l'efficacité, nous reprendrons les différents syndromes douloureux évalués et la confrontation avec les médications opioïdes disponibles et étudiées.

Dans les questions subsistantes, demandons-nous si l'évaluation de la littérature déjà abondante recouvre assez la réalité d'aujourd'hui. Combien de patients douloureux chroniques ne rentreront pas dans les critères définis par ces abondantes revues ?

Et justement il est possible que ce soit bien cette population douloureuse plus hétérogène qui aurait le plus besoin de recommandations et de consensus.

4.2.2. Quelles sont les douleurs chroniques étudiées ?

4.2.2.1. Types de Douleurs

Douleurs musculo squelettiques très ciblées : toujours l'arthrose de la hanche et l'arthrose du genou. Aussi les douleurs lombaires.

D'autre part les douleurs neuropathiques sans précisions supplémentaires.

Les douleurs cancéreuses sont étudiées mais peu d'études répondent aux critères de durée minimale, à savoir 12 semaines.

4.2.2.2. Critères de jugement

Sur la **douleur**, souvent l'échelle visuelle analogique (EVA) était utilisée ; on admet qu'un changement de 1 centimètre sur une échelle de 10 centimètres permet d'être significatif ou cliniquement pertinent. Mais en se limitant à cette échelle on n'apprécie pas la qualité du changement ni le pourcentage de répondeurs. L'utilisation du BPI (Brief pain inventory) permettrait de mieux comparer l'impact douloureux pris en charge par un opioïde ou par un autre traitement.

Sur le **fonctionnement**

Sur la **qualité de vie**, plusieurs outils sont proposés ; le plus utilisable est le Questionnaire SF-36. Celui-ci évalue la qualité de vie en plusieurs dimensions, physique et psychique. Certains traitements opioïdes ne font varier qu'un des sous-items, physique ou l'autre, psychique.

Les **effets indésirables** qui interfèrent directement avec les indices de qualité de la vie et la compliance au traitement seront discutés lors d'une autre question.



Sur le **comparatif**, à savoir comparer un traitement opioïde avec un traitement de soins pluridisciplinaires ou un placebo.

La comparaison d'un opioïde versus placebo permet une meilleure extraction en théorie des effets mais ne colle pas à la réalité de terrain. La situation la plus réaliste est d'intégrer le traitement opioïde dans une stratégie de soins pluridisciplinaires.

4.2.3. Opioïdes dans la douleur cancéreuse?

Neuf revues systématiques Cochrane ont évalué l'usage des opioïdes dans la douleur chronique du cancer.

Les neuf revues recherchaient des essais cliniques randomisés comparant un médicament opioïde avec un placebo ou un comparatif actif. Les revues voulaient comparer le tramadol, la codéine, l'hydromorphone, le fentanyl transdermique, la méthadone, l'oxycodone, la buprénorphine, le tapentadol, et la morphine orale.

Une revue systématique recherchait différemment la comparaison de traitement pharmacologique et non pharmacologique chez des patients cancéreux.

Aucun essai randomisé ne répondait aux critères d'inclusion, à savoir une durée minimale de traitement de 12 semaines (\pm 3 mois), une évaluation de la douleur et du résultat fonctionnel.

Dès lors, nous nous référons aux guides cliniques qui formulent des recommandations spécifiques sur les douleurs cancéreuses à savoir : NHG 2018, DOH_Ireland 2015, KCE 2013, ASCO 2016.

4.2.3.1. Recommandations

Les recommandations sont les suivantes (DOH_Ireland 2015, KCE 2013) :

1. Optimiser d'abord la pharmacothérapie avec les non opioïdes.
2. Essai d'opioïdes si problématique douloureuse persistante ; la titration est conseillée avec certaines molécules, en première ligne à action courte, morphine orale, oxycodone, hydromorphone.
3. Suivre l'échelle de l'OMS toujours validée pour la douleur cancéreuse. Mais certains guides cliniques mettent en doute le passage par le palier des opioïdes « faibles » avant les opioïdes « forts » chez le patient cancéreux.
4. Evaluer le bénéfice avant de démarrer une utilisation prolongée sur le soulagement net de la douleur et l'amélioration de la fonction.
5. Si le bénéfice n'est pas établi, l'essai des opioïdes peut être interrompu.
6. Ne pas titrer avec des formulations à action prolongée.
7. Utiliser la méthadone (demi-vie longue) et la buprénorphine (effet plafond) uniquement avec des équipes qui en ont l'expertise et pas en première ligne.
8. Le dosage standardisé n'existe pas, donc titration individuelle progressive jusqu'à la dose efficace la plus faible, mais en tout cas éviter de dépasser 90 mg d'équivalent de morphine.



9. L'association de deux opioïdes forts peut être recommandée soit pour améliorer la pharmacocinétique sur les douleurs paroxystiques du cancer (fentanyl à action rapide transmuqueuse) soit pour tenter de diminuer les effets indésirables du premier opioïde.

Chez le patient cancéreux, nous n'avons pas mis en évidence de critères de choix entre les différents opioïdes « forts », agonistes mu, disponibles pour initier un traitement. Entre morphine orale, oxycodone et hydromorphone, pas de différence sur l'efficacité et la tolérance. En cas d'intolérance ou de « résistance » (hyperalgésie ?) c'est le principe de rotation qui prévaut (voir question 9).

Le passage aux formules à libération retardée et à une formule transdermique sera réalisé après stabilisation de l'analgésie. On respectera les tables d'équianalgésie. Plusieurs logiciels de calcul sont actuellement disponibles (Orthodose®, Opiconvert®).

Seule la prise en charge des populations spécifiques (adolescents, personnes âgées, patients en insuffisance rénale ou hépatique) peut orienter le choix parmi les opioïdes « forts ».

Des facteurs économiques justifiés par un traitement sur le long terme peuvent alors entrer en discussion (NICE 2012).

« L'oxycodone n'est pas supérieure à la morphine pour prise en charge de la douleur cancéreuse, ni mieux tolérée. Cependant le niveau de preuve est faible » (Schmidt-Hansen 2015b)

A discuter : un même fabricant distributeur qui sacrifie une molécule au profit d'une autre (exclusivité) dans son marketing.

4.2.3.2. Place des opioïdes « faibles » dans la douleur cancéreuse

Connus pour un effet plafond, codéine, dihydrocodéine, tramadol, les profils d'effets indésirables ne sont pas en faveur par rapport à la morphine. « De plus, une variabilité plus grande entre patients pour l'efficacité et des interactions pharmacocinétiques nombreuses rendent leur gestion difficile avec risque de surdoses parfois imprévisibles » (Prescrire 2015).

Donc remise en cause pour les douleurs cancéreuses de la classification OMS, palier par palier. « Comme alternative aux opioïdes faibles, de faibles doses d'opioïdes forts en combinaison avec des analgésiques non opioïdes peuvent être envisagées. » (Ripamonti 2012)

4.2.4. Opioïdes dans les douleurs non cancéreuses ?

Définir une utilisation sur le **long terme** dans les douleurs chroniques non cancéreuses : le critère de traitement d'au moins 3 mois et d'un suivi sur le long terme à un an au moins n'a pas été retrouvé dans les études randomisées et les études observationnelles.

Définir une utilisation d'opioïdes à **hautes doses** dans la douleur chronique non cancéreuse est également indisponible.



4.2.4.1. Opioïdes dans les douleurs ostéoarticulaires et la lombalgie

Les revues systématiques disponibles et les méta-analyses concernent un mélange de populations douloureuses chroniques assez hétérogènes : lombalgie, arthrose de la hanche ou du genou, même parfois fibromyalgie. Les douleurs neuropathiques qui peuvent être étudiées à part sont parfois incluses, parfois pas.

Le côté positif est que dans l'étude de Krebs 2018 Space Trial la population reprise inclut également des problèmes psychiatriques, dépression sévère, Post-traumatic stress disorder (PTSD).

4.2.4.1.1. Arthrose de la hanche et du genou

1. Krebs et al 2018 Douleur : dans cette population de patients à douze mois, le score douloureux est légèrement en faveur du traitement non-opioïde.

2. Fonction : pas de différence dans ce groupe, arthrose de hanche ou genou et lombalgie.

3. Arrêt du traitement : 25% sur des traitements entre 4 semaines et un an.

4. Méta analyse de Busse 2017 : population large, critères d'inclusion larges, étude de la douleur et de la fonction : amélioration du score douleur, amélioration du score physique du SF 36 mais n'atteint pas la différence de 5 points.

5. Méta analyse de Thornton 2017 : plus de 4.000 patients, étude sur 12 à 15 semaines, évaluation des sous-composants physique et mental du SF-36. Étude sur l'oxycodone, le tapentadol, le tramadol + paracétamol. Le score du sous-composant physique est amélioré, pas de différence pour le sous-composant psychique.

6. Revue Cochrane da Costa Bruno 2014 : les opioïdes forts à l'exclusion du tramadol. Durée souvent inférieure à 12 semaines. Arthrose de la hanche ou du genou. Score de douleur plus faible mais diminution de cette différence au-delà d'un mois. Score fonctionnel amélioré mais limite.

7. Trois nouvelles études sur le tramadol dans l'arthrose de la hanche et du genou après 2006 (DeLemos 2011, Gana 2006, Burch 2007).

Amélioration de la douleur (preuve TRES FAIBLE).

Amélioration du score fonctionnel 5 (preuve FAIBLE).

8. Buprénorphine transdermique dans l'arthrose (da Costa Bruno 2014).

Amélioration de la douleur et du score fonctionnel (preuve FAIBLE).

9. Hydromorphone : Vojtassak 2011, Rauck 2013 pas de différence avec placebo sur la douleur et pas de différence sur le score fonctionnel (preuve FAIBLE).

10. Oxycodone (da Costa Bruno 2014).

Amélioration du score douloureux et du fonctionnement (preuve TRES FAIBLE).



4.2.4.1.2. Lombalgie chronique

1. Opioïdes dans la lombalgie chronique. Méta analyse sur 12 semaines ou plus par Abdel Shaheed 2016.

Inclusion du tapentadol, oxycodone, hydromorphone, buprénorphine et tramadol.

Réduction de la douleur (qualité de preuve FAIBLE).

Pas de modification de l'invalidité.

Méta analyse de Chaparro 2013 : plus d'études mais parfois de courte durée et donc en dehors des critères d'inclusion. Opioïdes forts uniquement. Diminution de la douleur effet faible. Amélioration de l'invalidité effet TRES FAIBLE.

2. Tramadol pour la lombalgie chronique (Chaparro2013) : meilleur score de douleur et meilleur score d'invalidité (qualité de preuve FAIBLE).

3. Buprénorphine transdermique dans la lombalgie chronique (Steiner 2011).

Score de douleur plus faible (preuve FAIBLE), score fonctionnel non trouvé.

Attention dispositif transdermique de 7 jours!

4. Oxycodone dans la lombalgie chronique (Webster 2006, Buynak 2010).

Score de douleur plus faible, score du sous-composant physique du SF-36 amélioré (preuve TRES FAIBLE).

4.2.4.1.3. Douleurs musculo squelettiques

1. Tapentadol dans douleurs musculosquelettiques (Revue Cochrane Santos 2015).

Amélioration score douleur du composant physique SF-36 mais pas de différence sur le statut fonctionnel et de bien-être. Mais qu'est ce que le bien-être? (preuve TRES FAIBLE).

Pas d'études répondant aux critères d'inclusion pour la codéine, la tilidine et la morphine orale.

4.2.5. Opioïdes dans les douleurs neuropathiques ?

McNicol 2013 a recherché la revue Cochrane pour des traitements opioïdes supérieurs à 12 semaines et une seule étude répond aux critères (Hanna 2008).

Chaparro 2012 obtient le même résultat avec une seule et même étude (Hanna 2008). (preuve INSUFFISANTE).

Essayons molécule par molécule :

1. Tramadol : pas d'études >12 semaines.

2. Buprénorphine transdermique dans la douleur neuropathique périphérique diabétique (Simson 2016).

Résultats : (preuve FAIBLE).

Pas de réduction de la douleur globale, plus de patients avec réduction de 50% de la douleur, diminution pour l'indice de douleur neuropathique, amélioration du sommeil, amélioration de l'impression globale de changement.



3. Fentanyl transdermique : une seule étude mais avec emplâtre d'un jour, non disponible chez nous (preuve INSUFFISANTE).
4. Hydromorphone : une seule étude (Stannard 2016).
5. Méthadone : trois études, durée trop courte difficile d'extraire des données (preuve INSUFFISANTE).
6. Morphine orale : 5 études mais de durée trop courte ou d'échantillon insuffisant (preuve INSUFFISANTE).
7. Oxycodone dans la douleur périphérique neuropathique diabétique (Hanna 2008) : ajout d'oxycodone si traitement par gabapentine stabilisé, soulagement modéré de la douleur, moins d'abandons pour inefficacité. (preuve FAIBLE).
8. Tapentadol (Schwartz et al 2011) : réduction de l'intensité moyenne de douleur, amélioration de l'impression globale de changement (preuve TRES FAIBLE).

4.2.6. Remarques personnelles

1. Les études d'opioïdes sur la douleur neuropathique concernent très souvent une douleur périphérique, d'étiologie assez uniforme à savoir la polyneuropathie diabétique. Difficile d'étendre ces conclusions aux autres syndrome douloureux d'origines différentes.

2. Nous pouvons croiser les recommandations sur les douleurs chroniques non cancéreuses (DCNC) parues sous l'impulsion de la SFETD française (Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur) en janvier 2016.

Elles concernent les douleurs musculosquelettiques et les douleurs neuropathiques :

Recommandation 1 : Les opioïdes ont montré une efficacité modérée dans le soulagement des DCNC suivantes : les douleurs arthrosiques des membres inférieurs, les lombalgies chroniques réfractaires, les douleurs neuropathiques périphériques ou centrales.

Recommandation 2 : Introduire les opioïdes forts uniquement après un diagnostic étiologique précis, un échec des traitements médicamenteux recommandés en première intention ; assurer une prise en charge globale psychologique si comorbidité dépressive ou anxieuse et ou sociale, professionnelle et rééducative dans les douleurs arthrosiques et les lombalgies chroniques; avoir établi avec le patient des objectifs partagés et l'intégrer dans un contrat de soins.

Recommandation 3 : Ne pas utiliser d'opioïdes forts dans les maladies dysfonctionnelles et notamment la FIBROMYALGIE.

Recommandation 4 : Ne pas utiliser d'opioïdes forts dans les céphalées primaires et notamment la migraine.

Recommandation 5 : Il n'est pas recommandé de poursuivre un opioïde fort au-delà de 3 mois en l'absence de bénéfice sur la douleur, la fonction, la qualité de la vie.

Recommandation 6 : Ne pas dépasser 150 mg d'équivalent morphine/jour.



Recommandation 7 : Tous les opioïdes forts semblent similaires en efficacité, quelle que soit l'indication. Pas de recommandation d'un opioïde plutôt qu'un autre mais prendre en considération la titration, le coût, les effets indésirables, les données actuelles de la science, le remboursement.

4.3. Conclusion du jury

Suite à l'étude de la littérature, le jury déclare plusieurs choses :

- 1) En matière **d'efficacité réelle** des différents opioïdes :
 - Les preuves scientifiques sont insuffisantes par rapport à l'usage des opioïdes, que ce soit pour l'usage à long terme ou les doses élevées dans le traitement de la douleur chronique non cancéreuse.
 - Il n'existe aucune différence statistique significative entre les opioïdes et les stratégies sans opioïdes.
 - Pour les opioïdes versus placebo, les preuves en faveur des opioïdes sont faibles en matière de douleur et de 'fonctionnement autonome' chez les patients dont le traitement sans opioïdes est déjà optimisé. Les effets indésirables des opioïdes sont réels, comme la nausée, la constipation, la somnolence et les absences. Les preuves sont également faibles au sujet d'un avantage pour la qualité de vie.
- 2) En matière d'efficacité réelle selon **le type de douleur chronique** :
 - En cas d'arthrose du genou ou de la hanche, ou de douleurs lombaires :
 - On constate une légère diminution de la douleur pour le tramadol, la buprénorphine, l'hydromorphone, l'oxycodone et le tapentadol
 - Aucune étude n'est disponible pour la codéine, la tilidine et la morphine.
 - En cas de douleur neuropathique :
 - On constate une légère diminution de la douleur pour la buprénorphine et l'oxycodone pour la douleur neuropathique périphérique diabétique, mais elle s'accompagne d'effets indésirables supplémentaires.
 - On observe un effet très léger pour le tapentadol.
 - Il n'y a pas assez de preuves pour les autres.
 - Pas assez de preuves pour les douleurs cancéreuses

Après avoir entendu le spécialiste, le jury arrive aux conclusions suivantes :

- 1) En termes d'efficacité réelle, tous les opioïdes sont comparables, quelle que soit l'indication. Recommander un opioïde plutôt qu'un autre est envisageable, mais il faut tenir compte du titrage, des coûts, des effets indésirables, des données scientifiques actuelles et du remboursement.
- 2) L'efficacité réelle des opioïdes est modérée, leur utilisation peut être secondaire ou en association, après diagnostic étiologique et échec d'un traitement spécifique du syndrome douloureux. Cela peut s'inscrire, selon le contexte, dans le cadre d'une approche pluridisciplinaire de la pathologie, associée à des objectifs thérapeutiques définis et à un contrat de soins.
- 3) Selon le type de douleur, nous manquons de données pour évaluer l'efficacité réelle spécifique. Les pathologies non classifiables sont également fréquentes. Dans le cas de la fibromyalgie et des céphalées, l'efficacité est controversée.

Les modalités d'utilisation des opioïdes ne font pas partie de cette question.



5. Quel est le profil des effets indésirables des différents opioïdes en cas de douleur chronique ?

5.1. Que dit l'étude de la littérature ?

5.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Seul le guide de pratique ASCO 2016 fait état de la possibilité d'effets dysimmunitaires et d'effets prolifératifs tumoraux des médicaments opioïdes. Ce guide de pratique conclut que les preuves sont insuffisantes pour déterminer s'il existe des risques cliniquement importants mais que cet aspect doit être abordé lors de la discussion du rapport bénéfice/risque de l'utilisation à long terme des opioïdes chez des patients survivants d'un cancer.

Le traitement chronique par opioïdes pourrait provoquer un hypogonadisme. Il n'y a actuellement pas de preuves de relation avec la buprénorphine (NHG 2018).

Le tramadol a été associé à une hypoglycémie, la prudence est de mise chez des patients diabétiques sous traitement hypoglycémiant (WOREL 2017, NHG 2018).

Les patients doivent éviter de conduire un véhicule automobile au cours de la titration de la dose jusqu'à ce qu'une dose stable est établie et qu'il est certain que l'opioïde ne provoque pas de sédation, en particulier lors de la prise simultanée d'opioïdes et d'alcool, de benzodiazépines ou d'autres médicaments sédatifs (CDC 2016, NPC_Canada 2017).

Pour d'autres effets indésirables, plus courants, et pour les interactions liées aux opioïdes, le groupe bibliographique renvoie à chaque guide de pratique dans ce document. Voir par exemple le tableau 7 du guide de pratique ASCO 2016 pour un aperçu général des effets indésirables à long terme. Voir également "Contre-indications spécifiques des différents opioïdes" ([8.1.1.1.6.](#)).

5.1.2. Que disent les études ?

5.1.2.1. Opioïdes versus placebo pour les douleurs chroniques non cancéreuses : effets indésirables

Opioïdes versus placebo for chronic non-cancer pain
--

Bibliography: Cochrane Els 2017b

Cet aperçu de Cochrane Review par Els 2017b a recherché toutes les Cochrane Review concernant l'emploi d'opioïdes (d'une durée de 2 semaines ou plus) pour les douleurs chroniques non cancéreuses chez l'adulte. Une méta-analyse a été effectuée sur base des données des essais qui ont été inclus dans les Cochrane Review, afin de rapporter les effets indésirables associés à l'emploi d'opioïdes.



Les Cochrane Review incluses étudient l'emploi d'opioïdes pour diverses affections comme l'ostéoarthrite, les lombalgies chroniques, les douleurs neuropathiques, ... La durée des études variait de 4 à 52 semaines.

Certains problèmes méthodologiques limitent l'interprétation du groupe bibliographique des résultats.

Els 2017b n'a pas mentionné quelles études individuelles ont été incluses dans les méta-analyses. Dès lors, le groupe bibliographique n'est pas certains de la durée actuelle du suivi pour les critères de jugement rapportés ni de la population incluse.

Els 2017b a calculé les taux bruts absolus d'évènements (comme moyenne des taux d'évènements dans les études incluses). Un "number needed to harm" a également été calculé pour chaque critère de jugement sur base de ce taux d'évènements brut. Comme cette méthode n'est pas recommandée par l'approche GRADE et comme la durée des traitements pour ces NNH n'est pas claire, le groupe bibliographique a décidé de ne pas les mentionner ici. Cette information peut être retrouvée dans les appendices du document complet ([en anglais](#)) pour la conférence de consensus.

Els a également effectué une évaluation GRADE des différents critères de jugement. Le groupe bibliographique ne peut pas reproduire ces résultats, n'ayant aucune information au sujet des études individuelles utilisées pour cette évaluation.

Dans les douleurs chroniques cancéreuses, l'utilisation d'opioïdes entraîne plus d'abandons en raison d'effets indésirables que l'emploi de placebo. (*GRADE B (évalué par Els 2017b)*)

Dans les douleurs chroniques non cancéreuses, le risque de constipation et le risque de nausées est augmenté avec les opioïdes par rapport au placebo. (*GRADE B (évalué par Els 2017b)*)

Dans les douleurs chroniques non cancéreuses, il existe un risque accru de vomissements avec les opioïdes par rapport au placebo. (*GRADE C (évalué par Els 2017b)*)

Dans les douleurs chroniques non cancéreuses, le risque de somnolence est plus élevé avec les opioïdes par rapport au placebo. (*GRADE B (évalué par Els 2017b)*)

Cet aperçu des Cochrane Review n'a pas trouvé de données sur les risques de dysfonction cognitive, de dépendance et de troubles endocriniens. (*GRADE : preuves insuffisantes*)

5.1.2.2. Effets indésirables rares

5.1.2.2.1. Opioïdes et hypogonadisme

Une synthèse méthodique par Ali 2016 à propos des effets des opioïdes sur le système endocrinien et le développement d'un hypogonadisme, n'a identifié que des études observationnelles de très petite taille (< 100 participants). Aucune étude ne correspondait aux critères de la revue de la littérature du groupe bibliographique.

5.1.2.2.2. Opioïdes et dysfonction reproductive chez la femme

Le groupe bibliographique a identifié une synthèse méthodique de Wersocki 2017 au sujet de l'association des opioïdes à long terme chez des femmes avec des douleurs chroniques non cancéreuses et des dysfonctions reproductives (perturbations de l'axe hypothalamo-hypophysio-



gonadique) et n'a trouvé qu'une seule étude de cohorte portant sur 8 sujets. Aucune étude ne correspondait aux critères d'inclusion pour la revue de la littérature du groupe bibliographique.

Le groupe bibliographique a identifié 1 étude de cohorte plus récente. Richardson 2018 a rapporté une étude de cohorte appariée concernant l'association d'opioïdes prescrits à long terme pour des douleurs musculo-squelettiques et le risque de dysfonction reproductive chez la femme. L'emploi d'opioïdes à long terme était associé à un risque accru de menstruation et de ménopause anormale par rapport à l'emploi d'opioïdes à court terme (<90 jours).

5.1.2.2.3. Opioïdes et dysfonction érectile chez l'homme

Une synthèse méthodique de Zhao 2017 a examiné l'association entre l'emploi d'opioïdes et le risque de dysfonction érectile. Une seule étude de cohorte de très petite envergure a été retrouvée. Les autres études incluses avaient un concept transversal. Aucune étude ne correspondait aux critères de la revue de la littérature.

5.1.2.2.4. Opioïdes et suppression de la testostérone chez l'homme

Une synthèse méthodique de Bawor 2015 a étudié l'association entre l'emploi d'opioïdes et le risque de suppression de la testostérone chez l'homme. 7 études de cohortes de très petite envergure (<200) ont été retrouvées, ainsi que 10 études transversales. Aucune étude ne correspondait aux critères d'inclusion de la revue de la littérature.

5.1.2.2.5. Utilisation d'opioïdes et récurrence de cancer du sein

Une étude de cohorte danoise basée sur la population de Cronin-Fenton 2015 a étudié l'association entre l'utilisation d'opioïdes après le diagnostic chez des femmes avec un cancer du sein et le risque de récurrence de cancer du sein. Une sous-analyse pour l'emploi chronique (≥ 6 mois) a également été effectuée. Aucune association n'a été retrouvée entre l'emploi d'opioïdes et la récurrence de cancer du sein.

5.2. Avis de l'expert (le Polain de Warroux 2018) (texte complet voir [Brochure orateurs](#))

5.2.1. Les effets indésirables en général

Les effets indésirables retrouvés dans les notices des différents opioïdes sont fort proches. Ils sont nombreux et classés selon les systèmes et quantifiés en fréquence : très fréquent $\geq 1/10$, fréquent $\geq 1/100$, $< 1/10$, peu fréquent $\geq 1/1000$, $< 1/100$, rare $\geq 1/10000$, $< 1/1000$, très rare $< 1/10000$, indéterminé.

En voici un rappel (repris de l'oxycodone) (CBIP 2018)

- *Infection* : herpes simplex (rare)
- *Affections système immunitaire* : hypersensibilité (peu fréquent), réaction anaphylactique (indéterminé)
- *Métabolisme et nutrition* : perte appétit (fréquent), augmentation appétit (rare)



- *Affections psychiatriques* : angoisse, confusion, dépression, diminution activité, fébrilité, hyperactivité, nervosité, insomnie, pensées anormales (fréquent). Agitation, altération de l'humeur, euphorie, hallucinations, diminution de la libido, dépendance (peu fréquent) agressivité (indéterminé)
- *Affections du système nerveux* : somnolence, sédation, étourdissements, céphalées (très fréquents), tremblement, léthargie (fréquent), amnésie, crises épilepsie, diminution de la concentration, migraine, contractions musculaires, troubles coordination, syncope, paresthésie, dysgueusie (peu fréquent), hyperalgésie (indéterminé)
- *Affections oculaires* : trouble vue, myosis (peu fréquent)
- *Affections auditives et labyrinthe* : diminution audition, vertiges (peu fréquent)
- *Affections cardiaques* : tachycardie, palpitations (comme syndrome de sevrage) peu fréquent
- *Affections vasculaires* : vasodilatation (peu fréquent), hypotension (rare)
- *Affections respiratoires* : dyspnée (fréquent), dépression respiratoire, dysphonie, toux (peu fréquent)
- *Affections gastro-intestinales* : constipation, vomissements, nausées (très fréquents), douleurs abdominales, diarrhée, hoquet, dyspepsie (fréquent), ulcération buccale, stomatite, flatulence, éructations, ileus (peu fréquent), méléna, anomalie dentaire... (rare)
- *Affections biliaires* : augmentation enzymes hépatiques (peu fréquent), cholostase (indéterminé)
- *Affection peau et tissus sous cutanés* : prurit (très fréquent), réaction cutanées, sueurs (fréquent), peau sèche (peu fréquent), urticaire (rare)
- *Affections urinaires* : dysurie, urgence mictionnelle (fréquent), rétention (peu fréquent)
- *Affections organes de reproduction* : impuissance, hypogonadisme (peu fréquent), aménorrhée (indéterminé)
- *Troubles généraux* : asthénie, fatigue (fréquent), tremblements, syndrome de manque, malaise, œdème, accoutumance (peu fréquent), prise ou perte de poids (rare), syndrome sevrage néonatal (indéterminé)

En ce qui concerne la douleur chronique, on peut dire qu'associer dans un même analyse douleur chronique non cancéreuse (DCNC) et douleur cancéreuse n'est pas souhaitable. En effet, la perspective dans laquelle on devra évaluer l'impact du traitement et de ses effets indésirables est totalement différente suivant le contexte de cancer et soins palliatifs ou de douleur chronique non cancéreuse (DCNC). Si certains effets indésirables seront tolérés ou même parfois les bienvenus dans une optique d'optimisation du confort du patient en fin de vie à court terme, ils seront totalement contreproductifs dans un contexte de réhabilitation familiale, sociale et de reprise du travail à long terme du patient DCNC.

Ceci apparaît d'ailleurs assez clairement tout au long du rapport qui nous est soumis et qui détaille la balance entre effet bénéfique et effets indésirables chez les patients DCNC.

L'évaluation de cette balance a été reprise dans une revue récente montrant que la balance se situe pour les patients entre soulagement de la douleur versus nausées, vomissements. L'impression de changement de personnalité est jugée aussi importante lorsque notée dans l'étude ; la constipation vient un peu après. Les auteurs estiment qu'il faut déjà un soulagement de plus de deux points (sur échelle de 10) pour supplanter l'effet des nausées. (Goshua 2017)

Dans les recommandations de la SFETD pour l'utilisation des opioïdes en DCNC, on note un Number Needed to Harm (NNH) calculé à 3,4 pour la constipation, 5,3 pour la sédation, 5 pour les nausées, 8,1 pour les vomissements et 8 pour les vertiges. (SFETD 2016)

D'autre part, on peut noter d'emblée que la plupart des études ne reflètent que très imparfaitement ce qui se passe réellement avec les patients DNCN en termes d'effets indésirables.

- Elles portent sur des périodes relativement courtes par rapport à la vie douloureuse d'un patient DCNC même si elles portent actuellement sur une période d'au moins 3 mois.
- Le nombre de patients est restreint.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion éloignent de la pratique quotidienne.



- Les drop-outs sont fréquents.
- La recherche d'effets indésirables est souvent limitée à quelques items mais ne reprend pas le large éventail d'effets indésirables possibles et parfois plus discrets.
- Certains domaines sont rarement explorés comme le retentissement endocrinien et sexuel.

La limite des études randomisées contrôlées est bien illustrée par l'épidémie actuelle de décès aux Etats Unis. Le risque d'addiction, surdosage, suicide était pratiquement absent des études et donc des revues. Il a fallu les comptes-rendus des suivis épidémiologiques pour se rendre compte de l'ampleur du problème et pour que la prévention du mésusage devienne la première priorité de certaines recommandations. (SFETD 2016)

Les revues de la littérature ont rapporté en général l'augmentation des risques d'effets indésirables des opiacés par rapport au placebo en DCNC : constipation, vertige, somnolence, fatigue, flushs, transpiration, nausées, vomissements et prurit. Cependant, l'addiction, les perturbations cognitives, les apnées du sommeil ou troubles du sommeil, l'hypogonadisme ou autre dysfonctionnement endocrinien, la dépression respiratoire ne sont pas évalués dans les revues car peu rapportés dans les études elles-mêmes. Et pourtant, la dépression respiratoire est bien l'effet indésirable le plus redouté des anesthésistes en péri-opératoire et celui qui va être la cause de mortalité dans l'épidémie des Etats-Unis.

L'effet indésirable le plus fréquent de début de traitement est représenté par les nausées et vomissements mentionnés dans tous les articles. Transitoire des premiers jours et surmonté souvent, il restera cependant présent chez certains patients ; plusieurs mécanismes sont en jeu : stimulation du centre du vomissement par la trigger zone chémoréceptrice, stimulation venant du tube digestif, stimulation vestibulaire, stimulation corticale. Le traitement comprend en première ligne le métoclopramide, surtout quand les nausées suivent de près le repas et s'accompagnent de ballonnements ; les sétrons, l'halopéridol peuvent être utiles ; la persistance des nausées demande parfois de réaliser une rotation des opiacés par ex de la morphine vers un autre opiacé. (Porreca 2009)

En cas de non résolution des nausées et si le soulagement de la douleur obtenu n'est pas suffisamment important, les patients DCNC choisiront souvent d'arrêter le traitement par opiacés.

La constipation opiniâtre est un problème qui n'a pas tendance à s'estomper et demande un traitement parfois onéreux pour le patient outre l'hygiène de vie classique, (boissons abondantes, fruits, mouvement...).

L'adjonction de naloxone à l'oxycodone améliore la fonction intestinale sans modifier l'analgésie. (Huang 2017)

Le fentanyl en patch pourrait provoquer moins de constipation par rapport à la morphine slow release. (Allan 2005)

La tilidine/naloxone provoque plus de constipation que le tramadol. (Freye 1996)

Le guide de pratique de l'American Gastroenterology Association 2018, rappellent que la constipation induite par les opiacés fait partie du syndrome de dysfonctionnement intestinal décrit en termes de constipation, reflux gastro-œsophagien, nausées, vomissements, ballonnements et douleur abdominale. Les auteurs proposent en premier lieu l'utilisation des laxatifs conventionnels puis des antagonistes des récepteurs agonistes périphériques (PAMORAs)

Traitements conventionnels : osmotique (PEG, lactulose, magnésium citrate ou hydroxide), stimulant (bisacodyl, picosulfate, senna), détergent (docusate), huile minérale. (Crockett 2018)

Ils émettent un doute par rapport au prucalopride.

Selon une autre review, le prucalopride et antagonistes des récepteurs mu périphériques ont montré une efficacité supérieure par rapport au placebo. (Nee 2018)



La somnolence est l'autre effet indésirable important pouvant signer un début de surdosage relatif. Elle peut être bénéfique en soins palliatifs mais totalement contreproductive si on la considère d'un point de vue du patient DCNC.

Les troubles cognitifs demandent d'ailleurs plus de précisions :

Si les opiacés peuvent perturber l'attention, la douleur chronique intense peut elle -aussi ralentir la vitesse de réaction du patient. (Grisart 1999)

Il est intéressant d'interroger des patients DCNC sevrés d'opiacés pris sur une longue période: il est fréquent d'entendre ces patients non pas parler de somnolence mais de fond nuageux, de brume plombant en permanence la pensée pendant qu'ils étaient sous opiacés.

A propos des patients lombalgiques chroniques et prise d'opioïdes, Hadler en 2005 parlait des effets indésirables classiques type somnolence, mais aussi de manque de vigilance. (Hadler 2005)

Selon lui, la prise d'opiacés pourrait faire croire à certains patients que la lombalgie est une menace vitale pour eux. Même si le traitement par opiacés est efficace, il pourrait rendre plus difficile la recherche de solutions par les patients eux-mêmes.

L'hyperalgésie a fait l'objet de nombreuses recherches principalement en péri-opératoire lors d'utilisation de doses importantes d'opiacés en anesthésie. Elle est rare mais peut être présente aussi lors de traitement chronique des patients en fin de vie ou traitement même relativement court chez des personnes sans doute sensibles. (Yang 2018)

Elle doit en tous cas être recherchée en cas de sensibilité ou d'allodynie généralisée.

La prise d'opiacés au long cours en pré-opératoire est certainement un facteur de risque d'exacerbation de la douleur post-opératoire, de consommation d'opiacés et de complications post opératoires. Elle demandera donc de la part de l'équipe d'anesthésie une adaptation et souvent une majoration du traitement antalgique post opératoire. (Sing 2016)

Le risque de dépendance, abus, suicide, concerne bien entendu les patients (DCNC) et peu les patients palliatifs. 895 décès entre 2006-2016 aux Etats Unis dus aux opiacés dans la population cancéreuse pour 193.500 dans la population générale. (Chino 2018)

Il sera abordé par un autre expert.

Le problème de dysfonctionnement endocrinien n'a souvent pas été systématiquement investigué chez les patients (DCNC). Cependant l'hypogonadisme hypogonadotrope est bien connu chez les patients porteurs de pompe avec administration intrathécale de morphine. (Abs 2000) Il est décrit aussi chez des patients sous morphine orale dans des études sur des nombres restreints de patients et un traitement par substitution de testostérone peut être utile. (Raheem 2017)

La dose, la durée du traitement par opioïdes peuvent être incriminés.

Le manque de testostérone peut avoir des conséquences au niveau musculaire et osseux ; au niveau sexuel, le manque de libido et l'impuissance sont notés chez l'homme. (De Maddalena 2012) Chez la femme, perturbation du cycle. Ces dysfonctionnements sexuels peuvent avoir des conséquences importantes en termes d'estime de soi et de relation de couple.

La rétention urinaire est un problème péri-opératoire et est retrouvée dans l'administration chronique d'opiacés par voie intrathécale (Kleinmann 2017). Elle peut être aussi retrouvée en DCNC. (Panicker 2012)

La myoclonie peut se retrouver chez des patients sous hautes doses de morphine ; jusqu'à 83 % des patients cancéreux décrits dans une étude (Glare 2006). Elle ne semble pas liée aux taux plasmatiques de M3 glucuronide. (McCann 2010)

Les apnées du sommeil sont fréquentes chez des patients DCNC (24% selon une review 2015) et peuvent disparaître à l'arrêt des opiacés. (Correa 2015, Javaheri 2017)



La prescription d'opioïdes chez la personne âgée est à risque de surdosage pour des raisons pharmacocinétiques (diminution activité hépatique, diminution élimination rénale, diminution protéines plasmatiques...) ou pharmacodynamiques. Les opioïdes sont incriminés (mais pas dans toutes les études) dans les chutes pouvant entraîner fracture du poignet et du col du fémur et tassement vertébral. (Miller 2011) (Voir autre exposé)

Chez les patients diabétiques gastroparétiques, les opioïdes 'forts' entraînent une aggravation des douleurs abdominales, du ballonnement et diminue la qualité de vie. (Hasler 2018)

5.2.2. Effets indésirables de certains opioïdes en particulier

NB : toutes les métabolisations passant par les cytochromes 3A4 ou 2D6 peuvent être augmentées ou diminuées lors d'association à d'autres médicaments ou produits diminuant (inhibiteur) ou augmentant (inducteur) l'activité de ces cytochromes. Ceci peut renforcer ou diminuer l'efficacité et les effets indésirables. Cela concerne la codéine, le tramadol, la tilidine (+2C19), l'oxycodone, et la méthadone.

A noter que les associations médicamenteuses sont très fréquentes en DCNC, ce qui augmente le risque d'interaction.

La codéine : précision sur métabolisme : 2D6 pour être transformée en morphine, 3A4 pour être éliminée en principe inactif dans l'intestin. L'inhibition par un inhibiteur du 3A4 a amené chez un métaboliseur rapide 2D6 un surdosage de morphine potentiellement dangereux.

La codéine en combinaison avec le paracétamol est impliquée en usage chronique dans les céphalées induites par les analgésiques ; ces céphalées sont nettement plus fréquentes chez la femme. (Evers 1999)

Le tramadol doit être métabolisé en M1 par le cyt P450 2D6 pour être actif.

Le risque d'épilepsie est augmenté à haut dosage.

L'arrêt du tramadol peut entraîner un sevrage opioïde mais aussi un sevrage de la composante noradrénergique. Paranoïa, attaque de panique, hallucinations, anxiété extrême, sensations étranges dans les membres sont rencontrées dans 1 cas de sevrage sur 8. (Senay 2003)

Le tramadol, la méthadone (phénylpipéridines) et la tilidine peuvent être impliqués dans la survenue de syndromes sérotoninergiques (Gillman 2005), surtout si utilisés avec d'autres inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (agitation, hallucinations, coma, labilité tensionnelle, hyperthermie, rigidité, hyperréflexie, nausées, vomissements, diarrhée, ...).

La tilidine plus naloxone (Valtran) : attention en cas d'insuffisance hépatique, diminution de la formation de nortilidine et risque d'accumulation de naloxone diminuant l'effet antalgique. (Brennscheidt 2007)

La buprénorphine a la réputation d'avoir un effet plafond. Dahan a montré que cet effet plafond concernait la dépression respiratoire mais pas l'analgésie. (Dahan 2006)

Les doses transdermiques jusqu'à 140 µg/heure sont efficaces en douleur cancéreuse (Mercadante 2006). L'administration de morphine ou autre opioïde pour les douleurs incidentes chez des patients sous buprénorphine est efficace. (Sittl 2006, Silverman 2017)

L'oxycodone est métabolisée principalement par le cyt P450 3A4 et marginalement par le 2D6.



L'oxycodone/naloxone : prudence en cas d'insuffisance hépatique légère ; contreindiqué en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère.

L'hydromorphone SR (Sustained-release, à libération prolongée), l'oxycodone SR en gélules ou comprimés : le fait de croquer la gélule ou le comprimé pourrait entraîner un surdosage. Divers essais sont réalisés actuellement pour éviter tout risque d'effet immédiat. (Mercadante 2017)

Le fentanyl est métabolisé par le cytochrome P450 3A4 ; la prise d'inducteur du 3A4, telle que la rifampicine ou le millepertuis, entraîne une diminution parfois importante des taux plasmatiques. En corollaire, lors de la suppression de la rifampicine du traitement, un surdosage opioïde peut apparaître. Les réactions cutanées suite à l'application chronique de patch sont possibles : les composants de la colle sont souvent incriminés ; le changement vers un patch d'une autre marque apporte parfois la solution.

La méthadone, est plus délicate à utiliser en douleur chronique et la rotation d'un opioïdes vers la méthadone demande une hospitalisation pour éviter tout risque de surdosage.

Elle est métabolisée par le cytochrome P450 3A4. Le risque d'allongement de l'intervalle QT peut apparaître surtout lors de l'augmentation de dose ou d'association à un inhibiteur de cytochrome. (Falconer 2007)

Le risque de décès parmi les patients DCNC traités par méthadone comparés à ceux traités par morphine est plus élevé pour ceux sous méthadone même à dose inférieure à 20 mg. (Ray 2015)

Le piritramide, médicament de distribution très 'locale', mérite une note : s'il est un excellent opiacé antalgique en cas de douleur aiguë avec un effet sédatif intéressant, il peut entraîner contrairement à ce qui a été indiqué (Freye 1991) parfois une addiction difficile à traiter : l'effet rapide par injection explique son pouvoir addictif. L'addiction se rencontre entre autres, auprès du personnel soignant ayant un accès aisé au produit. L'usage prolongé et donc en DCNC doit en être proscrit.

5.3. Conclusion du jury

5.3.1. Généralités

Tout d'abord, le jury tient à souligner les limites de l'étude de la littérature au sujet des effets indésirables rapportés :

- Beaucoup de drop out pendant les RCTs incluses (en moyenne 25,1% jusqu'à même 50%) en raison des effets indésirables.
- La relative courte durée des RCTs.
- Les biais en raison des critères d'inclusion/d'exclusion des patients : par ex. uniquement les patients qui toléraient bien les opioïdes par le passé.
- Le nombre limité de patients dans les RCTs, le mauvais compte-rendu des effets indésirables.
- Seuls les RCTs sont repris.
- Certains syndromes douloureux ont été exclus (syndromes douloureux palliatifs, SDRC).

Selon le jury, cela aurait pu entraîner une sous-estimation des effets indésirables des opioïdes.

Le jury a conclu que les preuves existantes de l'apparition d'effets indésirables provenaient de recherches sur la douleur cancéreuse aiguë. On peut donc supposer que ces résultats s'appliquent également à la douleur chronique. Il n'existe pas suffisamment de données probantes sur les effets à long terme pour tirer des conclusions définitives.



Le jury a conclu qu'il existe pourtant suffisamment de preuves pour les effets indésirables énumérés ci-dessous :

La **constipation** est un effet secondaire courant et habituellement persistant (fréquence estimée à 11,3%). La constipation persistante induite par les opioïdes nécessite un traitement, parfois coûteux. Les traitements conventionnels de la constipation sont applicables. La constipation a été signalée avec des preuves modérées dans l'étude Cochrane d'Els (Els 2017a).

La **sédation** et la **somnolence** sont également des effets secondaires courants qui ont été signalés avec des preuves modérées dans l'étude Cochrane d'Els (fréquence estimée à 10,3%). Il convient d'en tenir compte lors de la conduite d'un véhicule (voir réponse à la question 8). Dans certaines situations (ex. en milieu palliatif), cet effet indésirable peut être acceptable pour le patient.

Des **nausées** et des **vomissements** ont été signalés avec des signes modérés et faibles dans l'étude Cochrane d'Els, avec une fréquence estimée à 20,9% pour les nausées et à 8,9% pour les vomissements. C'est aussi l'effet indésirable le plus courant au début du traitement aux opioïdes. Les nausées diminuent souvent après quelques jours, mais persistent plus longtemps chez certains patients. Différents mécanismes jouent un rôle (stimulation du centre vomitif par la zone de déclenchement des chimiorécepteurs, stimulation du tube digestif, stimulation vestibulaire, stimulation corticale).

Le traitement comprend le métoclopramide en première ligne, surtout lorsque les nausées surviennent peu après les repas et s'accompagnent de ballonnements ; les setrons et l'halopéridol peuvent également être utiles. La persistance des nausées nécessite parfois la rotation des opiacés. Il faut trouver un équilibre entre le soulagement de la douleur et les nausées. En cas de douleur chronique, les nausées persistantes ne seront pas bien tolérées par le patient. (*Avis d'expert*)

Le jury estime que les effets indésirables suivants sont également importants, malgré le fait que le groupe de littérature n'a pas fourni suffisamment de preuves :

Le **vertige** n'a pas été retenu dans le rapport du groupe bibliographique, mais a été cité par l'expert comme un effet indésirable important.

L'**hyperalgésie** n'a pas été signalée dans les études choisies par le groupe bibliographique, mais elle a fait l'objet de nombreuses recherches sur l'utilisation de fortes doses d'opioïdes en anesthésie (*Avis d'expert*). Elle est rare, mais peut également survenir (être présente) lors d'un traitement chronique des patients en fin de vie ou en fin de traitement, même relativement rapidement chez des personnes qui y sont vraisemblablement sensibles. (*Avis d'expert*)

La **dépression respiratoire** est l'effet indésirable le plus redouté de l'anesthésie périopératoire chez les patients sous opioïdes et est également à l'origine de nombreux cas de surdose mortelle d'opioïdes aux États-Unis. Le jury recommande d'être vigilant face à cet effet indésirable, surtout dans le cas de facteurs de risque tels que l'apnée du sommeil. (*Avis d'expert, forte recommandation*)

Les patients rapportent des **impressions de dépersonnalisation** dans les enquêtes après l'abandon progressif des opiacés et sont décrits comme tels « il est fréquent d'entendre ces patients non pas parler de somnolence, mais de fond nuageux, de brume plombant en permanence la pensée pendant qu'ils étaient sous opiacés ». L'impression d'un changement de personnalité est également significative.

Les rares effets indésirables signalés pour lesquels l'étude documentaire ne recense que peu de preuves et que le jury ne peut recommander sont les suivants : hypogonadisme, troubles de la



reproduction chez les femmes, dysfonction érectile et suppression de la testostérone chez les hommes, effets dysimmunitaires.

5.3.2. Effets indésirables liés à des produits spécifiques

Les effets indésirables spécifiques suivants n'ont pas été retenus dans la recherche bibliographique, mais ont été mentionnés par l'expert.

Fentanyl: Les réactions cutanées suite à l'application chronique de patch sont possibles : les composants de la colle sont souvent incriminés ; le changement vers un patch d'une autre marque apporte parfois la solution.

Le **tramadol** peut provoquer une hypoglycémie selon les guides de pratique clinique Worel 2017, NHG 2018, ce qui veut dire qu'il faut faire preuve de prudence avec les médicaments hypoglycémisants (et en cas de diabète combiné à une insuffisance rénale). Le risque de convulsions doit également être pris en compte. (*Avis d'expert, faible recommandation*)

Les professionnels de la santé sont priés de signaler les effets indésirables des opioïdes au département Vigilance de l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS). La notification peut se faire en ligne via www.gelefiche.be ou via la « fiche jaune » disponible via le Répertoire Commenté des Médicaments et via la Folia Pharmacotherapeutica.

La fiche jaune peut être envoyée par courrier postal à l'AFMPS - Service Vigilance - Eurostation II - Place Victor Horta 40/40 - 1060 Bruxelles, par fax au 02/528.40.01, ou par e-mail à : adversedrugreactions@fagg-afmps.be.



6. Existe-t-il des contre-indications précises pour les différents opioïdes. Quelle est l'importance de la forme galénique ?

6.1. Que dit l'étude de la littérature ?

6.1.1. Que disent les guides de pratique ?

6.1.1.1. Avertissements spécifiques et contre-indications pour les différents opioïdes

Il existe un risque accru de dépression respiratoire lorsque des opioïdes sont pris avec des benzodiazépines, de l'alcool et d'autres sédatifs.

Le tramadol pourrait augmenter le risque de syndrome sérotoninergique en association avec d'autres médicaments à effet sérotoninergique (WOREL 2017, NHG 2018).

Le tramadol pourrait augmenter le risque de convulsions, en particulier en combinaison avec d'autres médicaments au risque connu (par exemple TCA, SSRI, antipsychotiques, stimulants du système nerveux central, antibiotiques du groupe des quinolones, théophylline) (WOREL 2017).

Une augmentation de l'irrigation sanguine cutanée (due à la transpiration, de la fièvre, une douche chaude) peut entraîner un risque accru d'effets indésirables liés aux opioïdes transdermiques (NHG 2018, KCE 2013).

Les opioïdes transdermiques risquent de ne pas être efficaces chez des patients cachectiques, l'absorption étant réduite (DOH_Ireland 2015, KCE 2013) (voir "Formulations d'opioïdes et voie d'administration" ([8.1.1.2.](#))).

La méthadone peut allonger l'intervalle QT, comme indiqué dans la plupart des guides de pratique, en particulier à des doses élevées. ASCO 2016 est le seul guide de pratique mentionnant également ce risque avec la buprénorphine.

6.1.1.2. Emploi de différentes formulations galéniques et voies d'administration

Pour autant que ce soit pratique et réalisable, la voie orale doit être utilisée pour les opioïdes (NPC_Canada 2017, NHG 2018, DOH_Ireland 2015, KCE 2013).

Les opioïdes à libération immédiate plutôt que des opioïdes à libération prolongée/de longue durée d'action sont recommandés lors de l'instauration du traitement (NPC_Canada 2017, WOREL 2017, CDC 2016, DOH_Ireland 2015). Cependant, le guide de pratique DOH_Ireland 2015 affirme également que



la titration des opioïdes par voie orale peut commencer adéquatement et en toute sécurité tant à l'aide de préparations orales à libération immédiate qu'avec des préparations à libération modifiée.

Les guides de pratique recommandent un traitement étalé sur 24 heures avec des formules à libération contrôlée pour les douleurs continues et stables.

Il n'y a pas de différence en efficacité analgésique entre les diverses préparations orales (dosage de sulfate de morphine toutes les 4 heures, 12 heures, 24 heures) (DOH_Ireland 2015). Le schéma des opioïdes oraux doit reposer sur les préférences du patient et la facilité de l'observance thérapeutique (DOH_Ireland 2015).

L'administration des opioïdes par voie buccale, sublinguale ou par la muqueuse nasale n'est indiquée que pour le traitement de la douleur paroxystique. Un rôle quelconque dans le traitement de la douleur continue est limité (DOH_Ireland 2015).

La douleur paroxystique peut être efficacement prise en charge soit à l'aide d'opioïdes à libération immédiate soit par des préparations buccales, sublinguales ou nasales de fentanyl. (DOH_Ireland 2015)

6.1.2. Que disent les études ?

L'étude de la littérature ne contient aucune donnée sur les études cliniques pouvant être utiles pour répondre à cette question.

6.2. Avis de l'expert (le Polain de Warroux 2018) (texte complet voir [Brochure orateurs](#))

6.2.1. Contre-indications des opioïdes

L'accent le plus important est mis actuellement sur la détection des patients à risque de mésusage. Plusieurs outils simples sont disponibles dans les recommandations de la SFETD 2016.

La cachexie est une contrindication pour les formes en patch.

Les risques respiratoires chez le patient BPCO, le risque d'apnée du sommeil demandent la prudence.

Les risques doivent clairement pris en compte dans : Iléus, pancréatite, prostatisme, asthme sévère.

Les posologies doivent être adaptées en cas d'insuffisance rénale et hépatique.

L'hypersensibilité au produit ou aux composants est très rare.

La buprénorphine est éliminée par voie hépatique, le fentanyl à $\frac{3}{4}$ par voie hépatique ; leur usage comprend moins de risque en cas d'insuffisance rénale.

Les Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase – phénelzine (Nardelzine) et méclobémide – qui sont des antidépresseurs de deuxième ligne et peu employés actuellement, sont une contrindication reprise dans toutes les monographies. Pour l'utilisation de tramadol et tapentadol, on peut comprendre le risque lié à la survenue d'un syndrome sérotoninergique (et de crise hypertensive) (Barann 2015). Pour



les autres, le risque est moins clair mais un case report de 2015 semble le confirmer pour la morphine. (Mateo-Carrasco 2015)

6.2.2. La forme galénique

En DCNC, on privilégie globalement les formes orales à libération lente et les formes transcutanées. Cependant, en pratique, la combinaison de forme lente et rapide peut être utile.

On proscrit les formes injectables pour leur effet flash et l'assuétude qu'elles peuvent provoquer.

La biodisponibilité des formes transcutanées peut ne pas être aussi régulière et constante que sur les notices, pouvant parfois induire un début de syndrome de sevrage. Il n'est pas rare que les patients ressentent un syndrome de sevrage à la fin de la période d'application du patch et doivent réduire l'intervalle de pose à 48 heures.

La biodisponibilité du fentanyl en patch peut être influencée entre autres par la chaleur locale (soleil, bouillotte, ...) provoquant un surdosage morphinique.

Chez des patients très maigres, l'absorption transcutanée se fait moins bien.

6.3. Conclusion du jury

6.3.1. Contre-indications

Les contre-indications des opioïdes doivent être adaptées au contexte du patient (patients palliatifs versus douleur chronique non cancéreuse (DCNC)). Les contre-indications, relatives, à considérer pour les patients DCNC sont : la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère, l'asthme sévère, les apnées du sommeil, les patients à risque de mésusage. (Voir question 11)

6.3.1.1. Risques d'interactions pharmacologiques

Il existe une majoration des risques liés à la combinaison des opioïdes et des autres médicaments psychotropes (benzodiazépines, antidépresseurs, neuroleptiques, antiépileptiques) mais aussi la prise de substances telles que l'alcool et le cannabis. Ces risques comprennent non seulement la dépression respiratoire mais aussi les autres effets indésirables énumérés plus haut dans la revue. Le tramadol mais aussi potentiellement d'autres opioïdes peuvent majorer le risque de syndrome sérotoninergique s'ils sont combinés aux médicaments ayant une implication dans la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (SSRI, SNRI, TCA) (WOREL 2017, NHG 2018).

6.3.1.2. Risques d'abus ou addiction

Une attention particulière doit être maintenue et intensifiée quant à la détection des patients à risque de mésusage.

Pour plus de précisions, le jury réfère à la réponse à la question 11.



Plusieurs outils simples sont disponibles dans les recommandations de la SFETD 2016.

6.3.1.3. Comorbidités

Généralités

Les antécédents et pathologies actives du patient doivent être clairement prises en compte dans le choix d'un traitement par opioïde notamment l'iléus médicamenteux ou mécanique, les apnées du sommeil, l'asthme sévère et la BPCO sévère.

Le prostatisme et les pathologies bilio-pancréatiques peuvent être aggravés par les opioïdes (augmentation du tonus des fibres circulaires).

Si l'hypersensibilité aux opiacés est très rare, de nombreux cas de réactions cutanées au patch sont observés. L'asthme aggravé par la morphine est induit par l'histamino-libération.

Ce point doit être complété par les recommandations d'usage concernant les patients fragiles (âgés, adolescents, insuffisants rénaux et hépatiques) particuliers qui seront traités en question 7.

Spécifiques à une molécule

Pour les molécules suivantes, des comorbidités spécifiques peuvent signifier une contre-indication d'utilisation :

- **Codéine** : métaboliseurs ultra-rapides connus du CYP2D6 (voir "Interactions"). Il n'y a pas d'outil disponible permettant de les détecter en pratique quotidienne.
- **Méthadone** : facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (génétique, médicamenteux). La méthadone peut induire un allongement du QT. Cet effet semble dose dépendant. Une vigilance particulière doit être apportée aux patients avec un QT long et cette molécule doit probablement être évitée ;
- **Tapentadol**: insuffisance hépatique et insuffisance rénale grave.
- **Tramadol**: épilepsie incontrôlée. Insuffisance rénale grave. (WOREL 2017)

6.3.2. Forme galénique : effet

Les Guides de pratique clinique recommandent un management continu de la douleur de fond par des médicaments à libération prolongée.

Certaines situations exceptionnelles peuvent justifier le recours à des formes plus rapides pour des douleurs des soins ou activités générant une douleur plus importante de manière ponctuelle dans la journée. (*Avis d'expert*)

IL n'y a pas de différence d'efficacité entre les différentes préparations orales de sulfate de morphine. (4 heures, 12 heures, 24 heures) (DOH Ireland 2015). Un schéma opioïde oral doit prendre en compte du choix du patient pour majorer son adhésion au traitement. (DOH Ireland 2015) En DCNC, on privilégie globalement les formes orales à libération lente et les formes transcutanées. Cependant, en pratique, la combinaison de forme lente et rapide peut être utile.

La durée d'efficacité d'un patch pour le fentanyl transdermique est variable.

L'absorption transcutanée des patchs peut être influencée par la fièvre, la transpiration profuse et les expositions externes aux sources de chaleur (douche, bouillotte). (NHG 2018, KCE 2013).



Chez des patients très maigres, l'absorption transcutanée est altérée avec un risque de sous dosage. Les formes injectables n'ont pas leur place dans le traitement de la douleur chronique. (*Avis d'expert, forte recommandation*)



7. Faut-il prêter une attention plus particulière à certaines catégories de patients (insuffisance hépatique, rénale, personnes âgées, adolescents) ?

7.1. Que dit l'étude de la littérature ?

7.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Les guides de pratique clinique s'intéressent uniquement à l'usage des opioïdes chez l'adulte.

D'après CDC 2016, on ne dispose que de preuves limitées concernant le traitement à long terme par opioïdes chez l'adolescent. Le risque d'usage abusif des opioïdes prescrits a été estimé à 20% parmi les adolescents (CDC 2016). L'utilisation d'opioïdes prescrits à un plus jeune âge est associée à un risque accru d'abus d'opioïdes plus tard dans la vie (CDC 2016).

Une approche "start low and go slow" pour le dosage des opioïdes est généralement recommandée chez la personne âgée (NHG 2018). Les cliniciens feront preuve d'une prudence supplémentaire et d'un monitoring accru pour réduire au minimum les risques des opioïdes prescrits à des patients âgés de ≥ 65 ans (CDC 2016). D'autre part, un traitement inadéquat de la douleur a été documenté dans cette population (CDC 2016).

L'utilisation de tables de conversion de doses pour la rotation des opioïdes (voir la section "Rotation des opioïdes" ([9.1.1.](#))) est à manier avec prudence, en particulier chez les personnes âgées et chez les patients avec une insuffisance rénale ou hépatique (WOREL 2017).

Les guides de pratique recommandent une prudence supplémentaire et un monitoring accru pour réduire au minimum les risques des opioïdes prescrits à des patients avec une insuffisance hépatique ou rénale (CDC 2016, NHG 2018, DOH_Ireland 2015).

Les cliniciens doivent faire preuve d'une prudence supplémentaire avec les opioïdes à libération prolongée ou de longue durée d'action et envisager un intervalle de dosage plus long lors de leur prescription à des patients avec des troubles fonctionnels rénaux ou hépatiques (CDC 2016, NHG 2018).

En cas de troubles rénaux légers à modérés (eGFR 30-89 mL/minute/1,73 m²), tous les opioïdes convenant pour la douleur cancéreuse sont utilisables, compte tenu d'une dose réduite ou d'une fréquence plus espacée à des taux d'eGFR plus bas (DOH_Ireland 2015). Une concertation avec le spécialiste s'impose lors de la prescription d'opioïdes en cas d'insuffisance rénale modérée à grave (DOH_Ireland 2015). L'alfentanil et le fentanyl sont recommandés par certains guides de pratique comme les opioïdes les plus sûrs de choix chez des patients avec une néphropathie de stade 4 ou 5 (eGFR <30 mL/minute/1,73 m²) (DOH_Ireland 2015, KCE 2013).



En cas de maladie hépatique, tous les opioïdes doivent être instaurés à des doses plus faibles et prescrits avec des intervalles de dosage plus longs (DOH_Ireland 2015). La revue du KCE 2013 recommande d'éviter l'oxycodone, la codéine, la méthadone, le tramadol et l'oxymorphone en cas d'insuffisance hépatique. Dans l'insuffisance hépatique avancée, les dosages recommandés doivent être spécifiques pour le patient et l'avis d'un spécialiste s'impose (DOH_Ireland 2015). La voie transdermique et les préparations à libération prolongée (SR) doivent être évitées dans cette population (DOH_Ireland 2015), sinon un monitoring s'impose (KCE 2013).

7.1.2. Que disent les études ?

L'étude de la littérature ne contient aucune donnée sur les études cliniques pouvant être utiles pour répondre à cette question.

7.2. Avis de l'expert (Decoutere 2018) (*traduction* : texte original voir [Brochure orateurs](#))

7.2.1. Généralités

Formuler des recommandations sur l'utilisation des opioïdes chez les patients souffrant de douleur chronique dans des populations particulières de patients représente sans aucun doute un défi. Elles sont rarement prises en compte dans la recherche clinique et, par conséquent, les conseils relatifs au choix et à la posologie des opioïdes au sein de ces populations proviennent souvent de recherches pharmacocinétiques de petite échelle et de l'expertise clinique. Dans les paragraphes suivants, nous envisagerons individuellement l'utilisation des opioïdes chez les patients atteints d'insuffisance rénale, d'insuffisance hépatique, chez les patients gériatriques et chez les adolescents. Nous accorderons une attention particulière aux écarts entre la littérature et les difficultés d'application de ces recommandations dans la pratique clinique.

7.2.2. Patients atteints d'insuffisance rénale

Le problème de l'utilisation des opioïdes dans le traitement de la douleur chronique chez les patients atteints d'insuffisance rénale est le suivant : non seulement la clairance du médicament de base diminue, mais cette situation peut aussi affecter l'accumulation de ses métabolites. L'élimination s'en trouve donc prolongée.

Il est toutefois difficile de formuler des recommandations concrètes sur les réductions de doses parce qu'il n'existe actuellement aucune relation univoque entre la fonction rénale d'un patient et l'élimination des métabolites des opioïdes. Par conséquent, on fait souvent appel à la recherche pharmacocinétique, les préférences du patient et l'expérience de la pratique clinique. Les conseils suivants tiennent compte des guides de pratique clinique du centre d'informations sur les médicaments du Royaume-Uni (UKMI 2016), avec retour par rapport à la pratique belge.

7.2.2.1. Opioïdes pouvant être utilisés sans risque en cas d'insuffisance rénale

Dans les guides de pratique clinique proposés par le groupe bibliographique, le fentanyl et l'alfentanil sont considérés comme les meilleurs produits pour les patients atteints d'insuffisance rénale. Dans le



traitement de la douleur chronique, l'utilisation de l'alfentanil n'est pas utile en Belgique, car il n'est disponible que sous voie parentérale.

En plus du fentanyl, la buprénorphine peut également être avancée comme un choix possible d'opioïde chez les patients souffrant d'insuffisance rénale et de douleur chronique, et ce en raison de considérations pharmacocinétiques.

7.2.2.1.1. Fentanyl

Le fentanyl est un opioïde à courte durée d'action qui est rapidement métabolisé dans le foie en norfentanyl et autres métabolites inactifs non toxiques, avec seulement 5 à 10% d'excrétion non modifiée dans l'urine. Par conséquent, on ne constate pas d'accumulation cliniquement pertinente de fentanyl chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique. Soulignons que le fentanyl est un opioïde très puissant et que sa prescription doit être suivie par un médecin qui connaît suffisamment bien le produit. Plusieurs rapports de cas ont fait état d'une dépression respiratoire avec le fentanyl transdermique chez des patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal, en particulier chez des patients naïfs aux opioïdes. Par conséquent, comme chez les patients ayant une fonction rénale normale, il est recommandé de n'introduire les patchs que lorsque la douleur a déjà été maîtrisée par une autre voie.

Il n'existe que des preuves limitées indiquant que l'on peut utiliser le fentanyl de manière sûre et efficace chez les patients hémodialysés. (Kotlinska-Lemieszek 2014) La dialyse n'influence pas l'analgésie.

Malgré des données limitées et une certaine inquiétude au sujet de l'accumulation, le fentanyl est l'opioïde de premier choix chez les patients atteints d'insuffisance rénale (Douglas 2009). Il est d'ailleurs toujours recommandé d'ajuster soigneusement la dose et de surveiller étroitement le patient pour déceler tout signe de toxicité, car la réponse pharmacocinétique interindividuelle est vaste pour le fentanyl. En cas d'insuffisance rénale grave ou d'urémie élevée, il peut être recommandé de réduire la dose : une urémie élevée réduit déjà la conscience des patients et l'ajout d'un opiacé peut brouiller les pistes encore davantage.

7.2.2.1.2. Buprénorphine

La buprénorphine s'est avérée utile comme analgésique chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave. Comme le fentanyl, la buprénorphine est métabolisée par le foie, et seule une petite quantité est excrétée à l'identique par les reins. Après métabolisation, 2 métabolites sont produits : le buprénorphine-3-glucuronide et la norbuprénorphine, qui sont évacués par l'urine. Cependant, la première est inactive sans activité analgésique. Le second – la norbuprénorphine – a une activité analgésique 40 fois moins puissante et ne semble pas traverser la barrière hématoencéphalique, ce qui réduit les risques d'effets neurologiques indésirables. On peut lutter efficacement contre la douleur en optant pour une forme transdermique combinée avec une forme sublinguale pour la douleur paroxystique.

Une petite étude prospective (n = 42) comparant, dans le cas de la douleur cancéreuse, la tolérance et le contrôle de la douleur entre la buprénorphine transdermique chez les patients atteints d'insuffisance rénale et le fentanyl transdermique chez les patients sans insuffisance rénale n'a révélé aucune différence significative dans les scores de douleur ou les effets indésirables et les auteurs ont conclu que la buprénorphine serait aussi efficace et sûre que le fentanyl (Melilli 2014). Cependant, la taille de l'échantillon de l'étude reste limitée pour tirer des conclusions définitives. Par conséquent, malgré le fait qu'il existe peu de données probantes sur l'utilisation de la buprénorphine en cas d'insuffisance rénale, on peut théoriquement affirmer, sur la base de la pharmacocinétique, qu'elle est relativement sûre. Il est recommandé de doser la forme transdermique comme chez les patients sans



insuffisance rénale, et le produit est également utilisé chez les patients dialysés. Dans la pratique, on observe parfois une meilleure tolérance par rapport au fentanyl.

7.2.2.2. Opiïdes à utiliser avec prudence en cas d'insuffisance rénale

L'utilisation du tramadol, de la morphine, de l'hydromorphone, de la méthadone et de l'oxycodone comme opiïdes dans le traitement de la douleur chronique peut être envisagée, mais avec prudence, car ce sont des produits partiellement éliminés par voie rénale. Il est conseillé de commencer le traitement avec des doses plus faibles et/ou des intervalles posologiques plus longs. La dose doit être augmentée graduellement et lentement en fonction de la réponse à la douleur et des effets indésirables observés. Les préparations à effet prolongé doivent être évitées autant que possible ou prises uniquement lorsqu'une dose appropriée s'est avérée sûre et efficace.

7.2.2.2.1. Tramadol

Le tramadol est métabolisé dans le foie en son métabolite actif, l'O-desméthyltramadol, mieux connu sous le nom de métabolite M1, qui contribue à son effet analgésique. Le tramadol et son métabolite sont tous deux éliminés par voie rénale (on estime que 90 % de la dose orale est évacuée par les reins), ce qui peut provoquer une accumulation en cas d'insuffisance rénale. Le profil des effets indésirables du tramadol est légèrement différent de celui des opiïdes forts, avec moins de constipation par rapport à la morphine et un risque réduit de dépression respiratoire à doses analgésiques équivalentes. Cependant, une dépression respiratoire significative a été décrite avec du tramadol chez des patients atteints d'insuffisance rénale grave, ce qui peut s'expliquer par l'accumulation du métabolite M1, lequel présente une grande affinité avec les récepteurs opiïdes (Ashmore 2008).

La demi-vie du métabolite M1 chez les volontaires sains est de ± 8 heures, ce qui est comparable à celle du tramadol. Cependant, chez les patients dont la clairance est inférieure à 5 mL/minute, cette demi-vie monte à ± 17 heures, des valeurs extrêmes étant mentionnées dans la littérature (>40 heures) (Murtagh 2007).

Il est donc logiquement recommandé de prolonger l'intervalle posologique jusqu'à 12 heures chez les patients présentant une clairance inférieure à 30 mL/minute et d'éviter le tramadol si la clairance passe sous la barre des 10 mL/minute (Ashmore 2008). En pratique, le tramadol devrait donc être utilisé avec beaucoup de prudence en cas d'insuffisance rénale terminale, en commençant par de faibles doses (50 mg toutes les 8 heures) et en augmentant la dose en fonction de la tolérance. Ces résultats découragent l'usage de préparations à action prolongée dans cette population, car elles ne permettent pas d'établir un schéma posologique souple et sûr. Le titrage de tramadol en gouttes peut être utile en pratique, car même à faible dose, il peut avoir des effets indésirables importants au niveau du système nerveux central chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique.

7.2.2.2.2. Morphine

La morphine est l'opioïde le plus étudié dans le monde pour le contrôle de la douleur et elle est considérée comme la norme à laquelle les autres opioïdes sont comparés. La morphine est métabolisée dans le foie en deux métabolites principaux : le morphine-3-glucuronide (M3G) et le morphine-6-glucuronide (M6G), qui sont tous deux éliminés par les reins, ainsi que 10 % de la morphine elle-même (Douglas 2009, Ashmore 2008, Murtagh 2007).

Le métabolite M6G est un analgésique puissant qui traverse également la barrière hématoencéphalique. Il faut absolument en tenir compte chez les patients atteints d'insuffisance rénale, car la demi-vie peut passer de ± 2 heures à 27 heures en cas d'insuffisance rénale terminale. C'est la raison pour laquelle on observe parfois des effets indésirables prolongés de la morphine



(sédation, dépression respiratoire) après l'arrêt de la morphine elle-même. En ce qui concerne l'accumulation de M3G, les effets sont moins clairs puisque ce métabolite n'a pas d'activité analgésique ni d'affinité pour les récepteurs opioïdes.

Par conséquent, si nous effectuons une rotation des opioïdes selon les tableaux de conversion existants en convertissant à la dose équianalgésique de morphine orale, nous courons un plus grand risque de surdose et de narcose importante/suppression du système nerveux central dans cette population, compte tenu de la présence accrue des métabolites actifs. Il est recommandé de réduire le dosage à un facteur 3, ou mieux encore, d'opter pour une alternative sans métabolites actifs (Murphy 2005, Mercadante 2015).

La morphine est loin d'être un médicament idéal à utiliser chez les patients souffrant d'insuffisance rénale et de douleurs chroniques, et ce pour deux raisons : d'une part parce qu'elle nécessite souvent des doses élevées, chose impossible à mettre en place à cause des effets indésirables, et d'autre part parce qu'au sein de cette population, les préparations longues peuvent déjà être complètement évitées, sans compter que la forme à libération immédiate n'est pas remboursée.

7.2.2.2.3. Hydromorphone

L'hydromorphone est un dérivé synthétique de la morphine dont la durée d'action est plus courte. L'hydromorphone est métabolisé en hydromorphone-3-glucuronide (H3G), qui s'accumule en cas d'insuffisance rénale, entraînant des taux jusqu'à 4x plus élevés que chez les patients ayant une fonction rénale normale. Il a été décrit que l'accumulation peut provoquer une neurotoxicité (myoclonie, délire) et un déclin cognitif (Murphy 2005).

À l'heure actuelle, il n'existe que peu de données probantes garantissant une utilisation sûre de l'hydromorphone en cas d'insuffisance rénale, mais des études réalisées sur des patients hémodialysés démontrent une réduction effective de la douleur sans toxicité significative des opioïdes (Davison 2008).

La disponibilité des préparations orales à libération immédiate sur le marché belge permet un titrage prudent à faibles doses (1,3 mg à libération immédiate), de sorte que leur utilisation peut être justifiée sous surveillance étroite.

7.2.2.2.4. Oxycodone

Par métabolisme hépatique, l'oxycodone se transforme en oxymorphone et noroxycodone. Seul le premier métabolite a un effet opioïde cliniquement significatif. La recherche pharmacocinétique a montré que, par rapport aux patients sans insuffisance rénale, les individus qui ont dû subir une transplantation rénale en raison d'une insuffisance rénale présentaient une augmentation significative de la demi-vie de l'oxycodone ainsi qu'une accumulation des métabolites, mais avec une très grande variation interindividuelle. Des rapports sur la toxicité de l'oxycodone en cas d'insuffisance rénale ont également été décrits dans la littérature (King 2011).

Les valeurs de l'ASC de l'oxycodone, de la noroxycodone et de l'oxymorphone sont respectivement 60%, 60% et 40% plus élevées que chez des volontaires normaux. Compte tenu des données limitées, mais de l'utilisation encore très répandue de l'oxycodone en Belgique, il est recommandé de commencer par une faible dose et de l'augmenter prudemment jusqu'à trouver l'équilibre adéquat entre le contrôle de la douleur et les effets indésirables. Le producteur recommande une réduction de 50% de la dose initiale en cas d'insuffisance rénale (5 mg toutes les 12 heures au lieu de 5 mg toutes les 6 heures).



7.2.2.2.5. Méthadone

La méthadone est un opioïde à la longue demi-vie, de sorte qu'il convient bien au traitement de la douleur chronique sévère. Environ 20% de la dose est éliminée par les reins, mais la majorité est métabolisée par le foie et excrétée sous forme de métabolites inactifs de la pyrrolidine dans le tractus gastro-intestinal. Des études à très petite échelle ont montré que les patients anuriques, les patients en hémodialyse ou en dialyse péritonéale ne présentaient aucune accumulation de méthadone et que <1% de la méthadone était éliminée par la dialyse, ce qui a permis à l'auteur de conclure que l'utilisation de la méthadone est sûre chez les patients souffrant d'insuffisance rénale (Kreek 1980). Toutefois, comme il n'existe pas d'autres études et qu'on trouve d'importantes différences pharmacodynamiques et pharmacocinétiques interindividuelles, un suivi étroit demeure nécessaire. Le producteur déconseille l'utilisation de la méthadone chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou recommande des doses plus faibles. Étant donné la flexibilité limitée des doses sur le marché belge (Mephenon 5 mg), l'utilisation de la méthadone est toutefois réduite pour cette population et c'est à un spécialiste de la douleur qu'il appartient de prescrire ce produit, et ce sous surveillance stricte.

7.2.2.3. Opiïdes à éviter en cas d'insuffisance rénale

7.2.2.3.1. Codéine

La codéine est métabolisée en de nombreux métabolites actifs, dont le glucuronide codéine 6 est le plus important (pharmacologiquement actif et éliminé par les reins). 10 % de la codéine est transformée en morphine, ce qui explique l'activité analgésique de la codéine. L'élimination rénale de la codéine et de ses métabolites diminue considérablement chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à grave. La littérature mentionne des cas graves d'hypotension, d'insuffisance respiratoire et de narcose chez des patients présentant une insuffisance rénale avancée. En milieu clinique, par exemple avec l'utilisation de la codéine dans les préparations combinées (comme le Dafalgan codéine® ou l'Algocod®), des nausées graves ou de la stupeur peuvent survenir chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal. Dans les cas d'insuffisance rénale grave, l'utilisation de la codéine est donc déconseillée et n'est pas recommandée dans la pratique compte tenu des différentes options de traitement qui existent pour lutter contre la douleur chronique chez les patients atteints d'insuffisance rénale (Murtagh 2007).

**Tableau 6.** Dosage et points d'attention des opioïdes dans le traitement de la douleur chronique grave en cas d'insuffisance rénale

Médicament	Dose initiale et évolution	Points d'attention en cas d'insuffisance rénale
Fentanyl transdermique	<p>Début : de préférence <u>pas</u> pour les patients naïfs aux opioïdes ! Commencez par un autre opioïde à libération immédiate.</p> <p>Après 3 à 7 jours : déterminez la dose sur 24 heures d'un autre opioïde oral à libération immédiate.</p> <p>Rotation des opioïdes vers le fentanyl transdermique</p> <p>En cas de malabsorption ou d'impossibilité de prise orale : commencez par 12,5 µg/72 heures patch</p>	<ul style="list-style-type: none"> • N'est <u>pas</u> dialysé • Métabolisme du CYP3A4 en <u>métabolites inactifs</u> • Début de l'effet 18-24 heures après la 1^{re} application • Cachexie ou tolérance aux opioïdes : toutes les 48 heures • Le patch est un système matriciel qui permet de couper malgré la notice qui le déconseille (Pletmedicatie 2018). Il est utilisé en pratique clinique, ce qui permet d'ajuster prudemment le dosage.
Buprénorphine transdermique	<p>Début : de préférence <u>pas</u> pour les patients naïfs aux opioïdes ! Commencez par un autre opioïde à libération immédiate.</p> <p>Après 3 à 7 jours : déterminez la dose sur 24 heures d'un autre opioïde oral à libération immédiate.</p> <p>Rotation des opioïdes vers le buprénorphine transdermique</p> <p>En cas de malabsorption ou d'impossibilité de prise orale : commencez par 35 µg/72 heures patch</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Est dialysé • Métabolisme du CYP3A4 et glucuronidation en 1 métabolite inactif et 1 métabolite actif, mais moins efficace • Début de l'effet 72 heures après la 1^{re} application • Cachexie ou tolérance aux opioïdes : toutes les 48 heures • Le patch est un système matriciel qui permet de couper malgré la notice qui le déconseille (Pletmedicatie 2018). Il est utilisé en pratique clinique, ce qui permet d'ajuster prudemment le dosage.
Hydromorfone Libération immédiate	<p>CrCL <60 mL/minute :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Début : 25-50 % de la dose normale (ex. 1,3 mg toutes les 4 à 6 heures si nécessaire) - Titrage graduel et éviter un maximum les préparations à libération prolongée 	<ul style="list-style-type: none"> • Métabolisme en <u>métabolites inactifs</u> = avantage par rapport à la morphine et à l'oxycodone chez les patients atteints d'une insuffisance rénale et hépatique • Accumulation de métabolite neurotoxique possible en cas d'insuffisance rénale grave
Oxycodone Immédiate release	<p>CrCL <60 mL/minute:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Début : 5 mg toutes les 12 heures, libération prolongée - Titrage graduel et éviter un maximum les préparations à libération prolongée 	<ul style="list-style-type: none"> • Métabolisme du CYP2D6 et CYP3A4 en métabolites actifs (non toxiques)



Tramadol Immediate release	CrCL <30 mL/minute: - Début : 50 mg toutes les 12 heures - Titration : + 25-50 mg après 3-7 jours - Maximum 200 mg/jour CrCL <10 mL/minute: Non recommandé	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Effet dose-plafond</u> analgésique • 1/3 du potentiel de la morphine • Plus grande variation interindividuelle • Métabolisme du CYP2D6 en métabolites actifs (interactions) • Étourdissements et nausées fréquents : évolution lente pour améliorer la tolérance • Moins de sédation et de constipation que les opioïdes forts • Évité en cas de risque d'épilepsie • Éviter les préparations à effet prolongé
Méthadone	À commencer et à suivre par un spécialiste ayant une expertise en thérapie de la douleur	
Morphine	CrCL <50 mL/minute: - Début : 5 mg toutes les 4-6 heures si nécessaire CrCL <20 mL/minute: - Début : 5 mg et intervalles plus longs entre les doses CrCL <10 mL/minute: Non recommandé, aucune spécialité disponible sur le marché belge pour un faible dosage	<ul style="list-style-type: none"> • Diminution de la clairance du métabolite actif et potentiellement neurotoxique • Éviter les préparations à effet prolongé
Codéine	Non recommandé	<ul style="list-style-type: none"> • Diminution de la clairance de la codéine et du métabolite actif

7.2.3. Patients atteints d'insuffisance hépatique (UpToDate 2018a)

Le foie est l'organe qui joue un rôle majeur dans le métabolisme et la clairance des opioïdes. Nous sommes confrontés à un problème dans la pratique : chez un patient atteint d'insuffisance hépatique, comme dans le cas de l'insuffisance rénale, l'eGFR, nous ne pouvons pas utiliser une formule pour estimer dans quelle mesure la clairance d'un médicament a diminué et comment dispenser de bons conseils en matière de doses.

Dans la pratique, nous utilisons comme guide le score de Child-Pugh ou score MELD, qui se base sur des paramètres tels que l'albumine, la bilirubine, le taux de prothrombine et la présence d'ascite pour évaluer la gravité de l'insuffisance hépatique, mais ces systèmes de score ne sont pas spécifiquement conçus pour prévoir la capacité du foie à métaboliser des médicaments. Il faut envisager de modifier les politiques de prescription chez les patients atteints d'une maladie hépatique étendue (par ex. fibrose ou cirrhose), en particulier en présence d'hypertension portale ou d'une insuffisance rénale associée. Tous les opioïdes peuvent induire ou exacerber l'encéphalopathie hépatique.

Étant donné que le système enzymatique du foie joue un rôle central dans le métabolisme des opioïdes (par ex. oxydation, conjonctions et glucuronidation), on peut généralement supposer que la fenêtre thérapeutique dans laquelle nous les opioïdes peuvent être utilisés en toute sécurité est plus étroite chez les patients présentant une insuffisance hépatique. La glucuronidation ne semble pas être affectée, c'est principalement le métabolisme oxydatif (via CYPp450) qui est touché (Soleimanpour 2016).



De plus, en cas d'insuffisance hépatique, on observe une altération de la perméabilité cutanée et de la circulation sanguine au niveau de la peau, ce qui rend l'utilisation des systèmes transdermiques peu fiable.

Dans le choix et le dosage des opioïdes chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, nous sommes donc guidés par les facteurs suivants :

- 1) Type de métabolisme
- 2) Implication du métabolisme de premier passage
- 3) Formes d'administration disponibles sur le marché belge
- 4) Remboursement et prix de revient

7.2.3.1. Opioïdes qui doivent être utilisés avec la prudence nécessaire en cas d'insuffisance hépatique

7.2.3.1.1. Morphine

L'accumulation de morphine ne peut être exclue chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave, car l'effet de premier passage de la morphine diminue, ce qui peut faire augmenter considérablement la biodisponibilité. En cas d'insuffisance hépatique grave, la biodisponibilité atteint presque 100% (cf. voie parentérale) ! Cependant, la glucuronidation de la morphine en ses métabolites demeure inchangée, ce qui constitue un avantage, car l'élimination en cas d'insuffisance hépatique n'en est pas grandement influencée. La morphine peut donc être utilisée comme opioïde pour traiter la douleur chronique en cas d'insuffisance hépatique, en commençant par une dose inférieure à la dose recommandée tout en maintenant l'intervalle posologique (par ex. 5 mg au lieu de 10 mg toutes les 4 heures) et en l'augmentant lentement en restant attentif aux signes de sédation, dépression et hypotension respiratoires (Tegeder 1999). Cette approche contredit certaines directives posologiques (DOH_Ireland 2015 Tableau, KCE 2013), car il est recommandé d'allonger l'intervalle posologique en cas d'insuffisance hépatique modérée, alors que c'est contraire à la pharmacocinétique. Si l'insuffisance hépatique est progressive, la dose peut être maintenue, mais il convient d'allonger l'intervalle. Les préparations à libération prolongée sont donc déconseillées. Sur le marché belge, aucun remboursement n'est prévu pour la morphine orale à libération immédiate, ce qui rend la préparation coûteuse si elle est utilisée dans un contexte chronique.

7.2.3.1.2. Hydromorphone

La biodisponibilité de l'hydromorphone oral s'élève seulement à 60% en raison de l'effet de premier passage relativement important (cf. morphine). En cas d'insuffisance hépatique, il faut donc s'attendre, tout comme pour la morphine, à ce que la biodisponibilité augmente. L'hydromorphone présente l'avantage d'être métabolisé par glucuronidation (en métabolites non toxiques), et puisque la glucuronidation n'est pas affectée chez les patients atteints de maladie hépatique, son utilisation peut se justifier pour cette population. Soulignons sa puissance 5 fois plus élevée par rapport à la morphine. Il est plausible de supposer qu'une dose plus faible peut être administrée (par ex. 1,3 mg toutes les 4 heures), mais il n'est généralement pas nécessaire de prolonger l'intervalle posologique, sauf en cas de cirrhose très grave du foie. Là encore, le guide de pratique clinique KCE 2013 recommande un allongement de l'intervalle posologique, ce qui est également contraire à la pharmacocinétique. Il n'existe pas de guides de pratique clinique pour les doses spécifiques. Cependant, la disponibilité de deux doses remboursées à libération immédiate sur le marché belge (1,3 et 2,6 mg) fait de



l'hydromorphone une option intéressante pour les patients atteints d'insuffisance hépatique si l'on tient compte du coût, à condition d'appliquer un titrage posologique prudent et de commencer en douceur.

7.2.3.1.3. Fentanyl

Le fentanyl est un opioïde hautement lipophile qui est métabolisé par le CYP3A4 par hydroxylation et désalkylation dans le foie en métabolites inactifs et non toxiques. Après administration, il se déplace vers les tissus musculaires et adipeux de l'organisme. Des recherches ont été menées sur l'utilisation du fentanyl chez les patients atteints de cirrhose et ont montré que la pharmacocinétique ne changeait pas par rapport aux personnes en bonne santé (Haberer 1982). Le guide de pratique clinique KCE 2013 considère donc que l'utilisation du fentanyl est sûre. Le fentanyl n'a toutefois été administré qu'une seule fois par voie parentérale (douleur aiguë). Une accumulation est à prévoir après de multiples administrations une fois que les tissus musculaires et adipeux seront saturés et que le foie prendra le relais pour l'élimination. Il s'agit donc d'une option uniquement valable en cas de douleur paroxystique. Le coût élevé et la disponibilité ambulatoire limitée du fentanyl par voie orale (transbuccale seulement) limitent son utilisation en Belgique chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Il est généralement admis que la circulation sanguine/l'absorption pharmaceutique par patch peut changer chez les patients atteints d'insuffisance hépatique et entraîner des effets imprévisibles. L'administration transdermique de fentanyl n'est pas recommandée pour cette population. La pertinence clinique de cette modification de la distribution/circulation sanguine n'est cependant pas claire (Soleimanpour 2016) et, en pratique, il est parfois nécessaire d'avoir recours à une application transdermique au sein de cette population si la prise orale s'avère impossible. Si la cirrhose s'accompagne d'une insuffisance rénale, le fentanyl peut être malgré tout être justifié. Certains experts (Jin 2011) sont d'avis que le fentanyl peut être une option pour certains patients atteints d'insuffisance hépatique, en commençant par un patch à la moitié de la dose normale recommandée.

7.2.3.2. Opiïdes à éviter en cas d'insuffisance hépatique

7.2.3.2.1. Tramadol

Le tramadol est métabolisé dans le foie par le CYP3A4 et le CYP2D6 en son métabolite actif, le O-desméthyltramadol, mieux connu sous le nom de métabolite M1, qui contribue à son effet analgésique. Dans les cas d'une insuffisance hépatique modérée, le tramadol s'accumule, avec une biodisponibilité accrue et une demi-vie prolongée, voire une activité analgésique réduite, en raison de la disponibilité réduite du métabolite actif. Il n'existe toutefois pas de guides de pratique clinique spécifiques pour l'ajustement des doses en cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Les préparations à libération prolongée sont à éviter pour cette population. Une dose de 50 mg à libération immédiate toutes les 12 heures (= allongement de l'intervalle posologique) ou de 25 mg toutes les 8 heures (= réduction de la dose) est recommandée chez les patients atteints de cirrhose si le tramadol est inévitable. Il est cependant préférable d'éviter l'utilisation du tramadol en cas d'insuffisance hépatique grave parce qu'il existe des options plus sûres (UpToDate 2018a, Soleimanpour 2016, Clinicalpharmacology 2018).



7.2.3.2.2. Oxycodone

L'oxycodone ne constitue pas un produit de premier choix chez les patients atteints d'insuffisance hépatique en raison de l'implication du CYP2D6 principalement et du CYP3A4 en partie dans son métabolisme en métabolites actifs. On a observé une augmentation significative des ASC (95 %) par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale et une Cmax de 50 % plus élevée, sans compter que la demi-vie de l'oxycodone augmente également. Par conséquent, la dose initiale et l'intervalle posologique doivent être allongés. En pratique, cela signifie qu'il faut utiliser de l'oxycodone à libération immédiate (Oxynorm®), mais étant donné la non-divisibilité du comprimé fondant et la dose initiale normale de 5 mg chez les patients naïfs aux opioïdes n'ayant pas une fonction hépatique normale, il est très difficile de commencer l'oxycodone à la dose initiale adaptée (1/3 à 1/2 de la dose normale) avec les préparations disponibles sur le marché belge. Le cas échéant, il est préférable de commencer avec un autre opioïde au sein de cette population et d'éviter complètement le produit en cas de maladie hépatique grave (Soleimanpour 2016, Clinicalpharmacology 2018).

7.2.3.2.3. Codéine

La codéine est métabolisée par le CYP2D6 en sulfate de morphine et en métabolites actifs, nécessaires pour obtenir un effet analgésique. L'efficacité de la codéine dans le traitement de la douleur au sein de cette population est donc difficile à prévoir et son utilisation n'est pas recommandée (Soleimanpour 2016).

7.2.3.2.4. Buprénorphine

L'implication du CYP3A4 dans le métabolisme de la buprénorphine et le fait que l'élimination de la buprénorphine dépend également du débit sanguin hépatique limite l'utilisation de la buprénorphine pour cette population de patients. On évite généralement l'administration transdermique et les concentrations plasmatiques par voie sublinguale augmentent considérablement. De plus, la buprénorphine elle-même peut entraîner une insuffisance hépatique, bien qu'elle soit réversible. L'expérience acquise avec l'utilisation de la buprénorphine chez les patients atteints d'insuffisance hépatique est insuffisante et le producteur recommande d'éviter son utilisation en cas d'insuffisance hépatique grave (Soleimanpour 2016, Clinicalpharmacology 2018).

7.2.3.2.5. Méthadone

L'expérience acquise avec l'utilisation de la méthadone est limitée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Il s'agit d'un produit dont la demi-vie est longue et qui est métabolisé par le CYP3A4 en métabolites inactifs. Le risque d'accumulation et de surdosage existe, mais n'est pas systématiquement décrit dans le cas d'une insuffisance hépatique légère à modérée (Novick 1985). En revanche, comme il existe déjà une grande variabilité pharmacocinétique interindividuelle au sein d'une population normale, la place de la méthadone dans le traitement de la douleur chronique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique est limitée. La méthadone est contre-indiquée dans les cas de maladie hépatique grave.



7.2.4. Personnes âgées

7.2.4.1. Généralités

Une méta-analyse montre que les opioïdes sont efficaces à court terme en cas de douleur chronique non cancéreuse (arthrose, neuropathie, autres causes) chez les personnes âgées de 65+ ans, et ce pour les critères de l'intensité de la douleur et des capacités physiques fonctionnelles, mais avec des capacités mentales fonctionnelles diminuées. L'efficacité à long terme (ainsi que l'innocuité et le risque d'abus) n'a pas encore été déterminée (Papaleontiou 2010).

Il convient donc d'accorder suffisamment d'attention à cette population pour éviter qu'elle ne soit sous-traitée (surtout chez les patients atteints de démence !), mais aussi pour ne pas la traiter inutilement pendant une longue période de temps. En effet, les données sur l'efficacité à long terme sont insuffisantes et l'utilisation des opioïdes chez les personnes âgées est associée à des effets indésirables, notamment la constipation, la confusion et la sédation avec risque accru de chute. Il est essentiel de procéder à un examen annuel des médicaments au sein de cette population.

L'American Geriatrics Society 2009 propose un certain nombre de considérations avant de commencer un traitement aux opioïdes chez les patients âgés :

1. L'utilisation d'opioïdes est-elle indiquée pour le type de douleur ressentie par le patient gériatrique ?
2. Existe-t-il une thérapie alternative qui pourrait offrir un résultat équivalent ou meilleur en matière de contrôle de la douleur, de récupération fonctionnelle et d'amélioration de la qualité de vie ? (Par ex. physiothérapie, perte de poids)
3. Devrions-nous tenir compte des problèmes médicaux qui augmentent le risque d'effets indésirables liés aux opioïdes ?
4. Le patient âgé (ou son prestataire de soins de santé) est-il capable de gérer la thérapie aux opioïdes de façon rationnelle et responsable ?

7.2.4.2. Choix et dosage

7.2.4.2.1. Choix

Au moment de choisir une molécule spécifique ou un dosage particulier, il convient de tenir compte de plusieurs aspects pour les patients âgés dans la pratique :

- Méthode d'administration : orale ou transdermique (ex. problème de la déglutition)
- Durée d'action (ex. observance thérapeutique)
- Existe-t-il certaines interactions avec les médicaments ou y a-t-il un problème médical (ex. insuffisance rénale) qui rend un produit particulier inapproprié ?
- Sensibilité aux effets indésirables
- Coût

Compte tenu de ces aspects, nous traiterons principalement l'usage du tramadol, du fentanyl, de l'oxycodone, de la morphine et, dans une moindre mesure, de l'hydromorphone chez les personnes âgées.

En général, la douleur chronique chez les personnes âgées doit être traitée par voie **orale**. L'absorption des médicaments à partir d'un patch n'est pas toujours fiable chez les patients gériatriques, surtout



chez les individus fragiles qui présentent une diminution du tissu adipeux sous-cutané. L'expérience de l'utilisation d'un patch transdermique aux opioïdes chez les patients atteints d'un cancer et cachectique montre qu'ils ne sont pas toujours suffisamment efficaces (Heiskanen 2009).

Par ailleurs, dans les cas de douleur chronique, on opte généralement pour des **préparations à libération prolongée** plutôt que pour un schéma 'si nécessaire' afin d'obtenir des niveaux sanguins steady-state continus et de limiter le nombre de prises par jour. Ce dernier point constitue un argument de poids au sein d'une population où l'on est souvent confronté à des problèmes de mémoire et/ou de démence. En pratique, il s'agit d'un traitement au tramadol, à la morphine ou à l'oxycodone à action prolongée et, dans une moindre mesure, à l'hydromorpnone.

Il faut éviter la voie orale dans le sous-groupe de la population âgée où nous sommes confrontés à des patients ayant des problèmes de déglutition. Les préparations orales à effet prolongé ne peuvent pas être écrasées en raison du risque de dose dumping. L'éventail des alternatives orales sur le marché belge est cependant assez varié. On peut alors compter sur la disponibilité des préparations buvables (gouttes) et des comprimés fondants de tramadol, des comprimés fondants d'oxycodone, de morphine orale, de buprénorphine sublinguale ou de fentanyl, mais ces produits sont souvent non remboursés ou très onéreux. Cela limite l'utilisation de la morphine et du fentanyl par voie orale dans cette sous-population. De plus, en cas de douleur chronique, ces produits nécessitent également des doses quotidiennes très fréquentes, ce qui peut provoquer des problèmes d'observance thérapeutique et de sous-traitement de la douleur. Souvent, la couverture nocturne de la douleur est insuffisante avec les préparations à libération immédiate en raison de leur courte durée d'action.

Dans ces cas, on peut opter pour un patch contre la douleur contenant du fentanyl. L'utilisation de la buprénorphine n'est pas recommandée chez les patients âgés en cas de douleur chronique. (Formularium ouderenzorg 2018)

Des épisodes de douleurs paroxystiques peuvent toujours survenir (par ex. pendant les soins ou les séances de kinésithérapie), c'est pourquoi une préparation à action rapide et à libération immédiate doit toujours être incluse dans le traitement, de préférence de la même molécule que l'effet prolongé. Elle peut aussi être utilisée systématiquement en anticipation, par exemple pour les soins.

7.2.4.2.2. Dosage

Comme le recommande la littérature (NHG 2018), nous appliquons le principe 'start low, go slow' pour les personnes âgées. La publication de Gupta et al (Gupta 2012) forme une bonne base et recommande de réduire la dose initiale de départ de l'opioïdothérapie de 25% chez les patients âgés de 60 à 80 ans et de 50% chez les patients de plus de 80 ans, tout en maintenant l'intervalle posologique. En effet, les personnes âgées présentent une sensibilité accrue (pharmacodynamique) aux opioïdes et la variation interindividuelle est grande. Il est généralement admis que la fenêtre thérapeutique entre une dose sûre et les doses associées à la dépression respiratoire et à d'autres effets indésirables est plus étroite (CDC 2016).

Bien que ce ne soit pas toujours le cas dans la pratique, il est préférable de commencer par une faible dose systématique d'une forme orale à libération immédiate. Il est moins grave de sous-estimer la dose quotidienne requise et d'administrer des médicaments en urgence plutôt que de la surestimer et de provoquer un adverse drug event. Cet argument s'applique également à la rotation des opioïdes chez le patient âgé, parce que le tableau de conversion ne tient pas toujours compte de la polypharmacie et de l'insuffisance rénale, ce qui peut entraîner des adverse drug events (WORL 2017).



Lorsqu'il est impossible d'opter pour la voie orale au départ, le choix se porte toujours sur une forme transdermique initiale dans la pratique. Bien que la notice des patchs au fentanyl stipule qu'ils ne peuvent être coupés, il peut s'agir d'une option envisageable. Les patchs sont constitués de systèmes matriciels dont on suppose généralement que ces systèmes transdermiques peuvent être coupés en diagonale (Pletmedicatie 2018). Cette opération permet un ajustement posologique très prudent chez les personnes âgées. Les effets indésirables des opioïdes surviennent très fréquemment chez les personnes âgées, de sorte que nous y sommes souvent confrontés dans la pratique :

a) Effets sur le système nerveux central :

- a. Inhibition du système nerveux central avec sédation, étourdissements et troubles de l'équilibre, et donc un risque accru de chute.
- b. Inhibition de la capacité intellectuelle et réactive (déclin cognitif, psychomoteur, délires, hallucinations)
- c. Neurotoxicité directe (myoclonie, tolérance posologique, hyperalgésie)

L'utilisation d'opioïdes en association avec d'autres inhibiteurs du système nerveux central est lié à un risque accru d'instabilité, de chutes et de fractures. Comme il s'agit d'un groupe de patients polymédicalisés, ce risque est particulièrement élevé. La prescription d'opioïdes doit donc toujours être soigneusement examinée et précédée d'une anamnèse et d'un examen des médicaments. Les principaux effets sont synergiques en combinaison avec les benzodiazépines et les antidépresseurs sédatifs. Une réévaluation et, si possible, une réduction du traitement en cours sont nécessaires avant de commencer une thérapie aux opioïdes. En Belgique, plusieurs initiatives sont déjà en cours pour réaliser des reviews de médicaments, souvent par le biais d'une collaboration entre le médecin généraliste et le pharmacien ou entre le gériatre et le pharmacien clinique.

b) Constipation :

- a. Prévalence élevée chez les personnes âgées ($\pm 30\%$) chez qui il n'existe aucune tolérance. Il est recommandé de commencer systématiquement par un laxatif osmotique.
- b. La buprénorphine et le fentanyl causent moins de constipation que d'autres opioïdes forts.
- c. Pour l'association de l'oxycodone + naloxone, le but est de contrecarrer la constipation lié à l'oxycodone par l'effet local de la naloxone. Il n'est cependant pas évident de savoir si cette approche offre des avantages par rapport à un traitement laxatif classique.

c) Nausées

Souvent au début du traitement, incidence élevée lors de l'utilisation du tramadol. Peut être évitée par une augmentation très lente et progressive de la dose. En pratique, la rotation des opioïdes se fait parfois en cas de nausées persistantes.

Les différents points d'attention pharmacocinétiques des divers opioïdes sont présentés dans le tableau 7.

**Tableau 7.** Posologie et points d'attention des opioïdes dans le traitement de la douleur chronique sévère chez les patients âgés (Clinicalpharmacology 2018, UpToDate 2018b)

Médicament	Dose initiale et évolution	Points d'attention chez les patients âgés
Tramadol Libération immédiate	Début : 25 mg-50 toutes les 4-6 heures Titration : + 25-50 mg après 3-7 jours Dose maximale >75 ans : 300 mg/jour Dose maximale CrCL <30 mL/minute: 200 mg/jour	<ul style="list-style-type: none"> • Effet dose-plafond analgésique • 1/3 de la puissance de la morphine • Grande variation interindividuelle • Métabolisme du CYP2D6 avec les métabolites actifs (interactions) • Interactions avec des médicaments à activité sérotoninergique • Étourdissements et nausées fréquents : évolution lente pour améliorer la tolérance. • Moins de sédation et de constipation par rapport aux opioïdes forts • Évité en cas de risque d'épilepsie
Effet prolongé	Début : 2x50 mg/jour Titration : + 2x50 mg après 5 jours Dose maximale >75 ans : 300 mg/jour CrCL <30 mL/minute: à éviter	
Oxycodone	Début : 2,5-5 mg si nécessaire toutes les 4 heures libération immédiate Après 3-7 jours: calculer un dosage de 24 heures et passer à 2x/jour pour un effet prolongé	<ul style="list-style-type: none"> • Métabolisme des CYP2D6 et CYP3A4 avec métabolites actifs (non toxiques) • CrCL < 60 mL/minute : jusqu'à 50 % d'augmentation du taux plasmatique : commencer de façon plus prudente et titrer graduellement.
Morphine	Commencer par 2,5 mg - 5 mg toutes les 4 à 6 heures si nécessaire Après 3-7 jours: calculer un dosage de 24h et passer à 2x/jour pour un effet prolongé	<ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance rénale : diminution de la clairance du métabolite actif et potentiellement neurotoxique. Opter pour le fentanyl ou l'hydromorphone
Hydromorphone	Début : 1,3 mg toutes les 4 à 6 heures si nécessaire Après 3-7 jours: calculer un dosage de 24 heures et passer à 2x/jour pour un effet prolongé	<ul style="list-style-type: none"> • Le métabolisme en métabolites inactifs est un avantage par rapport à la morphine et à l'oxycodone chez les patients atteints d'insuffisance rénale et hépatique. • Accumulation de métabolites neurotoxiques possible en cas d'insuffisance rénale grave
Fentanyl transdermique	Début : De préférence <u>pas</u> chez les patients naïfs aux opioïdes ! Commencer un autre opioïde à libération immédiate. Après 3-7 jours: calculer un dosage de 24 heures pour un autre opioïde oral à libération immédiate Rotation des opioïdes pour le fentanyl transdermique En cas de malabsorption ou d'impossibilité d'envisager une administration orale : commencer par un patch avec 12,5 mg/72 heures	<ul style="list-style-type: none"> • Métabolisme du CYP3A4 en métabolites inactifs • Utile en cas d'insuffisance rénale et/ou hépatique • Début de l'effet 18-24 heures après la première application • Augmenter la dose après 6 à 9 jours étant donné le steady state ralenti. • Cachexie ou tolérance aux opioïdes: toutes les 48 heures • Le patch est un système matriciel qui permet de couper malgré ce que dit la notice (Pletmedicatie 2018) et est utilisé en pratique clinique parce qu'il permet un ajustement prudent du dosage.



7.2.5. Adolescents

L'utilisation prolongée d'opioïdes chez les adolescents (>12 ans) pour traiter la douleur chronique est un domaine relativement inexploré. Une grande partie de la recherche clinique exclut la population âgée de moins de 18 ans et, si une certaine expérience avec les opioïdes a été acquise, elle concerne surtout l'utilisation d'opioïdes à court terme dans les cas de douleur aiguë sévère (par ex. après une opération chirurgicale ou une blessure sportive). L'innocuité et l'efficacité à long terme de ces médicaments n'ont guère été testées pour cette population. En 2016, une tentative de mettre en place une revue Cochrane a été lancée dans le but d'étudier l'utilisation des opioïdes pour traiter la douleur chronique non cancéreuse chez les enfants et les adolescents. L'équipe de recherche est toutefois arrivée à la conclusion qu'il n'existait aucune preuve issue des ERC encourageant l'utilisation des opioïdes pour cette population et qu'aucune recommandation ne pouvait être formulée quant à l'efficacité ou l'innocuité.

De plus, cette population est très vulnérable à l'abus d'opioïdes et à la dépendance, comme le décrit également la directive CDC 2016. Des mécanismes de contrôle devraient donc être intégrés pour minimiser ce risque. Il s'agit en effet souvent d'un usage off-label.

Mécanismes de contrôle potentiels pouvant être mis en place :

- Limiter la prescription d'opioïdes chez les adolescents à un groupe de prescription spécifique spécialisé dans le traitement de la douleur chronique. (Par ex. centre multidisciplinaire de la douleur ou douleur cancéreuse chez les enfants)
- Limiter la durée de prescription (nombre limité de boîtes remboursables) pour évaluer régulièrement la durée du traitement.
- Restreindre l'obtention des opioïdes à un seul canal, plutôt que de pouvoir se procurer le produit dans différentes pharmacies en Belgique
- Mettre sous clé les opioïdes (parent ou membre de la famille) afin de décourager les abus dans ce groupe vulnérable.

La prise en charge de la douleur chronique chez les adolescents doit idéalement s'inscrire dans un environnement multidisciplinaire, où un traitement pharmacologique peut non seulement être envisagé, mais aussi des approches non pharmacologiques pour minimiser l'utilisation chronique d'opioïdes. Dans ce contexte, un système peut également être mis en place pour surveiller le risque de dépendance/sevrage ou d'effets indésirables.

7.2.5.1. Choix de l'opioïde

Plusieurs facteurs doivent être pris en compte lors du choix d'un opioïde spécifique dans ce sous-groupe :

- Intensité et durée de la douleur
- Voie d'administration possible
- Effets indésirables
- Expertise clinique du produit
- Autonomisation du patient : impliquer le patient et sa famille dans le choix

Un certain nombre de principes de base qui sont également utilisés dans le traitement de la douleur chronique chez les adultes restent en vigueur :

- Il est préférable d'opter pour un traitement par voie orale.
- Les patients n'ayant jamais pris d'opioïdes commencent avec des produits à courte durée d'action à intervalles fixes. Après environ 5 fois la demi-vie d'un produit, on atteint une concentration



steady-state dans l'organisme et on peut soit augmenter la dose, soit calculer le besoin en 24 heures de l'opioïde en question pour passer à une préparation à action prolongée.

- Les préparations à action prolongée ou à la longue demi-vie sont utilisées pour obtenir une couverture de la douleur de 24 heures.
- Il faut fournir un produit à courte durée d'action pour traiter la douleur paroxystique.

7.2.5.1.1. Morphine

Jusqu'à présent, la plupart des expériences, tant au niveau de l'efficacité que de l'innocuité, ont été réalisées avec la morphine chez les enfants/adolescents souffrant de douleur modérée à sévère (Zernikow 2009, Berde 2002).

Pour des raisons de sécurité, on commence par une préparation à libération immédiate par rapport au poids pour cette population de patients, avant de passer à une préparation de morphine à libération prolongée (2 prises) une fois le contrôle de la douleur atteint. Les doses initiales recommandées dans la littérature varient entre 0,1 et 0,3 mg/kg toutes les 3 à 6 heures (Clinicalpharmacology 2018, Kinderformularium 2018). Chez les adolescents obèses ou en surpoids, il faut tenir compte du poids corporel ajusté (lean body weight) pour la posologie, car la morphine se répartit proportionnellement moins sur les tissus adipeux et si elle est administrée par rapport au poids corporel total, elle peut provoquer des effets toxiques.

La morphine orale à libération immédiate et pratique pour les enfants/adolescents (Oramorph 10 mg/5 mL dose unitaire) a récemment été retirée du marché belge. Seul la MS Direct®10 mg (divisible) reste disponible.

7.2.5.1.2. Oxycodone

L'oxycodone est plus puissante que la morphine et a une demi-vie légèrement plus longue. Les adolescents commencent habituellement avec une dose de 5 mg toutes les 4-6 heures, pour passer à une préparation à libération contrôlée lorsque la douleur est stable.

7.2.5.1.3. Fentanyl

Le fentanyl est le seul opioïde disponible sous forme transdermique, avec une utilisation on-label pour les adolescents. La longue durée d'action de la forme transdermique permet un contrôle stable et prolongé de la douleur chez les adolescents souffrant de douleurs chroniques sévères, qui ne peuvent être traitées par voie orale (Zernikow 2007). Toutefois, en raison de sa longue demi-vie, le produit ne convient pas au début du traitement de la douleur : il convient de commencer par un autre opioïde, puis de passer au fentanyl une fois la douleur contrôlée. Pour déterminer la dose, il faut d'abord calculer le besoin en analgésiques par 24 heures dans une dose équianalgésique de morphine. Une administration orale de morphine 30-45 mg/jour correspond à une administration transdermique de fentanyl 12 µg/heure. 45-90 mg de morphine/jour oral correspond à 25 µg/heure.

7.2.5.2. Opioides à éviter

Il est préférable d'éviter la codéine et le tramadol chez les adolescents, car plusieurs cas de toxicité parfois mortelle ont été décrits en raison de la variabilité du métabolisme. Le métabolisme de la codéine et du tramadol est déterminé par l'enzyme CYP2D6. Le polymorphisme génétique de cette enzyme rend parfois ces produits inefficaces au sein de cette population (mauvais métaboliseurs), mais une petite proportion d'adolescents sont aussi des métaboliseurs ultra-rapides qui transforment les métabolites actifs à un rythme accéléré avec risque de toxicité et de dépression respiratoire sévère :



L'utilisation de ces médicaments chez les adolescents obèses, ou atteints d'apnées du sommeil ou de troubles pulmonaires est donc déjà contre-indiquée. Une mise en garde de la FDA sur l'utilisation de la codéine et du tramadol chez les enfants a été publiée en 2017 (FDA 2018). Le dépistage génétique du polymorphisme du CYP2D6 est difficile et peu mis en œuvre dans la pratique courante, c'est pourquoi ces produits sont déconseillés au sein de cette population.

7.3. Conclusion du jury

D'après l'analyse documentaire et l'exposé de l'expert, le jury recommande que les éléments suivants soient pris en compte lors de l'utilisation d'opioïdes contre la douleur chronique dans les populations suivantes de patients spécifiques :

7.3.1. Patients atteints d'une insuffisance hépatique

Le problème de l'insuffisance hépatique est qu'il n'existe pas de formule permettant de mesurer la gravité de l'insuffisance fonctionnelle et d'en déduire des ajustements posologiques.

L'utilisation d'opioïdes peut accélérer le développement de l'encéphalopathie hépatique, en particulier en présence d'une insuffisance hépatique importante associée à une hypertension portale et à une insuffisance rénale.

Tous les opioïdes doivent être administrés à une dose plus faible et à un intervalle de dose plus long au départ, car la fenêtre thérapeutique est plus étroite dans cette sous-population (DOH_Ireland 2015). (*Avis d'expert, forte recommandation*)

Le choix et le dosage de l'opioïde sont déterminés par le type de métabolisme, l'impact de l'effet de premier passage, la disponibilité sur le marché belge, le prix de revient et le remboursement. (*Avis d'expert, forte recommandation*)

Produits

Morphine : La biodisponibilité peut augmenter en raison de la diminution du mécanisme du premier passage. Cependant, la glucuronidation ne change pas, ce qui veut dire que l'accumulation sera plus lente (aucune réduction importante).

Il faut donc commencer par des doses plus faibles, puis augmenter lentement en surveillant la sédation, la dépression respiratoire et l'hypotension. Si l'insuffisance hépatique augmente progressivement, l'intervalle d'administration peut être prolongé. (*Avis d'expert, forte recommandation*)

Les préparations à libération prolongée ne sont pas recommandées (*avis d'expert, forte recommandation*). En Belgique, aucune morphine à libération immédiate orale (commercialisée) n'est remboursée.

L'hydromorphone est métabolisée par glucuronidation et peut donc être justifiée pour cette population. Elle est 5 fois plus puissante que la morphine, ce qui signifie qu'une faible dose de 1,3 mg peut être administrée.



L'hydromorphone orale à libération immédiate (1,3 et 2,6 mg) étant remboursée en Belgique, il s'agit d'une alternative moins chère (que la morphine orale non remboursée) pour les patients atteints d'insuffisance hépatique. (*Avis d'expert, forte recommandation*)

Fentanyl : Les patchs (TDS) ne sont pas recommandés en raison d'une résorption imprévisible. Le besoin peut parfois s'imposer si l'administration orale devient impossible. Il peut aussi s'agir d'un choix justifié en cas de combinaison avec une insuffisance rénale. (*Avis d'expert, forte recommandation*)

Produits à éviter (*Avis d'expert, forte recommandation*)

Tramadol, Oxycodone, Codéine, Buprénorphine, Méthadone

7.3.2. Patients atteints d'insuffisance rénale

Non seulement la clairance de l'opioïde diminue, mais on peut aussi constater une accumulation de ses métabolites, actifs ou non. Il n'existe pas de relation univoque entre la fonction rénale d'un patient et l'élimination des métabolites opioïdes, de sorte qu'il est impossible de formuler une recommandation concrète de réduction de dose. On se fonde sur la recherche pharmacocinétique, les préférences des patients et l'expérience de la pratique clinique. En général, les problèmes liés à l'usage des opioïdes sont rares tant que la clairance se situe entre 89 et 30 mL/minute, moyennant une réduction de la dose ou une prolongation de l'intervalle posologique.

Produits pouvant être utilisés en toute sécurité (*Avis d'expert, forte recommandation*)

Le fentanyl et la buprénorphine peuvent être proposés comme choix possible chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Fentanyl : Ce produit à courte durée d'action est rapidement métabolisé dans le foie et seulement 5 à 10% sont excrétés sous forme inchangée dans l'urine. Par conséquent, il n'y a pas d'accumulation cliniquement pertinente.

Le prescripteur doit avoir suffisamment d'expérience avec cet opioïde puissant. Il faut commencer par une préparation à libération immédiate. L'administration transdermique ne devrait être amorcée qu'après avoir obtenu un contrôle de la douleur par voie pérorale ou parentérale, en raison du risque de dépression respiratoire.

Les patients dont les taux d'urée sont élevés présentent déjà une diminution de la vigilance, ce qui veut dire qu'il faut réduire la dose.

Buprénorphine : elle est métabolisée via le foie en un métabolite inactif et en norbuprénorphine faible, qui ne traverse pas la barrière hématoencéphalique et ne provoque donc pas d'effets indésirables neurologiques.

La dose transdermique peut être la même que chez les patients sans insuffisance rénale et peut également être appliquée chez les patients sous hémodialyse. On observe parfois une meilleure tolérance qu'avec le fentanyl. En cas de douleur paroxystique, on peut associer une voie d'administration sublinguale.



Opioïdes devant être utilisés avec la prudence nécessaire (*Avis d'expert, forte recommandation*)

Tramadol: Il est recommandé d'allonger l'intervalle posologique à 12 heures chez les patients présentant une clairance <30 mL/minute et d'éviter le tramadol en cas de clairance <10 mL/minute.

Oxycodone: est métabolisé dans le foie en oxymorphone et noroxycodone. L'oxycodone et ses métabolites présentent des valeurs ASC accrues. Le fabricant recommande de réduire la dose de 50 %.

Méthadone: Il n'y a pas d'accumulation en cas d'insuffisance rénale. Le fabricant déconseille son utilisation ou recommande des doses qui ne sont pas commercialisées sur le marché belge. Le jury recommande de limiter l'usage de la méthadone en cas d'insuffisance rénale aux spécialistes de la douleur sous contrôle strict.

Produits à éviter chez les patients atteints d'insuffisance rénale (*Avis d'expert, forte recommandation*)

L'utilisation de codéine, de morphine et d'hydromorphone est déconseillée en cas d'insuffisance rénale grave.

7.3.3. Personnes âgées

L'efficacité et l'innocuité à long terme n'ont pas encore été déterminées avec précision.

Il existe un risque de sous-traitement de la douleur en raison des facultés de communication réduites de certains, comme les patients atteints de démence. Dans ce cas, il est conseillé d'utiliser, de façon répétée, un niveau d'hétéro-évaluation adapté (par ex. Painad - Algoplus). (*Avis d'expert, forte recommandation*)

Le risque d'effets indésirables est plus élevé. Par conséquent, la forme d'administration et la surveillance accrue (suivi clinique) sont importantes. (*Avis d'expert, forte recommandation*)

En combinaison avec la fragilité, l'apparition de vertiges, l'altération des fonctions cognitives et sensorielles, la confusion et la sédation entraînent un risque accru de chute. Il y a aussi un effet négatif sur l'appétit et la constipation est plus fréquente.

Avant de commencer un traitement aux opioïdes, le jury recommande plusieurs choses :

- Évaluer correctement la gravité de la douleur et envisager des solutions alternatives. (*Avis d'expert, forte recommandation*)
- Cartographier la comorbidité et la médication actuelle et se demander si l'on peut s'attendre à des effets indésirables ou à des interactions. La dépression et le traitement aux antidépresseurs doivent être envisagés avec la plus grande prudence et il est préférable de mettre en place un soutien psychologique (*Avis d'expert, forte recommandation*).
- Déterminer qui prendra en charge le traitement aux opioïdes, si le patient peut le prendre en charge lui-même ou si un prestataire de soins doit s'en occuper. (*Avis d'expert, forte recommandation*)

Pour la posologie chez les personnes âgées, le mot d'ordre est le suivant : « **Start low, go slow** ». Il est préférable de commencer par une faible dose d'une la forme à libération immédiate. Dans une phase ultérieure, l'opioïde peut être administré comme médicament de secours. Il n'est pas recommandé de



commencer avec une dose trop élevée parce qu'elle pourrait entraîner des effets indésirables. (*Avis d'expert, forte recommandation*)

Chez les personnes âgées, il faut également tenir compte des problèmes de déglutition ou de cachexie, pour lesquels la voie d'administration (orale, transdermique) doit être adaptée. Les préparations orales sont préférables. Toutefois, les préparations à libération lente ne peuvent pas être écrasées. Dans ce cas, on peut se tourner vers des gouttes ou des comprimés dispersibles. La préférence va toutefois aux patchs de fentanyl. Dans les épisodes de douleurs intenses, une préparation à libération immédiate peut être administrée comme médicament de secours. (*Avis d'expert, forte recommandation*)

L'information sur le produit mentionne que les patchs ne doivent pas être coupés, mais il faut malgré tout l'envisager, car cela permet un titrage plus prudent. (*Avis d'expert, forte recommandation*)

7.3.4. Adolescents

L'analyse de la littérature présentée contient extrêmement peu de données et les guides de pratique clinique ne portent que sur l'utilisation des opioïdes chez les adultes.

Chez les adolescents, on constate un risque accru d'abus pendant le traitement (20%) et à un âge plus avancé dans le cas d'un traitement chronique. (*Avis d'expert*)

Le jury recommande que les mécanismes de contrôle suivants soient intégrés :

Laisser les spécialistes du traitement de la douleur chronique chez les adolescents entamer les thérapies aux opioïdes pour ce groupe d'âge (*Avis d'expert, forte recommandation*)

- Avec la **morphine**, avec laquelle nous avons le plus d'expérience, il faut tenir compte du (sur)poids (lean body mass).
- Il faut tenir compte du fait que l'**oxycodone** est légèrement plus puissante et a une demi-vie plus longue.
- Pour obtenir un contrôle prolongé de la douleur, le **fentanyl** peut être utilisé après avoir commencé avec de la morphine ou de l'oxycodone une fois atteint un steady state et un bon contrôle de la douleur.
- En raison de la toxicité mortelle décrite, il faut faire preuve de prudence avec la **codéine** et le **tramadol**.

Limiter le nombre d'ordonnances à une période donnée (et à un nombre précis de boîtes) et évaluer régulièrement la durée du traitement. (*Avis d'expert, forte recommandation*)

Limiter la prescription et l'administration d'opioïdes à un seul canal. Concrètement, cela signifie un médecin régulier/médecin prescripteur et un pharmacien ! (*Avis d'expert, forte recommandation*)

Selon la situation - en consultation - confier la gestion du médicament à un parent ou à une autre personne responsable. (*Avis d'expert, forte recommandation*)



8. Quelles sont les précautions à observer et quel suivi (monitoring de développement de tolérance et d'hyperalgésie aux opioïdes) est nécessaire avec les différents opioïdes ? Existe-t-il des différences entre les opioïdes ?

8.1. Que dit l'étude de la littérature ?

8.1.1. Que disent les guides de pratique ?

8.1.1.1. Prise en charge de la douleur chronique à l'aide d'opioïdes

8.1.1.1.1. Revue des guides de pratique sélectionnés

Les 8 guides de pratique sélectionnés pour le rapport de preuves ont des accents différents. Trois guides de pratique sont axés sur les douleurs chroniques non cancéreuses (NPC_Canada 2017, WOREL 2017, CDC 2016). Un guide de pratique (NHG 2018) met l'accent sur la douleur chronique en général, sans exclure la douleur cancéreuse. Un guide de pratique se concentre spécifiquement sur la douleur neuropathique (NICE 2017), mais deux guides de pratique mentionnés plus haut qui sont axés sur les douleurs chroniques non cancéreuses, accordent également de l'attention à la douleur neuropathique (NHG 2018, WOREL 2017). Trois guides de pratique se concentrent sur des patients cancéreux. Un guide de pratique se concentre sur la douleur chronique chez des patients cancéreux, quelle qu'en soit la cause (ASCO 2016) et deux autres (DOH_Ireland 2015, KCE 2013) sont axés sur la douleur liée au cancer.

8.1.1.1.2. Prescription d'opioïdes pour la douleur chronique

Tous les guides de pratique soulignent l'importance de l'amélioration fonctionnelle en plus du soulagement de la douleur.

Tous les guides de pratique font état d'une préférence marquée ou recommandent l'optimisation de la pharmacothérapie à l'aide de non-opioïdes et des traitements non pharmacologiques pour les patients avec des douleurs chroniques, plutôt qu'un essai des opioïdes.

En outre, un essai des opioïdes est suggéré (= recommandation faible) chez des patients avec une douleur problématique persistante malgré un traitement optimisé par non-opioïdes (NPC_Canada



2017, CDC 2016, NHG 2018, ASCO 2016, KCE 2013). D'autres recommandations et suggestions sont exprimées pour des patients avec un trouble actuel ou antérieur lié à l'utilisation de substances ou d'autres troubles psychiatriques actifs. Voir la section "opioïdes et trouble lié à l'utilisation de substances" ([8.1.1.3.](#)).

Les guides de pratique soulignent que les risques et les bénéfices potentiels doivent être évalués lors de l'instauration du traitement comprenant l'utilisation d'opioïdes à long terme. Voir également la section "opioïdes et trouble lié à l'utilisation de substances". Pour l'évaluation du bénéfice, le soulagement net de la douleur et du fonctionnement doit être établi. Si ce bénéfice n'est pas établi, l'essai des opioïdes ne sera pas poursuivi (NPC_Canada 2017, Worel 2017, CDC 2016).

La plupart des guides de pratique recommandent d'informer le patient au sujet des risques (Worel 2017, CDC 2016, NHG 2018).

Quatre guides de pratique (Worel 2017, NHG 2018, DOH_Ireland 2015, KCE 2013) font référence à l'échelle de l'OMS pour la prise en charge de la douleur. Les guides de pratique qui ne se concentrent pas spécifiquement sur des patients cancéreux remarquent que cette approche par paliers a été développée pour les douleurs cancéreuses et que sa valeur pour les patients non cancéreux n'est pas claire.

Dans le palier où des opioïdes faibles sont ajoutés à des non-opioïdes, le guide de pratique NHG 2018 ne recommande pas la codéine (y compris les associations de paracétamol et de codéine) mais uniquement le tramadol. Le guide de pratique ne recommande pas l'association tramadol/paracétamol. Par contre, le guide de pratique DOH_Ireland 2015 préfère l'utilisation de la codéine et des associations de paracétamol et de codéine plutôt que le tramadol ou le tapentadol pour les douleurs cancéreuses légères à modérées. Les autres guides de pratique ne font pas de sélection. De plus, comme le mentionnent trois guides de pratique (NHG 2018, DOH_Ireland 2015, KCE 2013), l'utilité clinique de ce palier avant l'instauration des opioïdes forts a été mise en doute pour les patients cancéreux.

Le guide de pratique NHG 2018 ne recommande pas la buprénorphine dans les soins de première ligne. Le guide de pratique CDC 2016 mentionne que seuls des cliniciens familiarisés avec le dosage et les propriétés d'absorption du fentanyl transdermique doivent envisager de le prescrire. Le guide de pratique DOH_Ireland 2015 fait également allusion aux défis posés par les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des opioïdes transdermiques comme le fentanyl et la buprénorphine.

Plusieurs guides de pratique recommandent l'usage de la méthadone uniquement sous supervision d'un spécialiste ou par des médecins disposant de l'expertise voulue.

Le guide de pratique KCE 2013 estime que la combinaison de 2 opioïdes forts pourrait être une option pour certains patients cancéreux dont la douleur n'est pas suffisamment soulagée (douleur de fond) et/ou présentant des effets indésirables intolérables liés aux opioïdes lors de l'utilisation d'un seul opioïde fort. Ceci pourrait également être envisagé en prévention de l'hyperalgésie liée aux opioïdes. Le second opioïde fort doit être sélectionné avec précaution. L'instauration d'un tel traitement devrait rester limitée aux experts médicaux en traitement de la douleur ou en soins palliatifs (KCE 2013).

Les opioïdes forts n'ont pas de place dans la prise en charge de la douleur neuropathique (WOREL 2017). Le tramadol (un opioïde faible) pourrait s'avérer utile dans la douleur neuropathique, après concertation avec un spécialiste (NHG 2018, DOH_Ireland 2015). Le guide de pratique NICE 2017 affirme que le tramadol devrait être considéré uniquement comme médicament de secours et non pour une utilisation à long terme. Si une monothérapie avec les médicaments recommandés n'est pas suffisante en cas de douleur neuropathique (c'est-à-dire les antidépresseurs et les anticonvulsivants), un traitement par association avec des médicaments ayant un autre mécanisme d'action est



recommandé. Conseillés par un spécialiste, les opioïdes peuvent être une option dans le traitement combiné (NHG 2018, NICE 2017). Cependant, les preuves actuelles sont insuffisantes pour formuler des recommandations en matière de traitements combinés (NICE 2017).

A la lumière de ses propriétés pharmacologiques (le blocage du récepteur NMDA), la méthadone pourrait théoriquement être utile dans le traitement de la douleur neuropathique. Le guide de pratique KCE 2013 fait état de cette possibilité mais estime que, sur base des preuves disponibles, il n'est pas possible de conclure à la supériorité de la méthadone par rapport à la morphine dans la douleur cancéreuse neuropathique.

Il ne semble pas y avoir de différence entre les préparations opioïdes orales en termes d'efficacité analgésique (KCE 2013, DOH_Ireland 2015). Les guides de pratique ne font pas état de différences d'efficacité entre les opioïdes forts avec un mécanisme d'action différent (c'est-à-dire, l'action à travers les récepteurs mu, delta ou kappa ou des mécanismes non opioïdes). Ils ne décrivent pas plus d'indications spécifiques en fonction du mécanisme d'action. Cependant, des polymorphismes génétiques peuvent entraîner des variations interindividuelles dans la réponse aux opioïdes.

8.1.1.1.3. Dosage des opioïdes et durée

Il n'existe pas de dosage standardisé des opioïdes pour le traitement de la douleur. Il faut effectuer une titration individuelle. La dose doit être augmentée progressivement jusqu'à la dose efficace la plus faible (WOREL 2017, CDC 2016, KCE 2013).

On suggère de limiter la dose prescrite à moins de 50 mg d'équivalents de morphine par jour (NPC_Canada 2017, WOREL 2017, CDC 2016) et d'éviter une augmentation de la dose à ≥ 90 mg d'équivalents de morphine (WOREL 2017, CDC 2016).

L'effet analgésique des opioïdes faibles (codéine, dihydrocodéine, tramadol) est caractérisé par un effet plafond (KCE 213, DOH_Ireland 2015). À l'opposé, l'effet analgésique des opioïdes forts (morphine, hydromorphone, oxycodone, fentanyl et méthadone) avec des dosages croissants n'est limité (mis à part les effets indésirables) que par l'apparition d'une hyperalgésie (KCE 213). La buprénorphine (un agoniste partiel) peut faire preuve d'un effet plafond en ce sens qu'au-delà d'une certaine dose les effets n'augmentent pas proportionnellement à la dose (KCE 2013).

Il existe des preuves limitées pour recommander des intervalles spécifiques lors de la titration du dosage (CDC 2016). Cependant, la plupart des guides de pratique donnent des instructions concernant différents aspects de la titration des doses.

Le traitement d'entretien par opioïdes doit être pris "à l'heure dite", donc à des intervalles de temps réguliers prédéfinis.

Si des opioïdes sont utilisés, le traitement par opioïdes doit uniquement être poursuivi s'il y a une amélioration cliniquement significative de la douleur et du fonctionnement qui l'emporte sur les risques pour la sécurité du patient.

Voir également la section "Opioïdes chez les patients plus âgés et les patients avec une insuffisance rénale ou hépatique" ([7.1.1.](#)).

8.1.1.1.4. Douleur paroxystique

Trois guides de pratique donnent des instructions pour la prise en charge de la douleur paroxystique (NHG 2018, DOH_Ireland 2015, KCE 2013).



Pour la douleur paroxystique, le dosage du médicament de secours est calculé sur base du dosage en 24 heures pour la douleur de fond (DOH_Ireland 2015, NHG 2018, KCE 2013). Cependant, la dose des préparations de fentanyl à action rapide doit être titrée conformément aux directives du fabricant, parce que la dose de secours de ces préparations est indépendante de la douleur de fond (DOH_Ireland 2015). Voir également le guide de pratique NHG 2018 pour des instructions spécifiques en cas de douleur paroxystique sous fentanyl (le dosage en cas de douleur paroxystique sortait du cadre de la revue KCE 2013).

8.1.1.1.5. Profil de sécurité des opioïdes

Seul le guide de pratique ASCO 2016 fait état de la possibilité d'effets dysimmunitaires et d'effets prolifératifs tumoraux des médicaments opioïdes. Ce guide de pratique conclut que les preuves sont insuffisantes pour déterminer s'il existe des risques cliniquement importants mais que cet aspect doit être abordé lors de la discussion du rapport bénéfice/risque de l'utilisation à long terme des opioïdes chez des patients survivants d'un cancer.

Le traitement chronique par opioïdes pourrait provoquer un hypogonadisme. Il n'y a actuellement pas de preuves de relation avec la buprénorphine (NHG 2018).

Le tramadol a été associé à une hypoglycémie, la prudence est de mise chez des patients diabétiques sous traitement hypoglycémiant (WOREL 2017, NHG 2018).

Les patients doivent éviter de conduire un véhicule automobile au cours de la titration de la dose jusqu'à ce qu'une dose stable est établie et qu'il est certain que l'opioïde ne provoque pas de sédation, en particulier lors de la prise simultanée d'opioïdes et d'alcool, de benzodiazépines ou d'autres médicaments sédatifs (CDC 2016, NPC_Canada 2017).

Pour d'autres effets indésirables, plus courants, et pour les interactions liées aux opioïdes, nous renvoyons à chaque guide de pratique dans ce document. Voir par exemple le tableau 7 du guide de pratique ASCO 2016 pour un aperçu général des effets indésirables à long terme. Voir également ci-dessous "Contre-indications spécifiques des différents opioïdes" (8.1.1.1.6.).

8.1.1.1.6. Avertissements spécifiques et contre-indications pour les différents opioïdes

Il existe un risque accru de dépression respiratoire lorsque des opioïdes sont pris avec des benzodiazépines, de l'alcool et d'autres sédatifs.

Le tramadol pourrait augmenter le risque de syndrome sérotoninergique en association avec d'autres médicaments à effet sérotoninergique (SSRI, SNRI, TCA) (WOREL 2017, NHG 2018).

Le tramadol pourrait augmenter le risque de convulsions, en particulier en combinaison avec d'autres médicaments au risque connu (par exemple TCA, SSRI, antipsychotiques, stimulants du système nerveux central, antibiotiques du groupe des quinolones, théophylline) (WOREL 2017).

Une augmentation de l'irrigation sanguine cutanée (due à la transpiration, de la fièvre, une douche chaude) peut entraîner un risque accru d'effets indésirables liés aux opioïdes transdermiques (NHG 2018, KCE 2013).

Les opioïdes transdermiques risquent de ne pas être efficaces chez des patients cachectiques, l'absorption étant réduite (DOH_Ireland 2015, KCE 2013) (voir "Formulations d'opioïdes et voie d'administration" (8.1.1.2.))



La méthadone peut allonger l'intervalle QT, comme indiqué dans la plupart des guides de pratique, en particulier à des doses élevées. ASCO 2016 est le seul guide de pratique mentionnant également ce risque avec la buprénorphine.

Voir également "Opioïdes chez les patients âgés et les patients avec une insuffisance rénale ou hépatique" ([7.1.1.](#)) et "Opioïdes et trouble lié à l'utilisation de substances" ([8.1.1.3.](#)).

8.1.1.2. Formulations d'opioïdes et voie d'administration

8.1.1.2.1. Emploi de différentes formulations galéniques et voies d'administration

Pour autant que ce soit pratique et réalisable, la voie orale doit être utilisée pour les opioïdes (NPC_Canada 2017, NHG 2018, DOH_Ireland 2015, KCE 2013).

Les opioïdes à libération immédiate plutôt que des opioïdes à libération prolongée/de longue durée d'action sont recommandés lors de l'instauration du traitement (NPC_Canada 2017, WOREL 2017, CDC 2016, DOH_Ireland 2015). Cependant, le guide de pratique DOH_Ireland 2015 affirme également que la titration des opioïdes par voie orale peut commencer adéquatement et en toute sécurité tant à l'aide de préparations orales à libération immédiate qu'avec des préparations à libération modifiée.

Les guides de pratique recommandent un traitement étalé sur 24 heures avec des formules à libération contrôlée pour les douleurs continues et stables.

Il n'y a pas de différence en efficacité analgésique entre les diverses préparations orales (dosage de sulfate de morphine toutes les 4 heures, 12 heures, 24 heures) (DOH_Ireland 2015). Le schéma des opioïdes oraux doit reposer sur les préférences du patient et la facilité de l'observance thérapeutique (DOH_Ireland 2015).

L'administration des opioïdes par voie buccale, sublinguale ou par la muqueuse nasale n'est indiquée que pour le traitement de la douleur paroxystique. Un rôle quelconque dans le traitement de la douleur continue est limité (DOH_Ireland 2015).

La douleur paroxystique peut être efficacement prise en charge soit à l'aide d'opioïdes à libération immédiate soit par des préparations buccales, sublinguales ou nasales de fentanyl. (DOH_Ireland 2015)

8.1.1.2.2. Voies alternatives à l'administration orale des opioïdes

Une voie d'administration alternative peut s'avérer nécessaire pour diverses raisons telles que l'incapacité de prendre les opioïdes par voie orale, l'état et les préférences du patient ainsi que la non-observance thérapeutique.

Les voies d'administration sous-cutanée, intraveineuse, rectale et transdermique sont toutes des alternatives utiles pour l'administration d'opioïdes, lorsque le traitement oral n'est pas réalisable (DOH_Ireland 2015).



Avant l'instauration de systèmes transdermiques, les patients doivent être titrés jusqu'à un soulagement adéquat (DOH_Ireland 2015).

Le guide de pratique NHG 2018 exprime une préférence pour le système transdermique au fentanyl ou, si nécessaire, la morphine par voie parentérale. Le guide de pratique ne recommande pas la buprénorphine dans les soins de première ligne, en raison de l'expérience et des preuves limitées de quelque avantage.

Le guide de pratique ne recommande pas la voie rectale.

Le guide de pratique DOH_Ireland 2015 recommande les opioïdes par voie transdermique comme le fentanyl et la buprénorphine comme alternatives valables chez des patients sélectionnés. Les opioïdes par voie transdermique sont des alternatives utiles lorsque le traitement par voie orale n'est pas possible, chez des patients avec une douleur stable. L'efficacité et la tolérance des opioïdes par voie transdermique est similaire à celle du même opioïde par d'autres voies d'administration. Ils peuvent cependant être associés à moins de constipation et une bonne observance thérapeutique. Par contre, leurs caractéristiques pharmacodynamiques et pharmacocinétiques présentent des défis.

Une augmentation de l'irrigation sanguine cutanée (due à la transpiration, de la fièvre, une douche chaude...) peut entraîner un risque accru d'effets indésirables liés aux opioïdes transdermiques (NHG 2018, KCE 2013). (Voir "Prise en charge de la douleur chronique à l'aide d'opioïdes" ([8.1.1.1.](#))).

Il se peut que les opioïdes par voie transdermique ne soient pas efficaces chez des patients cachectiques en raison d'une absorption réduite (DOH_Ireland 2015, KCE 2013).

Des voies d'administration intra-nasales peuvent être une option chez des patients avec des problèmes oraux comme une xérostomie, fréquente chez des patients avec un cancer avancé (KCE 2013).

Une perfusion sous-cutanée ou intraveineuse est souvent utilisée dans le cadre d'une maladie avancée (KCE 2013). Les perfusions sous-cutanée ou intraveineuse sont toutes deux réalisables, efficaces et sûres. La voie intraveineuse peut être préférable lorsqu'une titration rapide de l'analgésie s'impose dans les cas de douleur sévère incontrôlée. Cependant, en raison du risque plus faible de complications, la voie sous-cutanée est souvent préférée (DOH_Ireland 2015).

La voie intramusculaire et la voie rectale sont rarement utilisées (DOH_Ireland 2015, KCE 2013).

Pour plus d'information sur les opioïdes par voie spinale, voir par exemple le guide de pratique DOH_Ireland 2015.

8.1.1.3. Opioïdes et trouble lié à l'utilisation de substances

8.1.1.3.1. Utilisation d'opioïdes chez des personnes avec un trouble lié à l'utilisation de substances

Chez des patients non cancéreux avec un trouble lié à l'utilisation de substances, le guide de pratique NPC_Canada 2017 recommande de ne pas faire appel aux opioïdes (recommandation forte).

Chez des patients non cancéreux avec des antécédents de trouble lié à l'utilisation de substances, chez qui le traitement non opioïde a été optimisé, et qui ont des douleurs problématiques persistantes, le guide de pratique suggère de poursuivre le traitement non opioïde plutôt que de procéder à l'essai d'opioïdes (Recommandation faible).



Chez des patients avec des antécédents de dépendance, les formulations à courte durée d'action comme les préparations de fentanyl transmuqueux sont à éviter en raison de leur potentiel d'abus plus important (ASCO 2016, DOH_Ireland 2015).

8.1.1.3.2. Limitation du risque/prévention de l'abus ou du mésusage

Des instruments de dépistage et d'évaluation du risque sont disponibles pour identifier les patients à risque accru de mésusage ou d'abus d'opioïdes (NPC_Canada, CDC 2016, ASCO 2016).

Les facteurs de risque de dommages liés aux opioïdes doivent être évalués avant l'instauration du traitement par opioïdes, et périodiquement durant sa poursuite.

Les guides de pratique décrivent une approche universelle ou formulent des recommandations en vue de limiter le risque d'abus, de dépendance, de surdosage ou de tout effet indésirable. Les interventions recommandées comportent la recherche de drogue dans les urines, les accords de traitement, la révision des données de monitoring du médicament prescrit, le comptage des pilules, et l'éducation (NPC_Canada 2017, CDC 2016, ASCO 2016, DOH_Ireland 2015). Cependant, la réalisation concrète de certaines de ces interventions n'est pas de pratique courante en Belgique.

Les guides de pratique NPC_Canada 2017 et CDC 2016 n'ont trouvé aucune ou de faibles ou très faibles preuves en faveur de ces interventions. Néanmoins, les guides de pratique avancent des arguments en faveur de cette approche susceptible d'augmenter la sécurité du patient. Le guide de pratique ASCO 2016 fait référence à des preuves en faveur de ces interventions.

Certains guides de pratique mentionnent l'emploi de formulations inviolables dites « tamper-resistant » ou de formulations dissuasives d'abus, dites « abuse deterrent », pour éviter ou dissuader de l'abus. Les formulations « tamper-resistant », conçues pour résister aux tentatives d'écrasement ou de dissolution classiques du produit, ne sont actuellement pas disponibles en Belgique. Certaines formulations qui « seraient susceptibles » de dissuader de l'abus grâce à l'ajout de naloxone à l'opioïde, sont disponibles sur le marché belge (par ex. tilidine+naloxone).

De nombreux guides de pratique recommandent l'emploi de méthadone sous supervision spécialisée à cause du risque d'accumulation et de toxicité. En Belgique, les médecins de première ligne doivent remplir certaines conditions pour pouvoir prescrire un traitement de substitution. Ils doivent être enregistrés et collaborer étroitement avec des centres d'aide aux toxicomanes⁷. Une exception est faite pour les médecins qui ne traitent pas plus de 2 patients simultanément à l'aide d'un traitement de substitution.

8.1.2. Que disent les études ?

- L'utilisation d'opioïdes puissants dans les douleurs chroniques chez des patients non cancéreux est controversée. Une évaluation bio-psycho-sociale minutieuse doit être réalisée au préalable et un suivi médical rapproché et des réévaluations périodiques s'imposent. (BCFI 2018)
- L'association de codéine, de caféine ou d'autres médicaments psychotropes avec le paracétamol ou avec l'ibuprofène est supposée favoriser leur usage chronique et l'abus. De telles associations doivent être réservées aux traitements de courte durée de douleurs aiguës. (BCFI 2018)

⁷ « Centres/réseaux professionnels d'aide aux toxicomanes ».

<https://www.ordomedic.be/fr/avis/conseil/traitement-la-methadone-et-autres-medications-de-substitution-administré-par-des-médecins-généralistes>



- Buprénorphine : l'information de produits enregistrés mentionne que des niveaux de fonction hépatique initiaux doivent être mesurés avant d'instaurer un traitement à la buprénorphine, et qu'un monitoring régulier de la fonction hépatique doit être effectué tout au long du traitement chez des patients traités pour une dépendance de la morphine. Le produit doit être utilisé avec prudence chez tous les patients avec un trouble hépatique existant. (Brayfield 2017)
- En cas d'utilisation chronique, les préparations à longue durée d'action sont préférables; l'utilisation systématique de préparations à courte durée d'action est à éviter, sauf en cas d'accès douloureux paroxystiques. (BCFI 2018)
- En cas d'usage chronique d'un opioïde, il convient de lutter préventivement contre la constipation à l'aide d'un traitement laxatif. (BCFI 2018)
- Il est très important de suivre correctement les modalités pratiques des systèmes transdermiques décrites dans les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) : des effets indésirables sévères ont été rapportés lors d'un usage inapproprié. (BCFI 2018) La libération du médicament peut également augmenter avec la température (chaleur extérieure, fièvre, exercices vigoureux) (Brayfield 2017). Les systèmes transdermiques ne peuvent pas être découpés, à moins que cela ne soit explicitement mentionné dans le RCP. Pour les systèmes transdermiques à base de fentanyl, chez les patients maigres, il faut parfois remplacer les systèmes transdermiques dès après 48 heures (au lieu de 72 heures). Une grande prudence est de rigueur chez les patients cachectiques. (BCFI 2018)
- La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel strict. (BCFI 2018)

8.2. Avis de l'expert (Faymonville 2018) (texte complet voir [Brochure orateurs](#))

Les précautions pour l'usage des opioïdes en douleur chronique découlent du fait que la douleur est un processus complexe, élaboré par notre cerveau conscient et influencé par nos expériences subjectives émotionnelles, nos pensées et notre comportement. La douleur par définition est donc hautement subjective.

L'association entre l'intensité d'un stimulus et la douleur perçue est faible, et l'autoévaluation d'une douleur n'est que peu corrélée avec la sévérité/gravité d'une pathologie.

Des facteurs environnementaux - contexte - croyances et attentes influencent beaucoup la perception de la douleur et l'issue d'un traitement.

La pharmacocinétique joue également un rôle dans la réponse aux traitements opioïdes.

8.2.1. Quelles sont les précautions à observer ?

1. Avoir réalisé un diagnostic douleur correct, adéquat, en tenant compte des différents drapeaux interférant de façon importante avec la « sensation douleur ».



2. Avoir expliqué au patient (et à ses aidants proches) la particularité d'une douleur qui perdure dans le temps
 - douleur = sensation → approche biomédicale
 - douleur = émotion
 - douleur = comportement
 - douleur : cognition

} approche psycho-socio-professionnelle

et l'importance des composantes psycho-socio-professionnelles sur la sensation douleur et la souffrance qu'elle génère.
3. Demander une évaluation de la douleur via une échelle visuelle analogique (EVA) (0 = aucune douleur ; 10 = douleur insupportable) et laisser préciser et décrire
 - quelle sensation douleur
 - quelles sont les émotions que cette douleur provoque
 - quelles sont les comportements que la douleur impose à l'individu
 - quelles sont les pensées – les croyances que cette douleur génère chez l'individu

Cela donnera l'occasion au soignant d'avoir une vue plus globale du problème douleur.
4. Interroger le patient : quels traitements antidouleur a-t-il déjà utilisés – la dose – l'effet thérapeutique - soulagement de douleur - le traitement a-t-il amélioré son fonctionnement – activité.
5. Vérifier si le traitement pharmacologique non opioïde a été optimisé (prescription *dose-interval* et adhésion thérapeutique).
6. Vérifier si les approches non pharmacologiques ont été utilisées par le patient (rencontre avec psychologue – infirmier(ère) – kiné – ergothérapeute → éducation du patient).
7. Vérifier avec le patient sa compréhension du problème douleur – ses attentes et ses objectifs de meilleure gestion (réalistes ?).
8. Vérifier les assuétudes : tabac, alcool, drogues. Si conduites addictives → contact avec médecin traitant et **un seul** prescripteur.
9. Discuter l'indication et informer le patient sur les risques / bénéfices d'un traitement par opioïdes palier III
 - ce qu'il peut en attendre
 - ce qu'il doit respecter (dose – intervalle)
 - prévention des effets indésirables (constipation)
10. Si prescriptions d'opioïdes palier III → contact ou visite de contrôle rapprochée.
11. Evaluer via les échelles (EVA) l'efficacité du traitement et les réactions du patient vis-à-vis du traitement par opioïdes.
Vérifier avec le patient les effets indésirables observés lors de ce traitement.
12. Si problématique douleur avec peu ou pas de substrat biomédical évident → prescription d'opioïdes avec beaucoup de discernement et avec l'objectif de passer un « cap », et ceci pendant une durée la plus courte possible.
13. Créer un lien thérapeutique de bonne qualité où le patient se sent écouté et entendu afin de faciliter l'adhésion thérapeutique.



8.2.2. Pour le prescripteur des opioïdes

- Bien cerner la problématique douleur avec la physiopathologie sous-jacente probable et mettre dans la balance les bénéfices hypothétiques qu'apporterait l'adjonction d'un opioïde sur ces mécanismes.
- Bien connaître les différents opioïdes, leur pharmacodynamique et leur pharmacocinétique, la puissance exprimée équivalence de morphine.
- Tenir compte des antécédents et pathologies du patient qui pourraient influencer la pharmacocinétique de l'opioïde prescrit.
- Chaque patient est unique et réagit en fonction de son génotype (polymorphisme, activités enzymatiques) – son contexte – ses croyances et attentes (influence de l'effet non spécifique du traitement) → larges variabilités inter-individuelles dans la perception douleur et de la réponse analgésique aux opioïdes.
- Tenir compte de la pharmacocinétique
 - Absorption → quelle voie d'administration ? Oral ? Topique ? Préférence du patient
 - Distribution : volume de distribution, quantité de la drogue dans le corps et la concentration de la drogue dans le sang
 - Métabolisme : biotransformation
 - Interactions médicamenteuses
- Variabilité de la réponse individuelle à un opioïde implique :
 - Titrage individuel
 - Début progressif → la dose minimale efficace
 - Evaluer bénéfice d'un traitement – si l'objectif est atteint – si meilleur fonctionnement
 - Interroger sur effets indésirables
 - Changer ou réadapter au besoin

Limitation de la pharmacothérapie opioïde en douleur chronique provient du fait que les traitements visent un symptôme. Ils ne modifient pas la maladie ou la dysfonction sous-jacente ; leur effet thérapeutique reste très limité, offrant un soulagement de ± 10 à 20 unités sur l'échelle douleur de 0 à 100 et seulement 40 à 50% des patients arrivent à un soulagement de 30%.

Les traitements opioïdes ne guérissent pas. (Dworkin 2011)

8.2.3. Tolérance et hyperalgésie induite par les opioïdes

La prescription pharmacologique des opioïdes pendant des périodes prolongées peut s'accompagner d'une diminution de la réponse analgésique non liée à la progression ou l'aggravation de la maladie. Cela peut conduire le soignant à une escalade des doses pour obtenir un soulagement satisfaisant de la douleur. Cette augmentation de la sensibilité à la douleur, c'est-à-dire une hyperalgésie induite par les opioïdes, est différente de la tolérance aux opioïdes.

La **tolérance** est un complexe pharmacologique qui se manifeste par une diminution progressive d'efficacité d'une molécule au cours de sa délivrance chronique et qui requiert une augmentation de la dose.



La tolérance peut également affecter les effets indésirables de cette thérapie → disparition des nausées – du prurit avec le temps, mais pas de la constipation.

Par contre, **l'hyperalgésie induite par les opioïdes** constitue une forme de sensibilisation à la douleur induite par la molécule dans le système nerveux central.

L'hyperalgésie, c'est une douleur amplifiée par un stimulus douloureux, processus de sensibilisation centrale (mise en jeu des systèmes de sensibilisation périphérique et centrale).

Les substances opioïdes sont d'un côté des inhibiteurs de la nociception et elles peuvent agir sur l'équilibre fonctionnel entre les systèmes inhibiteurs et facilitateurs de la nociception, en déplaçant l'équilibre fonctionnel.

Au niveau de la médulla rostro-ventrale des ensembles neuronaux (les on-cells et off-cells) interagissent avec les opioïdes en facilitant les processus spinaux via le funiculus dorso-latéral spinal descendant de la rostro-ventral medulla. Comme la douleur chronique provoque des changements dans la neuroplasticité de ces systèmes, cela pourrait favoriser le développement des hyperalgésies liées aux morphiniques.

D'autres mécanismes cellulaires joueraient un rôle :

- **Adaptation du récepteur membranaire morphinique** (opioïde + μ MOR → désensibilisation du récepteur (tolérance) et internalisation de ce récepteur avec diminution de son expression au niveau de la membrane.
- **Activation des récepteurs glutamatergiques NMDA.**
Dans les structures du système nerveux central, activé par la douleur chronique intense, le transporteur du glutamate des synapses glutamatergiques est inhibé, donc ce glutamate est disponible pour les récepteurs NMDA. L'entrée de calcium dans la cellule post-synaptique via l'ouverture des récepteurs NMDA activés, entraîne une activation de l'enzyme de phosphorylation intracellulaire → protéine-kinase C qui, en phosphorylant les récepteurs NMDA, active de nouveaux récepteurs NMDA inactifs à l'état basal.
- **Augmentation de l'activité des systèmes dynorphinergiques.** La dynorphine spinale (opioïde endogène) augmente si on administre des agonistes du récepteur de la morphine MOR de façon chronique. L'augmentation de la libération de dynorphine entraîne une augmentation de la libération de neurotransmetteurs excitateurs spinaux comme le CGRP par les fibres afférentes. L'hyperalgésie aux opioïdes est donc un processus pronociceptif facilité par l'augmentation de la synthèse de neuropeptides excitateurs et de leur libération au cours de douleur chronique intense.
- **Rôle du métabolite de la morphine :** la morphine 3-glucuronide (60-70%) ayant des propriétés pronociceptives et la morphine-6-glucuronide (5-10%) ayant des propriétés anti-nociceptives. Ce rôle serait minime.
- **Voies descendantes sérotoninergiques** (5-HT) issues du tronc cérébral facilite la transmission synaptique entre les fibres C et les neurones nociceptifs de la corne dorsale de la moelle potentialisée à long terme (LPT).
- **Les cellules gliales :** étude du rat où les cellules microgliales et les neurones de la couche I de la corne postérieure mettant en jeu les récepteurs purinergiques P2x4, le facteur neurotrophique BDNF et le co-transporteur d'ions K⁺/Cl⁻ K6C2.

La vulnérabilité différente de chacun à la douleur peut donc s'expliquer par des processus de sensibilisation. Ceux-ci sont renforcés :

- par des épisodes antérieurs de douleurs
- par l'histoire des personnes (stress)



- par la prise antérieure d'opioïdes
- par leur patrimoine génétique

Tous les opioïdes présentent des propriétés spécifiques. Pour compenser leurs effets indésirables comme l'hyperalgésie induite par les opioïdes, on peut mettre en place des traitements tels que :

- les antagonistes du récepteur NMDA (kétamine – azote)
- les antagonistes du récepteur 5-HT3R (ondansétron – novaban)
- les inhibiteurs de la Protéine Kinase C : gamma gangliosides
- les modulateurs des systèmes dynorphinergiques
- la clonidine (agoniste alpha2)
- la rotation des opioïdes

En cas de tolérance ou hyperalgésie aux opioïdes, la rotation des opioïdes reste une solution intéressante. Il existe des différences entre les opioïdes, en fonction du ou des récepteurs sur lesquels l'opioïde en question agit, en fonction de la métabolisation de l'opioïde en question et en fonction de l'accumulation de métabolites actifs au niveau plasmatique (clearance rénale et hépatique).

8.3. Conclusion du jury

Le jury suit l'avis de l'expert selon lequel un certain nombre de précautions doivent être prises avant de passer au traitement par opioïdes :

- Établir un diagnostic étiologique correct à partir d'une approche bio-psycho-sociale de la douleur
- Optimisation de la pharmacothérapie non opioïde et du traitement non médicamenteux
- Équilibre entre les avantages du traitement et les risques potentiels
- Construire une relation thérapeutique avec le patient
 - o Examen des facteurs de risque possibles de dépendance
 - o Définir l'importance d'une approche bio-psycho-sociale
 - o Informer sur les risques potentiels
 - o Fixer des objectifs réalistes
 - o D'emblée, il faut préciser que le traitement par opioïdes est limité dans le temps, aussi longtemps qu'il est nécessaire (la dose la plus faible possible et le traitement le plus court possible).
 - o L'utilisation à long terme des opioïdes n'est possible que dans un cadre bien défini et dans le cadre d'un traitement multimodal de la douleur.

Une fois la thérapie commencée, les considérations suivantes doivent être prises en compte :

- Commencer par la dose la plus faible possible et augmenter lentement.
- Prévoir un suivi rapide et régulier : un premier contact (téléphonique) dans la semaine, une consultation physique dans les 4 semaines, puis au moins tous les 3 mois.
- Monitorer les effets indésirables, de l'hyperalgésie et de la toxicité, en plus du suivi de la gestion de la douleur.
- Prévenir la possibilité d'une altération des facultés au volant (ne pas conduire pendant les 2 premières semaines après le début du traitement ; ne pas conduire si le patient ressent des effets indésirables qui peuvent altérer les facultés au volant, comme la somnolence).
- Mettre en garde en cas de consommation simultanée d'alcool, de benzodiazépines,
- Chez les patients ayant des antécédents de cancer, dépister une récurrence possible ou l'apparition d'un nouveau cancer



Une approche multidisciplinaire est recommandée, suivant laquelle un prescripteur unique prescrit la dose la plus faible possible (titration jusqu'à 50 - 90 MME/jour (« morphine milligram equivalent »)), en collaboration avec un pharmacien, en tenant compte de tous les facteurs psychosociaux nécessaires. (*Forte recommandation*)

Étant donné les risques associés aux propriétés pharmacologiques et pharmacodynamiques spécifiques de l'administration transdermique, il est recommandé que le fentanyl TD et la buprénorphine TD soient initiés par des médecins possédant l'expertise requise. L'usage de la méthadone n'est recommandé que sous la supervision d'un spécialiste ou de médecins possédant l'expertise requise. (*Forte recommandation*)



9. Dans quelles situations cliniques (syndromes cliniques), une rotation des opioïdes est-elle indiquée ?

9.1. Que dit l'étude de la littérature ?

9.1.1. Que disent les guides de pratique ?

5 guides de pratique donnent des conseils sur la rotation des opioïdes (NPC_Canada 2017, WOREL 2017, NHG 2018, DOH_Ireland 2015, KCE 2013).

La rotation des opioïdes peut s'avérer utile chez certains patients avec des douleurs non contrôlées, des effets indésirables intolérables, et/ou le besoin de changer vers une nouvelle voie d'administration (par exemple transdermique). Elle peut également être utile pour faciliter une réduction de la dose.

4 guides de pratique donnent des tables de conversion avec des approximations des effets analgésiques équivalents des doses d'opioïdes (NPC_Canada 2017, WOREL 2017, NHG 2018, DOH_Ireland 2015). Ces tables doivent être maniées avec prudence en raison de la variabilité interindividuelle considérable. Les rapports relatifs de puissance ne sont pas fixes mais subissent l'influence du contexte clinique du changement ainsi que du contexte des soins. Un monitoring rigoureux durant la rotation des opioïdes est nécessaire pour éviter tout sous-dosage, avec perte de contrôle des symptômes, et tout surdosage, entraînant des effets indésirables (DOH_Ireland 2015).

La rotation des opioïdes ne peut être réalisée que par des personnes possédant une expertise clinique pertinente (DOH_Ireland 2015).

9.1.2. Que disent les études ?

Le groupe bibliographique a retrouvé quatre synthèses méthodiques qui avaient recherché des RCTs sur la rotation des opioïdes, comparée au maintien du traitement par opioïdes actuel chez des adultes avec des douleurs chroniques.

Deux synthèses (Dowell 2016, Busse 2017) n'ont pas trouvé de RCT comparant la rotation des opioïdes au maintien du traitement actuel. Une synthèse (Quigley 2013b) a été retirée.

Schuster 2018 a retrouvé 5 RCTs de très petite taille, dont aucune ne correspondait aux critères d'inclusion du groupe bibliographique.

(GRADE : preuves insuffisantes)

9.2. Avis de l'expert (Faymonville 2018) (texte complet voir [Brochure orateurs](#))

Si un patient n'obtient pas un soulagement suffisant de sa douleur ou présente des effets indésirables inacceptables avec un opioïde spécifique, on peut tester l'efficacité d'autres opioïdes en se basant sur



la dose équi-analgésique du premier opioïde prescrit. On diminue cette dose généralement de 30 à 50% car le nouvel opioïde agit sur d'autres récepteurs.

Chaque individu, en fonction de sa génétique, peut développer au long cours, avec la prescription d'opioïdes, une tolérance à cet opioïde et/ou une hyperalgésie.

Dans toute situation clinique où le patient se plaint d'une perte progressive de l'effet analgésique d'un opioïde, en dehors de toute aggravation de la maladie, on peut envisager une rotation des opioïdes.

La rotation des opioïdes se caractérise par le changement d'un opioïde vers un autre, soit une molécule différente, soit une voie d'administration différente ou même les deux. Pour faciliter le calcul de la conversion d'un type d'opioïde vers un autre type d'opioïde, on se base sur une dose journalière d'équivalence de morphine per os.

Des tableaux concernant des doses équi-analgésiques sont divergents dans différentes publications et ne reposent pas sur des évidences scientifiques de haut standard. Cette rotation peut être initiée chez des patients présentant trop d'effets indésirables de l'opioïde utilisé (nausées, vomissements, constipation, rétention urinaire, myoclonie, dépression respiratoire, sédation, hallucinations, cauchemars, agitation) ou une tolérance à l'opioïde prescrit ne permettant plus un contrôle suffisant de la douleur. Des pathologies rénales ou hépatiques modifient également la pharmacocinétique des opioïdes et peuvent donc amener une accumulation de certains métabolites à doses toxiques, engendrant des effets indésirables néfastes pour le patient.

Comme les opioïdes diffèrent dans leur pouvoir analgésique, et comme il y a des grandes variabilités interindividuelles, une réévaluation fréquente de la dose prescrite est nécessaire au début de la rotation.

Citer les doses d'équivalence par rapport à la morphine pour les différents opioïdes n'aboutit pas à un consensus sur un chiffre de conversion mais plutôt sur un *range* (en moyenne de ... à ...).

Les difficultés et obstacles dans la réalisation d'études cliniques randomisées avec comme objectif le *range* de conversion d'un opioïde vers un autre sont :

- Injection unique d'un opioïde dans un contexte postopératoire avec des patients opioïde-naïfs
- Certains chercheurs considèrent que ce ratio change dans le temps pour un patient
- Beaucoup d'« equianalgesic ratio » ont été évalués en unidirectionnel et rarement en bidirectionnel, ce qui peut changer le ratio
- Plus souvent ces types d'études ont été réalisés par les firmes pharmaceutiques et sont éloignés de la routine clinique
- La conversion à partir des doses importantes de morphine peut s'avérer plus compliquée. Trop peu d'études, nombre de patients limités et design faible

La caractéristique des patients (genre, ethnie, histoire clinique et le type de douleur avec différents mécanismes physiopathologiques sous-jacents variant dans le temps, pathologie en progression) font souvent défaut dans ce type d'étude, de même que la mention des traitements non opioïdes adjuvants est négligée.

Au jour d'aujourd'hui, nous n'avons pas de données fiables et reproductibles concernant l'initiation d'un traitement par opioïdes – quel opioïde préférer ? Ou quelle est la dose optimale d'opioïde pour un syndrome de douleur spécifique ? Ceci s'explique par trop de variabilités interindividuelles dans la réponse au récepteur opioïde et dans le comportement pharmacocinétique et pharmacodynamique d'un opioïde fort. Il est donc important qu'une prescription individualisée centrée sur les besoins du patient et une titration progressive de la substance opioïde soient proposées.



En présence d'effets indésirables importants liés à l'utilisation d'un type d'opioïde, la rotation vers un autre opioïde peut améliorer le contrôle de la douleur et diminuer les effets indésirables.

L'opioïde de choix est celui que le patient préfère, celui qui soulage la douleur de façon à améliorer son sommeil et son fonctionnement, qui lui donne le moins d'effets indésirables. Il faut aussi tenir compte, non seulement des comorbidités du patient (cardiaque – pulmonaire – hépatique et rénale), mais également de l'utilisation de sédatifs et d'alcool ou de médicaments psychoactifs.

Lors de la rotation, il faut revoir rapidement le patient pour discuter de l'efficacité du traitement et des effets indésirables observés afin d'adapter la dose ou de changer vers une autre molécule.

La plus petite dose d'opioïde qui procure un soulagement de la douleur et améliore le fonctionnement du patient est donc la molécule de choix.

9.3. Conclusion du jury

La rotation des opioïdes consiste à remplacer un opioïde par un autre.

Le but de la rotation des opioïdes est d'améliorer l'analgésie et de limiter les effets indésirables.

Les conditions cliniques pour lesquelles il existe une indication de rotation des opioïdes sont les suivantes :

- Permettre un changement de voie d'administration
- Faciliter une réduction de la dose
- Combattre des effets indésirables insupportables (neurotoxicité, hyperalgie, développement rapide et inattendu de la tolérance)
- Améliorer l'analgésie chez les patients dont la douleur chronique n'est pas suffisamment maîtrisée et qui répondent à toutes les conditions du traitement aux opioïdes

Le jury recommande que la rotation des opioïdes ne soit effectuée que par des personnes possédant une expertise clinique pertinente. (*Forte recommandation*)



10. Dans quelles situations / indications une déprescription des opioïdes est-elle indiquée et quelles sont les modalités d'une déprescription ?

10.1. Que dit l'étude de la littérature ?

10.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Tous les patients qui reçoivent des opioïdes à long terme, à toutes les doses, doivent être régulièrement évalués et recevoir des conseils au sujet des avantages et des désavantages du traitement en cours et des bénéfices potentiels d'une réduction progressive.

Les motifs de la réduction progressive sont notamment le manque d'amélioration de la douleur et/ou du fonctionnement, un schéma posologique à haut risque (par exemple des dosages de ≥ 50 MME/jour ("morphine milligram equivalent") ou des opioïdes associés à des benzodiazépines), l'absence d'observance thérapeutique, des signes de mésusage de substances, des effets indésirables sévères liés aux opioïdes, et enfin le souhait du patient.

Il n'existe pas d'études de haute qualité comparant l'efficacité des différents protocoles de réduction de doses (CDC 2016). Les guides de pratique NPC_Canada 2017 et CDC_2016 donnent une information plus détaillée sur la façon de réduire les doses d'opioïdes que les autres guides sélectionnés. Le plan de réduction doit être individualisé pour chaque patient.

10.1.2. Que disent les études ?

Le groupe bibliographique a retrouvé quatre synthèses méthodiques qui recherchaient des RCTs sur la réduction progressive par comparaison au maintien du traitement par opioïdes chez des adultes avec des douleurs chroniques.

Trois synthèses (Dowell 2016, Busse 2017, AminiLari 2018) n'ont pas trouvé de RCT comparant la réduction progressive à la poursuite du traitement actuel par opioïdes.

Une synthèse (Frank 2017) a retrouvé 5 RCTs de petite taille, dont aucune ne correspondait aux critères d'inclusion du groupe bibliographique.

(GRADE : preuves insuffisantes)

10.2. Avis de l'expert (Faymonville 2018) (texte complet voir [Brochure orateurs](#))

En douleur chronique, la prescription d'opioïdes doit être faite avec comme objectif un soulagement



de symptômes « douleurs » et une amélioration de la qualité de vie du patient et de son fonctionnement familial, social et même professionnel. Le patient doit devenir partenaire dans cette approche plus globale et se responsabiliser.

Si on constate que la prescription d'opioïdes après adaptation de la dose et sélection de la molécule n'atteint pas l'objectif fixé avec le patient, on doit alors envisager la déprescription d'opioïdes.

Souvent, en présence de douleur chronique avec peu de substrat biomédical et souffrance globale importante, les patients sont demandeurs d'une solution rapide, venant de l'extérieur, et la pression que ressent le soignant de soulager cette souffrance « intolérable et évaluée sur une EVA à 10/10 » par un antidouleur puissant est grande. Comme l'opioïde n'est pas une réponse adaptée à la problématique « souffrance », on constate que ces patients souffrent de plus en plus et s'isolent encore davantage. Parfois ce traitement engendre une hyperalgésie. Dans ces situations, une déprescription des opioïdes est discutée avec le patient et initiée avec son accord.

La survenue d'effets indésirables intolérables ou même l'apparition d'apnées du sommeil, infections à répétition, problèmes sexuels peuvent motiver le patient à sortir de l'engrenage de la prise d'opioïdes et le médecin peut donc débiter une déprescription raisonnée.

L'observation d'un comportement d'addiction ou d'abus d'opioïdes peut aussi être une situation clinique où une déprescription d'opioïdes reste la meilleure option. Ce travail se fait en collaboration étroite avec le service de psychologie médicale – psychiatrie, et nécessite parfois une hospitalisation.

La modalité de cette déprescription varie en fonction de la situation clinique, les caractéristiques du patient et de son entourage, des comorbidités et de la motivation du patient.

Elle nécessite une très bonne relation thérapeutique de confiance et une disponibilité du soignant à répondre (même par téléphone) au patient avec des rendez-vous rapprochés. L'approche globale du problème douleur garde toute sa pertinence et le patient est encouragé à faire des activités physiques. En externe, la déprescription se fait en diminuant progressivement et pas à pas la dose de morphine par 24 heures de 5 à 10 mg par jour toutes les semaines ou sur 14 jours.

A cette diminution on peut proposer d'ajouter de la clonidine et une benzodiazépine le soir tout en insistant sur le caractère transitoire de ce traitement.

Féliciter et encourager les progrès du patient fait également partie de cette déprescription.

Accompagner les patients vers l'apprentissage d'une meilleure gestion du problème douleur constitue un levier pour maintenir dans le temps l'abstinence d'opioïdes.

Nous avons actuellement peu de connaissances sur la perception de la douleur chez des patients sevrés de leur traitement opioïde au long cours (Krebs 2018). Une analyse plus détaillée de la population étudiée montre qu'un usage problématique d'opioïdes comme une perte de contrôle sur la dose et la fréquence d'administration, un surdosage accidentel, un suicide ou un défaut d'efficacité de la thérapie se rencontrent beaucoup plus souvent chez des patients ayant des comorbidités psychiatriques (Edlund 2007, Richardson 2012). Ceci montre l'importance de sélectionner le patient ayant une problématique de douleur chronique à qui on prescrit un opioïde de façon adéquate (Sullivan 2013).

L'étude de McPherson et al montre que l'arrêt d'opioïdes même après utilisation prolongée d'opioïdes forts améliore leur situation (McPherson 2018).

En répartissant la population en quatre catégories en fonction du niveau de douleur évaluée (absence



de douleur, niveau faible, modéré, sévère), l'équipe a évalué leur évolution clinique après un an d'arrêt d'utilisation d'opioïdes, les patients présentant un niveau faible ou modéré de douleurs observent une plus grande réduction de leurs douleurs après un an d'arrêt des opioïdes et les patients dont les douleurs étaient sévères n'aggravaient pas le niveau de douleur avec l'arrêt des opioïdes.

Ceci incite donc les prescripteurs à discuter l'indication d'un traitement par opioïdes avec le patient et à informer le patient de l'intérêt et des risques d'une telle prescription.

10.3. Conclusion du jury

Lors de chaque consultation de suivi, il faut se demander si la « déprescription » est à l'ordre du jour. (*Forte recommandation*)

La réduction du traitement aux opioïdes est recommandée dans les situations suivantes :

- Absence d'amélioration de la douleur et/ou du fonctionnement
- Situations à haut risque (≥ 50 MME/jour ; combinaison avec des benzodiazépines)
- Non-respect du plan de traitement
- Signes d'abus de substances
- Effets indésirables graves
- À la demande du patient et après en avoir interrogé les raisons

Il convient de déterminer individuellement pour chaque patient un schéma de réduction.

On préférera le milieu hospitalier pour une réduction rapide, alors que pour la pratique ambulatoire, une diminution progressive plus lente est recommandée en consultation avec les personnes concernées. (*Forte recommandation*)

Exemple de réduction lente :

Les lignes directrices recommandent une réduction de la dose d'environ 10 % par mois en cas d'arrêt progressif lent. (CDC 2016 et NPC Canada)

Lorsque la dose la plus faible possible est atteinte, l'intervalle entre les prises doit être augmenté. (CDC 2016)

Si le traitement se limite à la dose la plus faible une fois par jour, le médicament peut être complètement arrêté. (CDC 2016)



11. Comment organiser la prévention, la détection et le traitement des syndromes d'abus des opioïdes ?

11.1. Que dit l'étude de la littérature ?

11.1.1. Que disent les guides de pratique ?

11.1.1.1. Utilisation d'opioïdes chez des personnes avec un trouble lié à l'utilisation de substances

Chez des patients non cancéreux avec un trouble lié à l'utilisation de substances, le guide de pratique NPC_Canada 2017 recommande de ne pas faire appel aux opioïdes (recommandation forte).

Chez des patients non cancéreux avec des antécédents de trouble lié à l'utilisation de substances, chez qui le traitement non opioïde a été optimisé, et qui ont des douleurs problématiques persistantes, le guide de pratique suggère de poursuivre le traitement non opioïde plutôt que de procéder à l'essai d'opioïdes (Recommandation faible).

Chez des patients avec des antécédents de dépendance, les formulations à courte durée d'action comme les préparations de fentanyl transmuqueux sont à éviter en raison de leur potentiel d'abus plus important (ASCO 2016, DOH_Ireland 2015).

11.1.1.2. Limitation du risque/prévention de l'abus ou du mésusage

Des instruments de dépistage et d'évaluation du risque sont disponibles pour identifier les patients à risque accru de mésusage ou d'abus d'opioïdes (NPC_Canada, CDC 2016, ASCO 2016).

Les facteurs de risque de dommages liés aux opioïdes doivent être évalués avant l'instauration du traitement par opioïdes, et périodiquement durant sa poursuite.

Les guides de pratique décrivent une approche universelle ou formulent des recommandations en vue de limiter le risque d'abus, de dépendance, de surdosage ou de tout effet indésirable. Les interventions recommandées comportent la recherche de drogue dans les urines, les accords de traitement, la révision des données de monitoring du médicament prescrit, le comptage des pilules, et l'éducation (NPC_Canada 2017, CDC 2016, ASCO 2016, DOH_Ireland 2015). Cependant, la réalisation concrète de certaines de ces interventions n'est pas de pratique courante en Belgique.

Les guides de pratique NPC_Canada 2017 et CDC 2016 n'ont trouvé aucune ou de faibles ou très faibles preuves en faveur de ces interventions. Néanmoins, les guides de pratique avancent des arguments en faveur de cette approche susceptible d'augmenter la sécurité du patient. Le guide de pratique ASCO 2016 fait référence à des preuves en faveur de ces interventions.



Certains guides de pratique mentionnent l'emploi de formulations inviolables dites « tamper-resistant » ou de formulations dissuasives d'abus, dites « abuse deterrent », pour éviter ou dissuader de l'abus. Les formulations « tamper-resistant », conçues pour résister aux tentatives d'écrasement ou de dissolution classiques du produit, ne sont actuellement pas disponibles en Belgique. Certaines formulations qui « seraient susceptibles » de dissuader de l'abus grâce à l'ajout de naloxone à l'opioïde, sont disponibles sur le marché belge (par ex. tilidine+naloxone).

De nombreux guides de pratique recommandent l'emploi de méthadone sous supervision spécialisée à cause du risque d'accumulation et de toxicité. En Belgique, les médecins de première ligne doivent remplir certaines conditions pour pouvoir prescrire un traitement de substitution. Ils doivent être enregistrés et collaborer étroitement avec des centres d'aide aux toxicomanes⁸. Une exception est faite pour les médecins qui ne traitent pas plus de 2 patients simultanément à l'aide d'un traitement de substitution.

11.1.2. Que disent les études ?

L'étude de la littérature ne contient aucune donnée sur les études cliniques pouvant être utiles pour répondre à cette question.

11.2. Avis de l'expert (Dom 2018) (*traduction : texte original voir [Brochure orateurs](#)*)

11.2.1. Introduction

Les opioïdes jouent un rôle majeur dans le soulagement de la douleur, tant dans le paysage médical actuel que tout au long de l'histoire. Mais en plus de leurs effets bénéfiques, ils peuvent aussi causer de graves problèmes. Cette double facette contribue grandement à l'élaboration des politiques. Elles concernent à la fois la politique médicale au niveau de chaque patient (dépistage, diagnostic, mise en place des médicaments, suivi et surveillance) et la politique de la réglementation et du suivi centralisé.

11.2.2. Prévalence des troubles dans l'usage des médicaments chez les patients atteints de douleur chronique

La douleur chronique est un sujet qui gagne en importance du point de vue de la santé publique. On estime que la prévalence de la douleur chronique (au cours de la vie) est d'environ 30% de la population générale. En réponse partielle à cela, le nombre d'ordonnances (et probablement aussi l'utilisation efficace) d'opioïdes (chroniques) a augmenté de façon exponentielle en Belgique et dans de nombreux autres pays occidentaux ces dernières années. Par exemple, aux États-Unis, 8,9% de la population adulte âgée de plus de 12 ans semble avoir pris des opioïdes pour des raisons non médicales au cours du mois écoulé. Souvent (40% des cas), ils sont obtenus par l'intermédiaire d'amis ou de

⁸ « Centres/réseaux professionnels d'aide aux toxicomanes ».

<https://www.ordomedic.be/fr/avis/conseil/traitement-la-methadone-et-autres-medications-de-substitution-administré-par-des-medecins-généralistes>



membres de la famille. Il existe actuellement très peu de recherches sur le nombre (ratio) de patients traités avec des analgésiques chroniques qui évoluent vers des abus ou des problèmes. Les estimations vont de 3,2% à 27%. La plupart des études suggèrent qu'environ 10% des utilisateurs chroniques d'analgésiques opioïdes développent un usage problématique d'opioïdes (Pohl 2012, Vowles 2015). Cependant, l'abus d'alcool (15%) et d'autres sédatifs (11%) demeure également un risque important dans le groupe de patients traités pour douleur chronique.

Non seulement le risque et la prévalence de l'abus d'alcool et d'autres drogues augmentent, mais les conséquences graves de cette situation semblent également s'accroître. Le nombre de décès par empoisonnement ou surdose (accidentelle ou non) d'analgésiques opioïdes (sur ordonnance) a plus que triplé aux États-Unis (Pohl 2012). À l'échelle mondiale, il a été démontré que l'usage d'opioïdes (héroïne et préparations sur ordonnance) augmente le risque de décès d'un facteur 15 (Degenhardt 2011). Il est important de noter que l'abus d'opioïdes sur ordonnance est également un facteur de risque important d'évolution vers la consommation d'héroïne. Environ 80% des héroïnomanes semblent avoir commencé par un abus d'opioïdes (Carlson 2016, Kerr 2013).

Il semble que nous ayons atteint le pic d'abus et de surdosage des opioïdes dans les pays les plus touchés et qu'on observe une légère tendance à la baisse aux États-Unis et au Canada (Fischer 2018a, Fischer 2018b, Fischer 2018c). Cela peut s'expliquer par les nombreuses mesures différentes qui ont été mises en œuvre au cours des dernières années. Cependant, la gravité du problème reste endémique. Un autre point d'attention est que, malgré peut-être une meilleure réglementation des opioïdes, la consommation d'héroïne aux États-Unis a récemment augmenté et pourrait y être liée (Fischer 2018b).

La situation en Europe n'est heureusement pas comparable à celle des États-Unis, que ce soit au niveau des abus ou des surdoses mortelles (van Amsterdam & van den Brink, 2015). Cette situation s'explique, entre autres, par l'organisation de notre système de santé, sa couverture sociale et la disponibilité (et l'étendue) des traitements de substitution. Néanmoins, dans nos contextes européen et belge, nous devons rester très vigilants par rapport à l'augmentation de l'usage des analgésiques opioïdes et ses conséquences possibles (van Amsterdam 2015). L'estimation et la prévention de l'abus de substances et de la toxicomanie potentiels chez ces patients sont donc une étape essentielle à cet égard.

11.2.3. Facteurs de risque

Divers aspects jouent un rôle dans le risque de développer des problèmes de dépendance chez les patients qui suivent un traitement contre la douleur chronique. En gros, ces facteurs peuvent être divisés en : aspects liés au produit, aspects liés au médecin (prescripteur) et caractéristiques du patient.

11.2.3.1. Aspects liés aux produits

Bien que la dépendance ou le risque de dépendance soit toujours une conséquence de l'interaction de différents éléments, il existe certains facteurs de risque propres au produit.

- Les produits ayant des effets rapides et à court terme en moyenne présentent un plus grand potentiel de dépendance. La vitesse peut être liée au produit lui-même (résorption, métabolisme, vitesse de la barrière hématoencéphalique) ainsi qu'au mode d'administration (inhalation > IV > IM > transdermique > orale). Cette situation s'explique par le fait qu'un produit à action rapide entraîne également une augmentation rapide de la transmission dopaminergique, qui se traduit subjectivement par un sentiment d'intoxication rapide (et plus grave). La courte durée d'action se traduit par une phase décroissante rapide de ce processus



avec un effet réactif et anhédonique, ainsi qu'une tendance à profiter de la courte durée d'action pour éliminer ce phénomène. L'oxycodone en est un exemple : elle traverse plus rapidement la barrière hématoencéphalique et crée une intoxication plus intense que les autres opioïdes (Degenhardt 2011). L'oxycodone pourrait donc être un tremplin vers une consommation ultérieure d'héroïne (Andersson 2009).

- Plus le produit est fort (concentré), plus le risque de dépendance est grand, conformément à ce qui précède. Outre la vitesse et la durée, la puissance du produit est également corrélée à l'ampleur de l'activation dopaminergique et à la sensation subjective d'intoxication correspondante.
- La mesure selon laquelle les analgésiques activent également la « neurochimie de la dépendance ». Les systèmes de récepteurs des opioïdes sont des systèmes neurochimiques complexes auxquels la composante analgésique est étroitement liée, mais elle se distingue néanmoins des effets hédoniques (notamment la modulation dopaminergique). La plupart des analgésiques traditionnels activent les deux systèmes et, en plus de leurs effets analgésiques, ont également des effets hédoniques qui peuvent constituer une force motrice responsable d'un éventuel comportement de dépendance. Plus le double effet chimique est prononcé, plus le risque de dépendance est élevé.

En résumé, plus un produit est puissant, plus il est dopaminergique, plus sa durée d'action est rapide et courte, plus il entraîne une dépendance. Cette constatation s'applique à la plupart des médicaments. La cocaïne en est un bon exemple. L'usage traditionnel, qui voulait qu'on mâche des feuilles de cocaïne, ne représentait pas un facteur de risque de dépendance. Le risque a augmenté de façon exponentielle avec le développement de formes plus concentrées (plus puissantes) de cocaïne (pâtes, poudre) utilisées de manière à augmenter son effet ; inhalation, IV et ingestion nasale. Lorsque les usagers passent à l'inhalation (bases), la consommation augmente souvent de façon exponentielle.

Ce sont les mêmes facteurs qui jouent un rôle dans l'utilisation des analgésiques opioïdes. Il convient d'en tenir compte pour limiter les risques de dépendances dans les guides de pratique clinique à ce sujet et le développement de nouveaux produits.

11.2.3.2. Aspects liés au médecin (prescripteur)

Différentes caractéristiques des médecins peuvent jouer un rôle dans la prescription et la prise en charge expertes ou non d'analgésiques potentiellement toxicomanogènes dans le traitement de la douleur chronique. C'est aussi le cas pour d'autres problèmes persistants comme l'anxiété et les troubles du sommeil. De nombreux médecins font état d'un manque de formation et d'un sentiment d'incompétence dans ce domaine. En plus de la formation, il existe d'autres caractéristiques médicales qui contribuent à une « bonne » prescription, les caractéristiques DDDDDD (Dupont 2018).

- « *Dated Physicians* »: il s'agit des médecins dont les connaissances sont insuffisantes ou dépassées dans ce domaine. Cela augmente le risque de prescrire les mauvais médicaments ou des médicaments risqués ou inadaptés.
- « *Decieved or Duped physicians* »: des médecins qui sont induits en erreur par les patients, qui rapportent par exemple des symptômes imaginaires pour se faire prescrire des analgésiques.
- « *Disabled physicians* »: les médecins qui ont des problèmes médico-psychiatriques ou de dépendance peuvent faire preuve de davantage de souplesse quand ils prescrivent aux autres.
- « *Dishonest physicians* »
- « *Defiant Physicians* »: des médecins qui estiment avoir une expertise supérieure à la moyenne dans un domaine particulier et qui, par conséquent, s'éloignent des guides de pratique clinique fondés sur des données probantes.



- « *Distracted physicians* »: des médecins qui sont dépassés par leur charge de travail et par leurs obligations administratives, de sorte qu'ils perdent le compte et le contrôle de la gestion de leurs ordonnances.

Ces facteurs jouent un rôle dans la prescription et le suivi inadéquats des patients souffrant de douleurs chroniques. Cela peut engendrer une dépendance ou un risque de dépendance, sans oublier le risque de détournement de médicaments : les patients transmettent les médicaments ou les vendent à d'autres utilisateurs (ou à leur famille). Caractéristiques qui encouragent ou trahissent ce genre de comportements :

- Médecin disposé à prescrire des produits puissants dès la première consultation.
- Médecin disposé à prescrire ces types de médicaments sans anamnèse approfondie et évaluation du risque de dépendance.
- Ne pas instaurer de surveillance systématique (toxicologique) à la prescription de ce médicament.
- Absence ou faible collaboration avec d'autres collègues au sujet du patient (y compris avec un spécialiste en dépendance).
- Continuer à prescrire des médicaments malgré des signes évidents que le patient abuse des médicaments (pour lui ou pour d'autres).
- Accorder peu d'intérêt aux interventions non médicales.
- Tendance à prescrire différents types de médicaments, polypharmacie.

11.2.3.3. Caractéristiques liées aux patients

Plusieurs caractéristiques des patients semblent être associées à un risque accru de détournement (abus, toxicomanie) de l'usage d'opioïdes dans le cadre du traitement de la douleur chronique. Soulignons toutefois qu'il n'existe pas une seule caractéristique décisive en soi et que tous ces composants sont également synonymes de vulnérabilités pour d'autres troubles psychiatriques et somatiques. Les facteurs de risque les plus importants ne sont pas exhaustifs :

- Antécédents d'abus de médicaments, de toxicomanie et/ou problème familial à ce sujet.
- Tabagisme.
- Abus et/ou maltraitance dans la petite enfance
- Troubles psychiatriques tels que des troubles de l'humeur, de l'anxiété (y compris le syndrome de stress post-traumatique).
- Encadrement et soutien social limités
- Sexe masculin
- Difficultés judiciaires par le passé.

11.2.4. Reconnaître et dépister le risque de dépendance

Différentes approches peuvent être utilisées pour évaluer le risque de dépendance chez un patient.

11.2.4.1. Instruments de dépistage et de stratification des risques

Il s'agit généralement d'instruments d'auto-évaluation ou d'entretien qui visent à évaluer le risque de problèmes de dépendance chez les patients souffrant de douleur chronique. Divers instruments de dépistage ont été mis au point (généralement dans le contexte américain) qui peuvent contribuer à



une meilleure évaluation et stratification du risque de dépendance du patient. Pour une vue d'ensemble et une description substantielle, l'expert se réfère à une étude récente de Lawrence et al. 2017, qui identifie 7 instruments de dépistage (Lawrence 2017). Les instruments suivants semblent utiles : Pain medication questionnaire (PMQ), Screener and opioid assessment for patients with pain (SOAPP; SOAPP-R), Current Opioid Misuse Measure (COMM) et Opioid Compliance Checklist (OCC).

Il n'existe actuellement aucune version française valide de ces instruments. Malgré des interrogations sur leurs qualités psychométriques, l'utilisation d'un instrument de ce type, intégré dans un protocole d'évaluation plus large, peut apporter une valeur ajoutée. **Il est recommandé de traduire l'un de ces instruments et d'étudier psychométriquement une population européenne (belge) de patients souffrant de douleur chronique.**

11.2.4.2. Caractéristiques des patients

11.2.4.2.1. Caractéristiques comportementales dans le présent

Certaines caractéristiques comportementales du patient peuvent indiquer un usage problématique ou un mauvais usage des médicaments au prescripteur :

- Revenir plus vite en consultation parce que le médicament (ou l'ordonnance) est déjà épuisé ou a été perdu
- « Multi-sourcing » : essayer d'obtenir davantage de médicaments par le medical shopping, Internet, la famille ou un circuit illégal.
- Signes d'intoxication pendant la consultation ou les contacts avec les pharmacies ou autres prestataires de soins
- Faire pression sur les prescripteurs ou les prestataires (pharmacies)
- Plaintes de douleur exagérées
- Limitations fonctionnelles prononcées
- Étiologie incertaine de la douleur

11.2.4.2.2. Caractéristiques de l'anamnèse et de l'hétéroanamnèse

Il s'agit des caractéristiques décrites au paragraphe [11.2.3.3.](#)

11.2.4.3. Évaluation composée

La meilleure estimation se basera probablement sur une combinaison des éléments ci-dessus. Des modèles intégrés pour le dépistage et la stratification des risques, combinant des éléments des outils d'auto-évaluation ainsi que des renseignements cliniques, figurent dans plusieurs guides de pratique clinique pour la douleur chronique liée ou non au cancer (Atluri 2012, Manchikanti 2012a, Manchikanti 2012b, Portenoy 2014). Cependant, aucun de ces modèles n'est actuellement traduit dans une des langues nationales belges. **Dans le cadre de cette conférence de consensus, il est recommandé de commencer par cela afin que ces éléments puissent être intégrés dans le domaine de travail.**



11.2.5. Reconnaître le risque d'overdose (fatale)

Une surdose, si elle n'est pas accidentelle, n'est pas inconcevable chez les patients à qui l'on a prescrit des analgésiques opioïdes et qui ont tendance à abuser de ce médicament. Il est important pour ce groupe de patients qu'ils aient accès (disponibilité et éducation suffisante pour eux-mêmes et/ou des membres de leur famille) à la naltrexone (Health 2015, Robinson 2014). L'American Medical Association (AMA) a récemment publié un policy statement indiquant que tous les patients à risque recevant un traitement opioïde chronique devraient également recevoir une ordonnance de naltrexone. Par conséquent, les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ont également inclus une recommandation de prescription de naltrexone pour les patients à risque de surdose dans les guides de pratique clinique pour la prescription d'opioïdes dans le cadre de la douleur chronique. Il s'agit de patients ayant (entre autres) des antécédents de surdosage, de patients prenant des doses élevées (plus de 50 mg d'équivalents morphine, MME) et de patients polymédicamentés (opioïdes et benzodiazépines ou autres médicaments psychoactifs) (Zedler 2015).

Au cours des dernières années, de plus en plus de rapports ont souligné le rôle de la gabapentine et de ses analogues dans le surdosage mortel et les décès. De récents examens et rapports de cas montrent que le traitement par la gabapentine augmente considérablement le risque de surdosage mortel quand elle est associée à des opioïdes sur ordonnance. Une vigilance accrue s'impose (Gomes 2017).

Le rôle de l'alcool reste également important. Au Canada, une surdose mortelle d'opioïdes sur cinq est liée à la consommation d'alcool.

11.2.6. Traitement

Le traitement des patients souffrant de douleurs chroniques et d'une dépendance ou d'un risque de dépendance nécessite une attention particulière. Il est important de mettre en place une triple politique :

1. Le recours aux interventions psychosociales devrait être utilisé autant que possible dans le traitement de la douleur chronique. En outre, pour la partie pharmacologique, on privilégie d'abord des stratégies non opioïdes. Si le traitement aux opioïdes s'impose, il doit s'inscrire dans un cadre strict et des accords clairs avec le patient. La meilleure méthode serait de prévoir un accord scientifique dans lequel les accords seraient inclus et les conséquences clairement énoncées, notamment pour les signes d'abus ou de détournement de médicaments.
2. Suivi : un plan de suivi (fréquence, modalités, conséquences) doit être clairement convenu et consigné dans l'accord.
3. Si les mesures 1 et 2 s'avèrent insuffisantes, il faut pouvoir commencer rapidement (« sans accroc ») un traitement de la dépendance.

11.2.7. Prévention

Les interventions aux niveaux mentionnés au paragraphe 11.2.3. (médecin, produit, patient) peuvent contribuer à réduire le risque de développer une dépendance.



11.2.7.1. Médecin

Le médecin doit disposer de compétences et d'un soutien suffisants pour prescrire des analgésiques opioïdes de manière sûre et rationnelle dans le cadre du traitement contre la douleur chronique.

L'aspect (chronique) de la douleur et la dépendance ne sont actuellement pas suffisamment abordés dans le programme d'enseignement médical actuel. Étant donné que ces deux problèmes ont une prévalence élevée et s'expriment dans divers domaines de la médecine, il faut investir davantage dans le programme de base de médecine pour enseigner à tous les médecins les compétences de base concernant le risque de dépendance, la prescription de culture et d'hygiène, les stratégies pharmacologiques et non pharmacologiques du traitement de la douleur.

Pour les médecins spécialistes qui travaillent spécifiquement dans le contexte du traitement de la douleur, une partie du programme de Master complémentaire devrait être organisée en termes d'acquisition de compétences générales :

- Connaissances et compétences en matière de dépistage, de stratification des risques et de surveillance comme guide pour amorcer et poursuivre le traitement aux opioïdes.
- Compétences de base en traitement de la toxicomanie
- Formation reconnue en gestion d'entretiens motivationnels
- Être en mesure d'utiliser des outils de stratification du risque et de dépistage
- Disposer et mettre en œuvre des guides de pratique clinique. Il en existe actuellement plusieurs bien développés en anglais (États-Unis) (voir la description détaillée dans l'analyse de la littérature du document de consensus).
- En mesure de faire appel à des partenariats (réglementés ou non) avec des spécialistes en toxicomanie (cf. modèle de provision de méthadone par la médecine de première ligne).

11.2.7.2. Ressources

Dans la mesure du possible, il faudrait privilégier les opioïdes au risque le plus faible d'abus chez les patients présentant un risque potentiel de dépendance, mais aussi plus largement (Volkow 2016):

- Produits à longue demi-vie.
- Préparations combinées dans lesquelles un antagoniste des opioïdes (naltrexone, naloxone) a été ajouté à l'agoniste.
- Produits non pulvérisables et non extractibles.
- Combinaison d'un opioïde avec un produit qui a un effet aversif en cas de prise de doses trop élevées (ex. oxycodone avec niacine).
- Développement de nouveaux produits
 - o Qui ne fonctionnent qu'après activation enzymatique (gastro-intestinale)
 - o Pour lesquels la dissociation du niveau des récepteurs opioïdes peut se produire entre

11.2.7.3. Patient

La prévention au niveau du patient consiste avant tout à bien l'informer, lui et sa famille, des risques et des dangers du traitement pharmacologique (opioïdes) contre la douleur et des alternatives qui existent. La sensibilisation du public est également importante. À cet égard, la commercialisation croissante et le marketing public des analgésiques, qui stimulent un lien rapide entre la douleur et l'utilisation d'analgésiques, semblent être une évolution discutable. Il est recommandé de mieux réguler ce marketing.



11.2.8. Monitoring

Monitoring, en particulier le suivi et la surveillance de la surconsommation et de l'utilisation de produits supplémentaires, doivent faire partie intégrante du traitement. La prescription d'opioïdes chroniques pour les patients souffrant de douleur et présentant un risque d'accoutumance devrait faire l'objet d'un monitoring. Ce dernier peut prendre différentes formes :

- Biologique, par l'analyse régulière du matériel corporel (cheveux, urine, sang, salive). C'est une opération à réaliser régulièrement, surtout dans la première phase du traitement. L'interprétation de ces résultats n'est pas toujours claire, étant donné le risque de faux positifs (ex. réactions croisées avec d'autres médicaments) et négatifs (sous la limite de détection, manipulation des échantillons). Une bonne collaboration avec un laboratoire clinique et une expertise suffisante sont nécessaires. Parfois, il peut être conseillé de travailler avec un expert en toxicomanie (ou un centre).
- Par l'intermédiaire des membres de la famille ou des personnes impliquées s'ils s'engagent à assurer le suivi et éventuellement la prise en charge du médicament (avec le consentement du patient évidemment).
- Via des fichiers électroniques (dossier médical, dossiers de pharmacie). Plusieurs pays disposent actuellement d'un registre central des ordonnances d'opioïdes auquel toutes les pharmacies peuvent avoir accès.

11.2.9. Conclusion et recommandations

Au niveau de la prévention primaire, il faudrait envisager une meilleure réglementation de la publicité et de la disponibilité des analgésiques en vente libre. La forte prévalence des problèmes de douleur survenant à partir de l'adolescence, la sensibilisation et l'apprentissage de la prise en charge de la douleur (ainsi que du stress ou des expériences de vie négatives) dans un contexte scolaire sont également recommandées. Au niveau de la prévention secondaire, la capacité des patients à évaluer un risque possible d'abus ou de dépendance dans le cadre de leur traitement de la douleur chronique est élémentaire. Si le risque est élevé, les stratégies utilisées pour le traitement de la douleur doivent être adaptées en conséquence. L'acquisition de compétences à cette fin devrait être mieux élaborée tant dans le cadre de la formation de base que pour les spécialistes dans le cadre des programmes d'études des médecins et des disciplines concernés. En outre, il est nécessaire de traduire les instruments de stratification et de dépistage existants, ainsi que les guides de pratique clinique, dans le contexte belge (linguistique). Enfin, pour le traitement de la douleur chronique, les patients atteints de problèmes de dépendance devraient être soutenus par l'organisation de soins et financer une offre intégrée de spécialistes de la douleur et de la dépendance.

11.3. Conclusion du jury

Le jury suit *l'avis de l'expert* à ce sujet.

La **prévention** des abus peut être organisée à trois niveaux.

1. Choix de l'opioïde
 - a. Après le titrage, il est recommandé de privilégier une préparation orale à action lente et prolongée (car les médicaments à action rapide et courte présentent un risque accru de dépendance).



- b. Toujours fixer la dose la plus faible possible et la durée de traitement la plus courte possible.
 - c. Le cas échéant, préférer les préparations qui, en raison de leur forme galénique spécifique, empêchent d'utiliser la préparation autrement que pour son but initial (éviter de la solubilité, ajout de naloxone, etc.).
2. Aspects liés au médecin
- a. Disposer de compétences actuelles en matière de dépistage, de stratification des risques et de monitoring pour le début et la poursuite du traitement.
 - b. Passer suffisamment de temps avec le patient pour établir une relation thérapeutique et assurer le suivi de la thérapie.
3. Caractéristiques du patient
- a. Dépistage du risque de dépendance à l'aide d'outils validés de dépistage et de stratification des risques. Le jury recommande que ces outils soient traduits dans les différentes langues nationales et validés dans le contexte belge.
 - b. Détection de l'abus d'autres substances telles que l'alcool et les benzodiazépines
 - c. Après une bonne information, la volonté d'assurer le suivi du plan de traitement prévu dans le contrat entre les différents acteurs et le patient, y compris l'autorisation de partager les données d'utilisation avec les différents prestataires de soins impliqués dans une relation thérapeutique avec le patient.
 - d. Impliquer la famille et les soignants dans le plan de traitement moyennant l'autorisation nécessaire et dans la mesure du possible.

Détection d'abus

- Sur la base du comportement du patient, qui peut indiquer un usage problématique :
 - o Fréquence trop élevée des consultations
 - o Shopping médical
 - o Signes d'intoxication pendant la consultation
 - o Pressions sur le prescripteur
 - o Exagération des douleurs
 - o Limitations fonctionnelles prononcées
 - o Étiologie peu claire de la douleur
- Surveillance biologique régulière (ex. urine)
- Via un système central d'enregistrement et de communication numérique qui permet une collaboration intensive entre les différents acteurs qui traitent le patient (centres de traitement de la douleur, centres de traitement de la dépendance, médecins généralistes et pharmaciens de première ligne).

Traitement des abus :

- L'aiguillage des centres de première ligne de traitement de la douleur vers des centres spécialisés devrait être rendu aussi accessible que possible. Il faudrait prévoir le financement nécessaire à cet effet.
- Mieux organisé par des experts psychiatriques spécialisés en toxicomanie et par les centres spécialisés en collaboration avec les centres de traitement de la douleur.
- Le suivi peut être assuré en coopération avec la première ligne, dans laquelle des accords clairs sont établis entre les différents acteurs (voir ci-dessus : contrat écrit, accords écrits concernant les prescripteurs et un agenda qui stipule qui est chargé de réévaluer le patient à des moments précis).



Conclusion générale

Tout d'abord, le jury constate que l'échelle de la douleur de l'OMS date de 1986, qu'elle n'est pas fondée sur des données probantes et qu'elle n'est que peu valable pour la douleur cancéreuse. Elle peut encore être utilisée pour le contrôle de la douleur dans les soins palliatifs axés sur les symptômes et chez les patients en phase terminale d'un cancer.

En plus, le jury formule un certain nombre de conclusions plus spécifiques avec implementation clinique:

La vision selon laquelle l'approche bio-psycho-sociale et l'analgésie non opioïde devraient être exploitées au maximum avant d'envisager les opioïdes devrait constituer un élément important de la formation des futurs médecins. Une plus grande attention devrait également être accordée aux soins, à l'approche et au traitement des patients souffrant de douleur chronique dans l'éducation, y compris dans la formation de tous les professionnels de la santé.

Le jury n'a trouvé aucune recherche sur l'application (optimale) de l'approche bio-psycho-sociale qui prend en compte les interactions dynamiques entre les facteurs biologiques, sociaux et psychologiques au niveau individuel. Là encore, des recherches plus poussées, qui constituent un rempart méthodologique, s'imposent pour pouvoir recommander des traitements spécifiques.

Le jury est d'accord avec la recommandation de l'expert d'utiliser des instruments de mesure multidimensionnels (par ex. BPI et SF-36) pour mesurer les résultats des traitements de la douleur chronique, car ils s'inscrivent davantage dans une approche bio-psycho-sociale de la douleur.

En ce qui concerne la prescription d'opioïdes, le jury recommande

- d'éviter la prescription d'opioïde autant que possible chez les patients non-cancéreux
- d'optimiser les traitements non médicamenteux et par médicaments non opioïdes en premier lieu
- de considérer le traitement opioïde comme un traitement de durée la plus courte possible avec le dosage le plus faible possible
- de toujours informer des risques du médicament et des effets indésirables et
- d'évaluer systématiquement et les bénéfices à l'aide d'outils validés, et les risques et les effets indésirables du médicament opioïde à chaque consultation

Pour le jury une approche multidisciplinaire par tous les praticiens de la santé concernés est à privilégier (médecin généraliste, spécialiste, infirmier, psychologue, pharmacien, e.a.).

Le jury préconise une vigilance spéciale chez les personnes âgées, chez les personnes souffrants d'insuffisance rénale ou hépatique.



Il n'existe pratiquement aucune recherche dans la littérature qui évalue l'utilisation à long terme des opioïdes. Afin de rendre possible une prescription fondée sur des données probantes, le jury recommande que l'on prête attention à cette question dans les recherches futures.

Le jury recommande que l'utilisation à long terme des opioïdes dans la douleur chronique s'inscrive toujours dans une approche bio-psycho-sociale. D'autres formes de soulagement de la douleur doivent être utilisées en cas d'absence d'analgésie et/ou d'effets secondaires trop importants.

Le jury conseille une demande d'avis de spécialiste, formé en algologie et spécifiquement en douleur chronique, chez les enfants et les adolescents, en cas de (plus grand risque de) mésusage de l'opioïde, de consommation d'alcool ou de benzodiazépines, etc.

Le jury recommande également de consulter un spécialiste de la thérapie de la douleur dans les cas (difficiles) de rotation des opioïdes (à la méthadone) et avant de traiter la douleur neuropathique avec des opioïdes. Il ressort clairement de la décision du jury que les opioïdes ne sont pas recommandés pour ce type de douleur.

Le jury recommande aux autorités compétentes d'améliorer l'accessibilité des centres contre la douleur, à la fois en les implantant à une distance raisonnable pour tous les patients et en augmentant la capacité d'accueil, afin que chaque patient puisse obtenir un rendez-vous rapidement. Il devrait également être possible de référer les patients présentant un risque d'addiction à des experts en dépendance rapidement.

Un dépistage systématique des mésusages est également jugé nécessaire par le jury.

Afin d'éviter le mésusage il faut privilégier généralement les opioïdes à longue durée d'action (sauf chez les patients fragiles (personnes âgées, insuffisants rénaux, insuffisants hépatiques) et per os.

Au cours de la conférence, il a été suggéré que les ordonnances d'opioïdes pour un patient donné soient confiées à un seul médecin et exécutées par un seul pharmacien.

Le suivi de l'abus d'opioïdes peut être assuré par des experts en toxicomanie en collaboration avec la première ligne et avec des accords clairs conclus entre les différents acteurs (cf. ci-dessus : contrat écrit, accords écrits concernant les prescripteurs et agenda qui précise qui réévaluera le patient à des moments précis).

La population souffrant de douleur chronique présente de nombreuses comorbidités psychiatriques, c'est pourquoi le jury estime qu'il est crucial d'accorder plus d'attention à ce groupe dans les études et d'inclure ces patients dans les recherches futures.

Dans ce contexte, le jury propose d'assurer et d'organiser une bonne coordination et des accords entre les cliniques de la douleur et les soins de prise en charge de la dépendance. Il est urgent de soutenir et d'intensifier cette collaboration, afin de réduire les abus et les longs délais d'attente dans la pratique.

Le jury recommande de signaler à l'AFMPS autant d'effets indésirables que possible via https://www.fagg-afmps.be/nl/notification_effets/ https://www.afmps.be/fr/notification_effets

Le jury aimerait demander à tous les médecins, omnipraticiens et spécialistes de suivre ces recommandations lorsqu'ils prescrivent des opioïdes pour la douleur chronique et de demander conseil le plus souvent possible à leurs collègues experts avant de commencer un traitement aux opioïdes.

Le jury tient aussi à souligner qu'en raison de l'importance de la vision biopsychosociale partagée, davantage de temps et d'attention devraient être accordés à des consultations avec les médecins. Un soutien organisationnel et financier devrait permettre d'y parvenir.



Bibliographie

Guides de pratique sélectionnés

Abbreviation	Guideline
NPC_Canada 2017	Busse JW, Craigie S, Juurlink DN, Buckley DN, Wang L, Couban RJ, et al. Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain. Canadian Medical Association Journal 2017;189: E659-E66. (Busse 2017)
WOREL 2017	Henrard G, Cordyn S, Chaspierre A, Kessels T, Mingels S, Vanhalewyn M. Aanpak van Chronische pijn in de eerste lijn. EBM Practice Net Werkgroep ontwikkeling richtlijnen eerste lijn 2017. (Henrard 2017)
CDC 2016	Dowell D, Haegerich T, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain - United States. MMWR Recomm Rep 2016;65: 1-49. (Dowell 2016)
NHG 2018	De Jong L, Jansen P, Keizer D, Köke A, Schiere S, Van Bommel M, et al. NHG-Standaard Pijn. Huisarts en Wetenschap 2015 (herziening 2018): https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-pijn . (De Jong 2015)
NICE 2017	NICE National Institute for Health and Care Excellence. Neuropathic pain – pharmacological management. The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. NICE clinical guideline 173 2013 (updated 2017). (NICE 2013)
ASCO 2016	Guideline on Chronic Pain Management in Adult Cancer Survivors. (Paice 2016)
DOH_Ireland 2015	Pharmacological management of cancer pain in adults: national clinical guideline no 9. (Department of Health 2015)
KCE 2013	Supportive treatment for cancer – Part 3: treatment of cancer pain: most common practices. (KCE 2013)



Références

- (Abdel Shaheed 2016) Abdel Shaheed C, Maher CG, Williams KA, Day R, McLachlan AJ. Efficacy, Tolerability, and Dose-Dependent Effects of Opioid Analgesics for Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA internal medicine* 2016;176: 958-68.
- (Abs 2000) Abs R, Verhelst J, Maeyaert J, Van Buyten JP, Opsomer F, Adriaensen H, Verlooy J, Van Havenbergh T, Smet M, Van Acker K. Endocrine consequences of long-term intrathecal administration of opioids. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000Jun;85(6):2215-22. PubMed PMID: 10852454.
- (Ahmedzai 2014) Ahmedzai SH. Cancer pain for the 21st century: stepping off the ladder, stepping up to new challenges. *Br J Pain.* 2014;8(4):131-2.
- (Ali 2016) Ali K, Raphael J, Khan S, Labib M, Duarte R. The effects of opioids on the endocrine system: an overview. *Postgraduate medical journal* 2016.
- (Allan 2005) Allan L, Richarz U, Simpson K, Slappendel R. Transdermal fentanyl versus sustained release oral morphine in strong-opioid naïve patients with chronic low back pain. *Spine (Phila Pa 1976).* 2005 Nov 15;30(22):2484-90
- (American Geriatrics Society 2009) American Geriatrics Society Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57:1331
- (AminiLari 2018) AminiLari M, Manjoo P, Craigie S, Couban R, Wang L, Busse JW. Hormone Replacement Therapy and Opioid Tapering for Opioid-Induced Hypogonadism Among Patients with Chronic Noncancer Pain: A Systematic Review. *Pain medicine (Malden, Mass)* 2018.
- (Andersson 2009) Andersson, H. I. (2009). Increased mortality among individuals with chronic widespread pain relates to lifestyle factors: a prospective population-based study. *Disabil Rehabil,* 31(24), 1980-1987. doi:10.3109/09638280902874154
- (Ashmore 2008) Ashmore S. Pain control in renal impairment. In: Ashley C, Morlidge C editors. *Introduction to renal therapeutics.* Pharmaceutical Press: 2008.p.191-204
- (Atluri 2012) Atluri, S., Akbik, H., & Sudarshan, G. (2012). Prevention of opioid abuse in chronic non-cancer pain: an algorithmic, evidence based approach. *Pain Physician,* 15(3 Suppl), ES177-189.
- (Ballantyne 2018) Ballantyne JC. The brain on opioids. *Pain.* 2018;159 Suppl 1:S24-S30.
- (Bao Yan 2016) Bao Yan J, Hou W, Kong Xiang Y, Yang L, Xia J, Hua Bao J, et al. Hydromorphone for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016.
- (Barann 2015) Barann M, Stamer UM, Lyutenska M, Stüber F, Bönisch H, Urban B. Effects of opioids on human serotonin transporters. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.*2015 Jan;388(1):43-9. doi: 10.1007/s00210-014-1056-3. Epub 2014 Oct 22. PubMed PMID: 25332055
- (Bawor 2015) Bawor M, Bami H, Dennis BB, Plater C, Worster A, Varenbut M, et al. Testosterone suppression in opioid users: a systematic review and meta-analysis. *Drug and alcohol dependence* 2015;149: 1-9.
- (BCFI 2018) BCFI. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium 2018. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium 2018.



(Berde 2002) Berde CB, Sethna NF. Analgesics for the treatment of pain in children. *N Engl J Med.* 2002;347(14):1094.

(Brayfield 2017) Brayfield A. *Martindale: The Complete Drug Reference*: Pharmaceutical Press; 2017.

(Brennscheidt 2007) Brennscheidt U, Brunnmüller U, Proppe D, Thomann P, Seiler KU. Pharmacokinetics of tilidine and naloxone in patients with severe hepatic impairment. *Arzneimittelforschung.* 2007;57(2):106-11

(Burch 2007) Burch F, Fishman R, Messina N, Corser B, Radulescu F, Sarbu A, et al. A Comparison of the Analgesic Efficacy of Tramadol Contramid OAD Versus Placebo in Patients with Pain Due to Osteoarthritis. *Journal of pain and symptom management* 2007;34: 328-38.

(Busse 2017) Busse JW, Craigie S, Juurlink DN, Buckley DN, Wang L, Couban RJ, et al. Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain. *Canadian Medical Association Journal* 2017;189: E659-E66.

(Buynak 2010) Buynak R, Shapiro DY, Okamoto A, Van Hove I, Rauschkolb C, Steup A, et al. Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase III study. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2010;11: 1787-804.

(Carlson 2016) Carlson, R. G., Nahhas, R. W., Martins, S. S., & Daniulaityte, R. (2016). Predictors of transition to heroin use among initially non-opioid dependent illicit pharmaceutical opioid users: A natural history study. *Drug Alcohol Depend*, 160, 127-134. doi:10.1016/j.drugalcdep.2015.12.026

(CBIP 2018) Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique 2018

(Cepeda 2006) Cepeda MS, Camargo F, Zea C, Valencia L. Tramadol for osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006.

(Chaparro 2012) Chaparro LE, Wiffen PJ, Moore RA, Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012.

(Chaparro 2013) Chaparro LE, Furlan Andrea D, Deshpande A, Mailis-Gagnon A, Atlas S, Turk Dennis C. Opioids compared to placebo or other treatments for chronic low-back pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013.

(Chevalier 2012) Chevalier P. RCT met 'enriched enrollment'. Het risico van bias en beperkte veralgemeenbaarheid. *Minerva* 2012;11: 103.

(Chino 2018) Chino F, Opioid-associated deaths in patients with cancer: A population study of the opioid epidemic over the past 10 years. Abstract ASCO congress, September 2018 *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl 30; abstr 230)

(Chou 2014) Chou R, Deyo RA, Devine B, Hansen R, Sullivan S, Jarvik J, et al. The Effectiveness and Risks of Long-Term Opioid Treatment of Chronic Pain. . Evidence Report/Technology Assessment No 218 (Prepared by the Pacific Northwest Evidence-based Practice Center under Contract No 290-2012-00014-I) AHRQ Publication No 14-E005-EF Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality September 2014

(Chou 2015) Chou R, Turner JA, Devine EB, Hansen RN, Sullivan SD, Blazina I, et al. The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: a systematic review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Annals of internal medicine* 2015;162: 276-86.



- (Chou 2016) Chou R, Deyo R, Friedly J, Skelly A, Hashimoto R, Weimer M FR, et al. Noninvasive Treatments for Low Back Pain. Comparative Effectiveness Review No. 169. (Prepared by the Pacific Northwest Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2012-00014-I.) AHRQ Publication No. 16-EHC004-EF. Februari 2016.
- (Chou 2017) Chou R, Deyo R, Friedly J, Skelly A, Weimer M, Fu R, et al. Systemic Pharmacologic Therapies for Low Back Pain: A Systematic Review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Annals of internal medicine* 2017;166: 480-92.
- (Cicero 2017) Cicero TJ, Ellis MS, Kasper ZA. Relative preferences in the abuse of immediate-release versus extended-release opioids in a sample of treatment-seeking opioid abusers. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26(1):56-62.
- (Clinicalpharmacology 2018) www.clinicalpharmacology.com, laatste geraadpleegd op 3 november 2018
- (Collins 2018) Collins FS, Koroshetz WJ, Volkow ND. Helping to End Addiction Over the Long-term: The Research Plan for the NIH HEAL Initiative. *Jama.* 2018;320(2):129-30.
- (Colloca 2017) Colloca, L., et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3:17002
- (Cooper 2017) Cooper Tess E, Chen J, Wiffen Philip J, Derry S, Carr Daniel B, Aldington D, et al. Morphine for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017.
- (Correa 2015) Correa D, Farney RJ, Chung F, Prasad A, Lam D, Wong J. Chronic opioid use and central sleep apnea: a review of the prevalence, mechanisms, and perioperative considerations. *Anesth Analg.* 2015 Jun;120(6):1273-85. doi: 10.1213/ANE.0000000000000672. Review. PubMed PMID: 25988636
- (Crockett 2018) Crockett SD, Greer KB, Heidelbaugh JJ, Falck-Ytter Y, Hanson BJ, Sultan S; American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Medical Management of Opioid-Induced Constipation. *Gastroenterology.* 2018 Oct 16. pii:S0016-5085(18)34782-6. doi: 10.1053/j.gastro.2018.07.016. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30340754
- (Cronin-Fenton 2015) Cronin-Fenton DP, Heide-Jorgensen U, Ahern TP, Lash TL, Christiansen PM, Ejlersen B, et al. Opioids and breast cancer recurrence: A Danish population-based cohort study. *Cancer* 2015;121: 3507-14.
- (da Costa Bruno 2014) da Costa Bruno R, Nüesch E, Kasteler R, Husni E, Welch V, Rutjes Anne WS, et al. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014.
- (Dahan 2006) Dahan A, Yassen A, Romberg R, Sarton E, Teppema L, Olofsen E, Danhof M. Buprenorphine induces ceiling in respiratory depression but not in analgesia. *Br J Anaesth.* 2006 May;96(5):627-32. Epub 2006 Mar 17. PubMed PMID: 16547090
- (Davison 2008) Davison SN, Mayo PR. Pain management in chronic kidney disease: the pharmacokinetics and pharmacodynamics of hydromorphone and hydromorphone-3-glucuronide in hemodialysis patients. *J Opioid Manag.* 2008;4(6):335
- (De Jong 2015) De Jong L, Jansen P, Keizer D, Köke A, Schiere S, Van Bommel M, et al. NHG-Standaard Pijn. Huisarts en Wetenschap 2015 (herziening 2016): <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-pijn>.



(De Maddalena 2012) De Maddalena C, Bellini M, Berra M, Meriggiola MC, Aloisi AM. Opioid-induced hypogonadism: why and how to treat it. *Pain Physician*. 2012 Jul;15(3 Suppl):ES111-8. Review. PubMed PMID: 22786450

(De Mooter 2018) De Mooter E. Verbruik en mogelijk misbruik van opioïden in België. Réunion de consensus INAMI 6 décembre 2018

(Decoutere 2018) Decoutere L. Noodzaken sommige patiëntenpopulaties een bijzondere aandacht? Réunion de consensus INAMI 6 décembre 2018

(Degenhardt 2011) Degenhardt, L., Bucello, C., Mathers, B., Briegleb, C., Ali, H., Hickman, M., & McLaren, J. (2011). Mortality among regular or dependent users of heroin and other opioids: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Addiction*, 106(1), 32-51. doi:10.1111/j.1360-0443.2010.03140.x

(DeLemos 2011) DeLemos BP, Xiang J, Benson C, Gana TJ, Pascual ML, Rosanna R, et al. Tramadol hydrochloride extended-release once-daily in the treatment of osteoarthritis of the knee and/or hip: a double-blind, randomized, dose-ranging trial. *American journal of therapeutics* 2011;18: 216-26.

(Department of Health 2015) Department of Health. Pharmacological management of cancer pain in adults: national clinical guideline no 9. 2015.

(Derry 2016) Derry S, Stannard C, Cole P, Wiffen Philip J, Knaggs R, Aldington D, et al. Fentanyl for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016.

(Derry 2017) Derry S, Wiffen PJ, Kalso EA, Bell RF, Aldington D, Phillips T, et al. Topical analgesics for acute and chronic pain in adults - an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5:CD008609.

(Dom 2018) Dom G. Consensusvergadering “Het rationeel gebruik van opioïden bij chronische pijn”. Juryvraag 11: Hoe worden de preventie, detectie en de behandeling van opioïde abususes het best georganiseerd? Réunion de consensus INAMI 6 décembre 2018

(Douglas 2009) Douglas C, Murtagh FE et al. Symptom Management for the adult patient dying with advanced chronic kidney disease: A review of the literature and development of evidence-based guidelines by a United Kingdom Expert Consensus Group. *Palliative Med* 2009;23;103-110

(Dowell 2016) Dowell D, Haegerich T, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain - United States. *MMWR Recomm Rep* 2016;65: 1-49.

(Duehmke 2017) Duehmke Rudolf M, Derry S, Wiffen Philip J, Bell Rae F, Aldington D, Moore RA. Tramadol for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017.

(Dupont 2018) Dupont RL, Parran Jr, TV, WilfordBB (2018). Understanding and preventing opioid misuse and abuse. In Robeck et al. (Eds) *The American Society of Addiction Medicine Handbook on Pain and Addiction*. Oxford University Press, pp 96-11.

(Duquenne 2018) Duquenne J. Réunion de consensus : usage rationnel des opioïdes en cas de douleur chronique. Question pour le jury numéro 4 : Quelle est l'efficacité des différents opioïdes et diffèrent-elle selon les types de douleurs chroniques traités ? Réunion de consensus INAMI 6 décembre 2018

(Dworkin 2011) Dworkin HD et al. Evidence-based clinical trial design for chronic pain pharmacotherapy : a blue print for ACTION. *Pain* 2011, 152 :S107-S115.



(Dy 2017) Dy SM, Bennett WL, Sharma R, Zhang A, Waldfogel JM, Nesbit SA, et al. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Preventing Complications and Treating Symptoms of Diabetic Peripheral Neuropathy 2017.

(Edlund 2007) Edlund MJ et al. Risk factors for clinically recognized opioid abuse and dependence among veterans using opioids for chronic non-cancer pain. *Pain* 2007, 129 :355-362.

(Els 2017a) Els C, Jackson Tanya D, Hagtvedt R, Kunyk D, Sonnenberg B, Lappi Vernon G, et al. High-dose opioids for chronic non-cancer pain: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017.

(Els 2017b) Els C, Jackson Tanya D, Kunyk D, Lappi Vernon G, Sonnenberg B, Hagtvedt R, et al. Adverse events associated with medium- and long-term use of opioids for chronic non-cancer pain: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017.

(Evers 1999) Evers S, Suhr B, Bauer B, Grotemeyer KH, Husstedt IW. A retrospective long-term analysis of the epidemiology and features of drug-induced headache. *JNeurol.* 1999 Sep;246(9):802-9. PubMed PMID: 10525978

(Falconer 2007) Falconer M, Molloy D, Ingerhaug J, Barry M. Methadone induced torsade de pointes in a patient receiving antiretroviral therapy. *Ir Med J.* 2007 Nov-Dec;100(10):631-2. PubMed PMID: 18277734.

(Fallon 2018) Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M, et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2018;29(Supplement_4):iv166-iv91.

(Faymonville 2018) Faymonville ME. L'usage rationnel des opioïdes en cas de douleur chronique. Réunion de consensus INAMI 6 décembre 2018

(FDA 2018) US Food and Drug Administration Drug Safety Communications. FDA restricts use of prescription codeine pain and cough medicines and tramadol pain medicines in children; recommends against use in breastfeeding women. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM553814.pdf> (laatst geraadpleegd op 3 november 2018)

(Finnerup 2015) Finnerup, N. B., et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet neurology* 2015;14(2): 162-173.

(Fischer 2018a) Fischer, B., Jones, W., Vojtila, L., & Kurdyak, P. (2018). Patterns, Changes, and Trends in Prescription Opioid Dispensing in Canada, 2005-2016. *Pain Physician*, 21(3), 219-228.

(Fischer 2018b) Fischer, B., & Rehm, J. (2018). Revisiting the 'paradigm shift' in opioid use: Developments and implications 10 years later. *Drug Alcohol Rev*, 37 Suppl 1, S199-S202. doi:10.1111/dar.12539

(Fischer 2018c) Fischer, B., Varatharajan, T., Shield, K., Rehm, J., & Jones, W. (2018). Crude estimates of prescription opioid-related misuse and use disorder populations towards informing intervention system need in Canada. *Drug Alcohol Depend*, 189, 76-79. doi:10.1016/j.drugalcdep.2018.04.024

(Formularium ouderenzorg 2018) Formularium ouderenzorg, sectie pijn en koorts. Laatst geraadpleegd 3 november 2018



- (Frank 2017) Frank JW, Lovejoy TI, Becker WC, Morasco BJ, Koenig CJ, Hoffecker L, et al. Patient Outcomes in Dose Reduction or Discontinuation of Long-Term Opioid Therapy: A Systematic Review. *Annals of internal medicine* 2017;167: 181-91.
- (Freye 1991) Freye E. Postoperative pain treatment. *Anaesthesiol Reanim.* 1991;16(6):379-92. Review. German. PubMed PMID: 1686169.
- (Freye 1996) Freye E, Rosenkranz B, Neruda B. [Constipation after tilidine/naloxone and tramadol in comparison to codeine. A dose response study in human volunteers]. *Schmerz.* 1996 Oct 28;10(5):254-60. German. PubMed PMID: 12799847.
- (Furlan 2011) Furlan AD, Chaparro LE, Irvin E, Mailis-Gagnon A. A comparison between enriched and nonenriched enrollment randomized withdrawal trials of opioids for chronic noncancer pain. *Pain Research & Management : The Journal of the Canadian Pain Society* 2011;16: 337-51.
- (Gana 2006) Gana TJ, Pascual MLG, Fleming RRB, Schein JR, Janagap CC, Xiang J, et al. Extended-release tramadol in the treatment of osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Current medical research and opinion* 2006;22: 1391-401.
- (Gaskell 2016) Gaskell H, Derry S, Stannard C, Moore RA. Oxycodone for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016.
- (Gewandter 2014) Gewandter JS, Dworkin RH, Turk DC, McDermott MP, Baron R, Gastonguay MR, et al. Research designs for proof-of-concept chronic pain clinical trials: IMMEDIATE recommendations. *Pain.* 2014;155(9):1683-95.
- (Gewandter 2015) Gewandter JS, Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, Fillingim RB, Gilron I, et al. Research design considerations for chronic pain prevention clinical trials: IMMEDIATE recommendations. *Pain.* 2015;156(7):1184-97.
- (Gillman 2005) Gillman PK. Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity. *Br J Anaesth.* 2005 Oct;95(4):434-41. Epub 2005 Jul 28. Review. PubMed PMID: 16051647
- (Glare 2006) Glare P, Walsh D, Sheehan D. The adverse effects of morphine: a prospective survey of common symptoms during repeated dosing for chronic cancer pain. *Am J Hosp Palliat Care.* 2006 Jun-Jul;23(3):229-35. PubMed PMID: 17060284.
- (Gomes 2017) Gomes, T., Juurlink, D. N., Antoniou, T., Mamdani, M. M., Paterson, J. M., & van den Brink, W. (2017). Gabapentin, opioids, and the risk of opioid-related death: A population-based nested case-control study. *PLoS Med*, 14(10), e1002396. doi:10.1371/journal.pmed.1002396
- (Goshua 2017) Goshua A, Craigie S, Guyatt GH, Agarwal A, Li R, Bhullar JS, Scott N, Chahal J, Pavalagantharajah S, Chang Y, Couban R, Busse JW. Patient Values and Preferences Regarding Opioids for Chronic Noncancer Pain: A Systematic Review. *Pain Med.* 2017 Nov 22. doi: 10.1093/pm/pnx274. PubMed PMID:29618109.
- (Grisart 1999) Grisart JM, Plaghki LH. Impaired selective attention in chronic pain patients. *Eur J Pain.* 1999 Dec;3(4):325-333. PubMed PMID: 10700360.
- (Gupta 2012) Gupta DK, Avram MJ. Rational opioid dosing in the elderly: dose and dosing interval when initiating opioid therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 91:339.



- (Guyatt 2011) Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of clinical epidemiology* 2011;64: 383-94.
- (Haberer 1982) Haberer JP, Schoeffler P, Couderc E, Duvaldestin P Fentanyl pharmacokinetics in anaesthetized patients with cirrhosis. *Br J Anaesth.* 1982;54(12):1267.
- (Hadler 2005) Hadler NM. *Occupational Musculoskeletal Disorders*, 3rd ed. Lippincot Williams &Wilkins, Philadelphia, 2005; 115-6
- (Hadley 2013) Hadley G, Derry S, Moore RA, Wiffen Philip J. Transdermal fentanyl for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013.
- (Hale 2010) Hale M, Khan A, Kutch M, Li S. Once-daily OROS hydromorphone ER compared with placebo in opioid-tolerant patients with chronic low back pain. *Current medical research and opinion* 2010;26: 1505-18.
- (Hanna 2008) Hanna M, O'Brien C, Wilson MC. Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. *European Journal of Pain* 2008;12: 804-13.
- (Haroutounian 2012) Haroutounian S, McNicol Ewan D, Lipman Arthur G. Methadone for chronic non-cancer pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012.
- (Hasler 2018) Hasler WL, Wilson LA, Nguyen LA, Snape WJ, Abell TL, Koch KL, McCallum RW, Pasricha PJ, Sarosiek I, Farrugia G, Grover M, Lee LA, Miriel L, Tonascia J, Hamilton FA, Parkman HP; Gastroparesis Clinical Research Consortium (GpCRC). Opioid Use and Potency are Associated with Clinical Features, Quality of Life, and Use of Resources in Patients with Gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018 Oct 13. pii: S1542-3565(18)31134-0. doi: 10.1016/j.cgh.2018.10.013. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30326297.
- (Health 2015) Health, U. S. D. O., & Human, S. (2015). Opioid abuse in the United States and Department of Health and Human Services actions to address opioid-drug-related overdoses and deaths. *J Pain Palliat Care Pharmacother*, 29(2), 133-139. doi:10.3109/15360288.2015.1037530
- (Heiskanen 2009) Heiskanen T, Mätzke S, Haakana S, et al. Transdermal fentanyl in cachectic cancer patients. *Pain* 2009; 144:218.
- (Henrard 2017) Henrard G, Cordyn S, Chaspierre A, Kessels T, Mingels S, Vanhalewyn M. Aanpak van Chronische pijn in de eerste lijn. *EBM Practice Net Werkgroep ontwikkeling richtlijnen eerste lijn* 2017.
- (Huang 2017) Huang L, Zhou JG, Zhang Y, Wang F, Wang Y, Liu DH, Li XJ, Lv SP, Jin SH, Bai YJ, Ma H. Opioid-Induced Constipation Relief From Fixed-Ratio Combination Prolonged-Release Oxycodone/Naloxone Compared With Oxycodone and Morphine for Chronic Nonmalignant Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Pain Symptom Manage.* 2017 Nov;54(5):737-748.e3. doi:10.1016/j.jpainsymman.2017.07.025. Epub 2017 Jul 21. Review. PubMed PMID:28736104.
- (Javaheri 2017) Javaheri S, Patel S. Opioids Cause Central and Complex Sleep Apnea in Humans and Reversal With Discontinuation: A Plea for Detoxification. *J Clin Sleep Med.* 2017 Jun 15;13(6):829-833. doi: 10.5664/jcsm.6628. PubMed PMID: 28454596; PubMed Central PMCID: PMC5443744.



- (Jin 2011) Jin S.J, Choi B.M, et al. The Population Pharmacokinetics of Fentanyl in Patients Undergoing Living Donor Liver Transplantation. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;90(3):423–31.
- (KCE 2013) KCE - Belgian Healthcare Knowledge Centre. Supportive treatment for cancer – Part 3: Treatment of pain: most common practices. 2013.
- (Kerr 2013) Kerr, T., Small, W., Hyshka, E., Maher, L., & Shannon, K. (2013). 'It's more about the heroin': injection drug users' response to an overdose warning campaign in a Canadian setting. *Addiction*, 108(7), 1270-1276. doi:10.1111/add.12151
- (Kinderformularium 2018) www.kinderformularium.nl, laatst geraadpleegd op 3 november 2018
- (King 2011) King S, Forbes K et al. A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: A European Palliative Care Research Collaborative opioid guidelines project. *Palliative Medicine*, 2011; 25(5): 525-552
- (Kleinmann 2017) Kleinmann B, Wolter T. Intrathecal Opioid Therapy for Non-Malignant Chronic Pain: A Long-Term Perspective. *Neuromodulation*. 2017 Oct;20(7):719-726. doi:10.1111/ner.12617. Epub 2017 May 30. PubMed PMID: 28560830
- (Kosek 2016) Kosek E, Cohen M, Baron R, Gebhart GF, Mico JA, Rice AS, et al. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *Pain*. 2016;157(7):1382-6.
- (Kotlinska-Lemieszek 2014) Kotlinska-Lemieszek A, Zaporowska-Stachowiak I et al. 2014. Transdermal Fentanyl as an effective and Safe Step III Opioid for the Treatment of Pain in Patients on Haemodialysis – A Case Series of Four Patients. *Palliative Medicine*, 28, 6 (878) (abstract only)
- (Krebs 2018) Krebs EE, Gravely A, Nugent S, Jensen AC, DeRonne B, Goldsmith ES, et al. Effect of Opioid vs Nonopioid Medications on Pain-Related Function in Patients With Chronic Back Pain or Hip or Knee Osteoarthritis Pain: The SPACE Randomized Clinical Trial. *Jama* 2018;319: 872-82.
- (Kreek 1980) Kreek MJ, Schechter AJ et al. Methadone use in patients with chronic renal disease. *Drug Alcohol Depen* 1980; 5: 197-205
- (Lawrence 2017) Lawrence, R., Mogford, D., & Colvin, L. (2017). Systematic review to determine which validated measurement tools can be used to assess risk of problematic analgesic use in patients with chronic pain. *Br J Anaesth*, 119(6), 1092-1109. doi:10.1093/bja/aex316
- (le Polain de Waroux 2018) le Polain de Waroux B. Effets secondaires des opioïdes en douleur chronique. Réunion de consensus INAMI 6 décembre 2018
- (Manchikanti 2012a) Manchikanti, L., Abdi, S., Atluri, S., Balog, C. C., Benyamin, R. M., Boswell, M. V., . . . American Society of Interventional Pain, P. (2012a). American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain: Part 2--guidance. *Pain Physician*, 15(3 Suppl), S67-116.
- (Manchikanti 2012b) Manchikanti, L., Abdi, S., Atluri, S., Balog, C. C., Benyamin, R. M., Boswell, M. V., . . . American Society of Interventional Pain, P. (2012b). American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain: Part 1--evidence assessment. *Pain Physician*, 15(3 Suppl), S1-65.



- (Mateo-Carrasco 2015) Mateo-Carrasco H, Muñoz-Aguilera EM, García-Torrecillas JM, Abu Al-Robb H. Serotonin syndrome probably triggered by a morphine-phenelzine interaction. *Pharmacotherapy*. 2015 Jun;35(6):e102-5. doi: 10.1002/phar.1581. Epub 2015 Apr 22. PubMed PMID: 25903219
- (McCann 2010) McCann S, Yaksh TL, von Gunten CF. Correlation between myoclonus and the 3-glucuronide metabolites in patients treated with morphine or hydromorphone: a pilot study. *J Opioid Manag*. 2010 Mar-Apr;6(2):87-94. PubMed PMID: 20481173
- (McNicol 2013) McNicol Ewan D, Midbari A, Eisenberg E. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013.
- (McNicol 2017) McNicol Ewan D, Ferguson McKenzie C, Schumann R. Methadone for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017.
- (McPherson 2018) McPherson S et al. Changes in pain intensity after discontinuation of long-term opioid therapy for chronic noncancer pain. *Pain* 2018, 159:2097-2104.
- (Melilli 2014) Melilli G, Dekel BGS et al. Transdermal opioids for cancer pain control in patients with renal impairment. *Journal of Opioid Management* 2014; 10: 85-94
- (Mercadante 2006) Mercadante S, Ferrera P, Villari P. Is there a ceiling effect of transdermal buprenorphine? Preliminary data in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2007 Apr;15(4):441-4. Epub 2006 Nov 15. PubMed PMID: 17106658.
- (Mercadante 2015) Mercadante S. Opioid metabolism and clinical aspects. *Eur J Pharmacol*. 2015;769:71-8
- (Mercadante 2017) Mercadante S. Oxycodone extended release capsules for the treatment of chronic pain. *Expert Rev Neurother*. 2017 May;17(5):427-431. doi: 10.1080/14737175.2017.1302331. Epub 2017 Mar 10. Review. PubMed PMID: 28277802.
- (Miller 2011) Miller M, Stürmer T, Azrael D, Levin R, Solomon DH. Opioid analgesics and the risk of fractures in older adults with arthritis. *J Am Geriatr Soc*. 2011 Mar;59(3):430-8. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03318.x. PubMed PMID: 21391934; PubMed Central PMCID: PMC3371661.
- (Morlion 2018) Morlion B. Het rationeel gebruik van opioïden voor chronische pijn. Réunion de consensus INAMI 6 décembre 2018
- (Murphy 2005) Murphy EJ. Acute pain management pharmacology for the patient with concurrent renal or hepatic disease. *Anaesth Intensive Care* 2005; 33: 311-322
- (Murtagh 2007) Murtagh FE, Chai MO, Donohoe P et al. The use of opioid analgesia in end stage renal disease patients managed without dialysis: recommendations for practice. *J Pain Pall Care Pharmacother*. 2007; 21: 5-16
- (Nee 2018) Nee J, Zakari M, Sugarman MA, Whelan J, Hirsch W, Sultan S, Ballou S, Iturrino J, Lembo A. Efficacy of Treatments for Opioid-Induced Constipation: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Oct;16(10):1569-1584. Epub 2018 Jan 31. PubMed PMID: 29374616
- (NICE 2013) NICE National Institute for Health and Care Excellence. Neuropathic pain – pharmacological management. The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. NICE clinical guideline 173 2013 (updated 2017).



(Nicholson Alexander 2017) Nicholson Alexander B, Watson Graeme R, Derry S, Wiffen Philip J. Methadone for cancer pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017.

(Noble 2010) Noble M, Treadwell Jonathan R, Tregear Stephen J, Coates Vivian H, Wiffen Philip J, Akafomo C, et al. Long-term opioid management for chronic noncancer pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010.

(Novick 1985) Novick DM, Gelb AM et al. Effect of severe alcoholic liver disease on the disposition of methadone in maintenance patients. Alcohol Clin Exp Res. 1985;9(4):349.

(O'Brien 2017) O'Brien T, Christrup LL, Drewes AM, Fallon MT, Kress HG, McQuay HJ, et al. European Pain Federation position paper on appropriate opioid use in chronic pain management. Eur J Pain. 2017;21(1):3-19.

(Paice 2016) Paice JA, Portenoy R, Lacchetti C, Campbell T, Cheville A, Citron M, et al. Management of Chronic Pain in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. Journal of Clinical Oncology 2016;34: 3325-45.

(Panicker 2012) Panicker JN, Game X, Khan S, Kessler TM, Gonzales G, Elneil S, Fowler CJ. The possible role of opiates in women with chronic urinary retention: observations from a prospective clinical study. J Urol. 2012 Aug;188(2):480-4. doi:10.1016/j.juro.2012.04.011. Epub 2012 Jun 15. PubMed PMID: 22704100

(Papaleontiou 2010) Papaleontiou, M. Turner, B. J. et al. Outcomes associated with opioid use in the treatment of chronic noncancer pain in older adults: a systematic review and meta-analysis. J Am Geriatr Soc 2010

(Petzke 2015) Petzke F. [Long-term administration of opioids for non-tumor pain - LONTS guideline provides an orientation]. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 2015;50(10):606-12.

(Pletmedicatie 2018) www.pletmedicatie.be – sectie knipmedicatie, laatst geraadpleegd op 3 november 2018

(Pohl 2012) Pohl, M., & Smith, L. (2012). Chronic pain and addiction: challenging co-occurring disorders. J Psychoactive Drugs, 44(2), 119-124. doi:10.1080/02791072.2012.684621

(Porreca 2009) Porreca F, Ossipov MH. Nausea and vomiting side effects with opioid analgesics during treatment of chronic pain: mechanisms, implications, and management options. Pain Med. 2009 May-Jun;10(4):654-62. doi:10.1111/j.1526-4637.2009.00583.x. Epub 2009 Mar 19. Review. PubMed PMID:19302436.

(Portenoy 2014) Portenoy, R. K., & Ahmed, E. (2014). Principles of opioid use in cancer pain. J Clin Oncol, 32(16), 1662-1670. doi:10.1200/JCO.2013.52.5188

(Prescrire 2015) Prescrire. Les opioïdes faibles pas plus sûrs que la morphine à faible dose 2015

(Quigley 2013a) Quigley C. Hydromorphone for acute and chronic pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013.

(Quigley 2013b) Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013.



- (Raheem 2017) Raheem OA, Patel SH, Sisul D, Furnish TJ, Hsieh TC. The Role of Testosterone. Supplemental Therapy in Opioid-Induced Hypogonadism: A Retrospective Pilot Analysis. *Am J Mens Health*. 2017 Jul;11(4):1208-1213.
- (Rauck 2013) Rauck R, Rapoport R, Thippawong J. Results of a Double-blind, Placebo-controlled, Fixed-dose Assessment of Once-daily OROS® Hydromorphone ER in Patients with Moderate to Severe Pain Associated with Chronic Osteoarthritis. *Pain Practice* 2013;13: 18-29.
- (Ray 2015) Ray WA, Chung CP, Murray KT, Cooper WO, Hall K, Stein CM. Out-of-hospital mortality among patients receiving methadone for noncancer pain. *JAMA Intern Med*.2015 Mar;175(3):420-7. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.6294. PubMed PMID:25599329; PubMed Central PMCID: PMC4346542
- (Richardson 2012) Richardson LP et al. Mental health disorders and long-term opioid use among adolescents and young adults with chronic pain. *J Adolesc Health* 2012, 50:553-558.
- (Richardson 2018) Richardson E, Bedson J, Chen Y, Lacey R, Dunn KM. Increased risk of reproductive dysfunction in women prescribed long-term opioids for musculoskeletal pain: A matched cohort study in the Clinical Practice Research Datalink. *European journal of pain* (London, England) 2018.
- (Ripamonti 2012) Ripamonti et al. Management of cancer pain : ESMO Clinical practice guidelines, *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii139–vii154, 2012.
- (Robinson 2014) Robinson, A., & Wermeling, D. P. (2014). Intranasal naloxone administration for treatment of opioid overdose. *Am J Health Syst Pharm*, 71(24), 2129-2135. doi:10.2146/ajhp130798
- (Sackett 1996) Sackett DL et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996;312:71-72
- (Santos 2015) Santos J, Alarcão J, Fareleira F, Vaz-Carneiro A, Costa J. Tapentadol for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015.
- (Schaefer 2017) Schaefer CP, Tome ME, Davis TP. The opioid epidemic: a central role for the blood brain barrier in opioid analgesia and abuse. *Fluids Barriers CNS*. 2017;14(1):32.
- (Schmidt-Hansen 2015a) Schmidt-Hansen M, Bromham N, Taubert M, Arnold S, Hilgart Jennifer S. Buprenorphine for treating cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015.
- (Schmidt-Hansen 2015b) Schmidt-Hansen et al. Oxycodone for cancer pain in adults patients. *JAMA* September 22/29 2015 Vol 314
- (Schmidt-Hansen 2017) Schmidt-Hansen M, Bennett Michael I, Arnold S, Bromham N, Hilgart Jennifer S. Oxycodone for cancer-related pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017.
- (Schuster 2018) Schuster M, Bayer O, Heid F, Laufenberg-Feldmann R. Opioid Rotation in Cancer Pain Treatment. *Deutsches Arzteblatt international* 2018;115: 135-42.
- (Schwartz 2011) Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY, Okamoto A, Lange R, Haeussler J, et al. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Current medical research and opinion* 2011;27: 151-62.



(Senay 2003) Senay EC, Adams EH, Geller A, Inciardi JA, Muñoz A, Schnoll SH, Woody GE, Cicero TJ. Physical dependence on Ultram (tramadol hydrochloride): both opioid-like and atypical withdrawal symptoms occur. *Drug Alcohol Depend.* 2003 Apr;69(3):233-41. PubMed PMID: 12633909

(SFETD 2016) Utilisation des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse chez l'adulte. Recommandations de bonne pratique clinique par consensus formalisé, SFETD, 2016

(Silverman 2017) Silverman S, Raffa RB, Cataldo MJ, Kwarcinski M, Ripa SR. Use of immediate-release opioids as supplemental analgesia during management of moderate-to-severe chronic pain with buprenorphine transdermal system. *J Pain Res.* 2017 May 24;10:1255-1263. doi: 10.2147/JPR.S132595. eCollection 2017. PubMed PMID: 28579823; PubMed Central PMCID: PMC5449099.

(Simon 2014) Simon SM, Schwartzberg LS. A review of rapid-onset opioids for breakthrough pain in patients with cancer. *J Opioid Manag.* 2014;10(3):207-15.

(Simpson 2016) Simpson RW, Wlodarczyk JH. Transdermal Buprenorphine Relieves Neuropathic Pain: A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Trial in Diabetic Peripheral Neuropathic Pain. *Diabetes care* 2016;39: 1493-500.

(Sing 2016) Sing DC, Barry JJ, Cheah JW, Vail TP, Hansen EN. Long-Acting Opioid Use Independently Predicts Perioperative Complication in Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2016 Sep;31(9 Suppl):170-174

(Sittl 2006) Sittl R. Transdermal buprenorphine in cancer pain and palliative care. *Palliat Med.* 2006;20 Suppl 1:s25-30. Review. PubMed PMID: 16764218

(Soleimanpour 2016) Soleimanpour H., Alavian S M. Opioid Drugs in Patients With Liver Disease: A Systematic Review. *Hepat Mon.* 2016 April; 16(4):e32636

(Stannard 2016) Stannard C, Gaskell H, Derry S, Aldington D, Cole P, Cooper Tess E, et al. Hydromorphone for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016.

(Steiner 2011) Steiner DJ, Sitar S, Wen W, Sawyerr G, Munera C, Ripa SR, et al. Efficacy and safety of the seven-day buprenorphine transdermal system in opioid-naïve patients with moderate to severe chronic low back pain: an enriched, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of pain and symptom management* 2011;42: 903-17.

(Straube 2014) Straube C, Derry S, Jackson Kenneth C, Wiffen Philip J, Bell Rae F, Strassels S, et al. Codeine, alone and with paracetamol (acetaminophen), for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014.

(Sullivan 2013) Sullivan M. Clarifying opioid misuse and abuse. *Pain* 2013, 154 :2239-2240.

(Taylor 2016) Taylor AM, Phillips K, Patel KV, Turk DC, Dworkin RH, Beaton D, et al. Assessment of physical function and participation in chronic pain clinical trials: IMMPACT/OMERACT recommendations. *Pain.* 2016;157(9):1836-50.

(Tegeder 1999) Tegeder I, Geisslinger G et al. Pharmacokinetics of opioids in liver disease. *Clin Pharmacokinet.* 1999;37(1):17.

(Thornton 2017) Thornton JD, Goyat R, Dwibedi N, Kelley GA. Health-related quality of life in patients receiving long-term opioid therapy: a systematic review with meta-analysis. *Quality of life research* :



an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation 2017;26: 1955-67.

(Treede 2015) Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*. 2015;156(6):1003-7.

(Turk 2001) Turk D. Pain terms and taxonomies. In: Loeser JD, Chapman CR, Turk D, editors. *Bonica's Pain Management*: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 18-25.

(UKMI 2016) UKMI. Which opioids can be used in renal impairment? *Medicines Q&As 2014*. 21st September 2016, minor update 30th November 2017

(UpToDate 2018a) www.uptodate.com. Management of pain in patients with advanced chronic liver disease or cirrhosis . laatst geraadpleegd 3 november 2018

(UpToDate 2018b) www.uptodate.com. Treatment of persistent pain in older adults. Laatst geraadpleegd 3 november 2018

(van Amsterdam 2015) van Amsterdam, J., & van den Brink, W. (2015). The Misuse of Prescription Opioids: A Threat for Europe? *Curr Drug Abuse Rev*, 8(1), 3-14.

(Vinik 2014) Vinik AI, Shapiro DY, Rauschkolb C, Lange B, Karcher K, Pennett D, et al. A randomized withdrawal, placebo-controlled study evaluating the efficacy and tolerability of tapentadol extended release in patients with chronic painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes care* 2014;37: 2302-9.

(Vojtassak 2011) Vojtassak J, Jacobs A, Rynn L, Waechter S, Richarz U. A Phase IIIb, Multicentre, Randomised, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Investigate the Efficacy and Safety of OROS Hydromorphone in Subjects with Moderate-to-Severe Chronic Pain Induced by Osteoarthritis of the Hip or the Knee. *Pain Research and Treatment* 2011;2011: 9.

(Volkow 2016) Volkow, N. D., & McLellan, A. T. (2016). Opioid Abuse in Chronic Pain--Misconceptions and Mitigation Strategies. *N Engl J Med*, 374(13), 1253-1263. doi:10.1056/NEJMra1507771

(Vondrackova 2008) Vondrackova D, Leyendecker P, Meissner W, Hopp M, Szombati I, Hermanns K, et al. Analgesic Efficacy and Safety of Oxycodone in Combination With Naloxone as Prolonged Release Tablets in Patients With Moderate to Severe Chronic Pain. *The Journal of Pain* 2008;9: 1144-54.

(Vowles 2015) Vowles, K. E., McEntee, M. L., Julnes, P. S., Frohe, T., Ney, J. P., & van der Goes, D. N. (2015). Rates of opioid misuse, abuse, and addiction in chronic pain: a systematic review and data synthesis. *Pain*, 156(4), 569-576. doi:10.1097/01.j.pain.0000460357.01998.f1

(Webster 2006) Webster LR, Butera PG, Moran LV, Wu N, Burns LH, Friedmann N. Oxytrex minimizes physical dependence while providing effective analgesia: a randomized controlled trial in low back pain. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2006;7: 937-46.

(Wersocki 2017) Wersocki E, Bedson J, Chen Y, LeResche L, Dunn KM. Comprehensive systematic review of long-term opioids in women with chronic noncancer pain and associated reproductive dysfunction (hypothalamic-pituitary-gonadal axis disruption). *Pain* 2017;158: 8-16.

(Wiffen 2014) Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Impact of morphine, fentanyl, oxycodone or codeine on patient consciousness, appetite and thirst when used to treat cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014.



- (Wiffen 2015a) Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Stannard C, Aldington D, Cole P, et al. Buprenorphine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015.
- (Wiffen 2015b) Wiffen PJ, Derry S, Naessens K, Bell Rae F. Oral tapentadol for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015.
- (Wiffen 2016a) Wiffen PJ, Knaggs R, Derry S, Cole P, Phillips T, Moore RA. Paracetamol (acetaminophen) with or without codeine or dihydrocodeine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016.
- (Wiffen 2016b) Wiffen PJ, Wee B, Moore RA. Oral morphine for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016.
- (Wiffen 2017a) Wiffen PJ, Wee B, Derry S, Bell Rae F, Moore RA. Opioids for cancer pain - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017.
- (Wiffen 2017b) Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Tramadol with or without paracetamol (acetaminophen) for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017.
- (Williams 2016) Williams AC, Craig KD. Updating the definition of pain. *Pain*. 2016;157(11):2420-3.
- (Woolf 2004) Woolf CJ. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med*. 2004;140(6):441-51.
- (Yamato 2017) Yamato TP, Maher CG, Saragiotto BT, Shaheed CA, Moseley AM, Lin CC, et al. Comparison of effect sizes between enriched and nonenriched trials of analgesics for chronic musculoskeletal pain: a systematic review. *British journal of clinical pharmacology* 2017;83: 2347-55.
- (Yang 2018) Yang DZ, Sin B, Beckhusen J, Xia D, Khaimova R, Iliev I. Opioid-Induced Hyperalgesia in the Nonsurgical Setting: A Systematic Review. *Am J Ther*. 2018 Jan31. doi: 10.1097/MJT.0000000000000734. PMID:29726847.
- (Zedler 2015) Zedler, B., Xie, L., Wang, L., Joyce, A., Vick, C., Brigham, J., . . . Murrelle, L. (2015). Development of a Risk Index for Serious Prescription Opioid-Induced Respiratory Depression or Overdose in Veterans' Health Administration Patients. *Pain Med*, 16(8), 1566-1579. doi:10.1111/pme.12777
- (Zernikow 2007) Zernikow B, et al., Transdermal fentanyl in childhood and adolescence: a comprehensive literature review, *J Pain*, 2007, 8(3), 187-207
- (Zernikow 2009) Zernikow B, Michel E, Craig F, et al. Pediatric palliative care: use of opioids for the management of pain. *Pediatr Drugs* 2009;11:129-51.
- (Zhao 2017) Zhao S, Deng T, Luo L, Wang J, Li E, Liu L, et al. Association Between Opioid Use and Risk of Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The journal of sexual medicine* 2017;14: 1209-19.