



Utilisation des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse chez l'adulte. Recommandations françaises de bonne pratique clinique par consensus formalisé (SFETD)

Xavier Moisset¹, Anne-Priscille Trouvin², Viet-Thi Tran³, Nicolas Authier⁴, Pascale Vergne-Salle⁵, Virginie Piano⁶, Valeria Martinez⁷

Disponible sur internet le :
7 avril 2016

1. CHU Gabriel-Montpied, Clermont université, université d'Auvergne, service de neurologie, Neuro-Dol, Inserm U-1107, 63000 Clermont-Ferrand, France
2. CHU de Rouen, service de rhumatologie, 147, avenue du Maréchal-Juin, 76230 Bois-Guillaume, France
3. Paris Diderot university, department of general medicine, 16, rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France
4. CHU, service de pharmacologie, consultation pharmacodépendance, UMR Inserm-1107, BP 69, 63003 Clermont-Ferrand, France
5. CHU Dupuytren, université Limoges, service de rhumatologie, 2, avenue Martin-Luther-King, 87042 Limoges, France
6. Centre hospitalier de La Dracénie, centre d'étude et de traitement de la douleur, 83007 Draguignan, France
7. AP-HP, hôpital Raymond-Poincaré, université de Versailles-St-Quentin, service d'anesthésie réanimation chirurgicale, 104, boulevard Raymond-Poincaré, 92380 Garches, France

Correspondance :

Valeria Martinez, AP-HP, hôpital Raymond-Poincaré, université de Versailles-St-Quentin, service d'anesthésie réanimation chirurgicale, 104, boulevard Raymond-Poincaré, 92380 Garches, France.
valeria.martinez@rpc.aphp.fr

■ Résumé

Objectifs > Il est urgent d'améliorer l'efficacité et la sécurité d'utilisation des opioïdes forts dans les douleurs chroniques non cancéreuses (DCNC) grâce à des règles de prescription fondées sur les preuves scientifiques.

Méthodes > Les questions cliniques abordées ont été les suivantes : quelles indications, quels bénéfices, quels risques et quelles précautions prendre lors de l'utilisation des opioïdes forts dans la DCNC. Un groupe de travail pluridisciplinaire a élaboré des recommandations selon la méthodologie proposée par l'HAS. Une recherche systématique de la littérature a été effectuée sur CENTRAL, MEDLINE et EMBASE. Chaque recommandation a été évaluée selon la méthodologie GRADE.

Résultats > Vingt et une méta-analyses et 31 études de cohorte ont été sélectionnées. Quinze recommandations sont proposées. Les opioïdes forts ne sont pas recommandés dans la

fibromyalgie et les céphalées primaires. Les opioïdes forts ont montré une efficacité modérée dans les DCNC de l'arthrose des membres inférieurs, des lombalgies et dans la douleur neuropathique. Leur introduction peut être proposée uniquement après l'échec des traitements de première intention associés à une prise en charge globale chez un patient informé des avantages et des risques. Il est déconseillé de poursuivre le traitement des opioïdes forts au-delà de trois mois en l'absence d'amélioration de la douleur, de la fonction ou de la qualité de vie. Il est également recommandé de ne pas prescrire des doses quotidiennes supérieures à 150 mg d'équivalent morphine. Les facteurs de risque de mésusage doivent être évalués avant l'introduction des opioïdes forts et le mésusage régulièrement recherché en cours de traitement. La priorité doit être donnée aux formes à libération prolongée. Les formes de fentanyl transmuqueux à libération immédiate sont à proscrire dans les DCNC.

Conclusion > Ces recommandations s'adressent à tous les médecins amenés à prescrire des opioïdes forts dans la DCNC.

■ Summary

Use of strong opioids in chronic non-cancer pain in adults. Evidence-based recommendations from the French Society for the Study and Treatment of Pain

Objectives > An urgent need is to improve the efficacy and safety of use of strong opioids in chronic non-cancer pain (CNCP) through responsible prescription rules supported by scientific evidence.

Methods > Clinical questions addressing the indication, the beneficence, the risk and the precautions were formulated. A task force composed of physicians from several medical specialties involved in managing CNCP was charged to elaborate evidence-based recommendations. A systematic literature search was performed using CENTRAL, MEDLINE and EMBASE databases. The approach of the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation was applied to evaluate outcomes.

Results > We selected 21 meta-analyses and 31 cohort studies for analysis. Fifteen recommendations are provided. Strong opioids are not recommended in fibromyalgia and primary headaches. Strong opioids have been shown to be moderately effective against CNCP due to osteoarthritis of the lower limbs, and for back pain and neuropathic pain. Their introduction is advised only after the failure of first-line treatments, combined with patient care, provided that the patient is made aware of the advantages and risks. It is not advisable to continue strong opioids treatment for longer than three months if no improvement in pain, function or quality of life is observed. It is also recommended not to prescribe doses exceeding 150 mg/day morphine equivalent. Misuse risk factors should be investigated before prescription and misuse should be assessed at each renewal. Priority should be given to extended-release forms. It is recommended not to use transmucosal rapid-release forms of fentanyl for the management of CNCP.

Conclusion > These recommendations are intended for all doctors needing to prescribe strong opioids in CNCP.

Introduction

Depuis le premier rapport de 1994 en France sur la prise en charge insuffisante de la douleur [1], avec notamment une sous-utilisation des morphiniques, la prescription des antalgiques à base d'opioïdes a bien changé. Les indications de prescriptions se sont assouplies et se sont étendues aux douleurs chroniques non cancéreuses (DCNC) avec notamment en France les recommandations de Limoges portant sur les douleurs

ostéoarticulaires publiées en 1999 et réévaluées en 2010 [2,3]. La place des opioïdes a également été définie au sein des recommandations pour la prise en charge de la douleur neuropathique [4]. Cependant, le risque de mésusage et notamment d'addiction a fait l'objet de plusieurs publications alarmantes aux États-Unis et a relancé la controverse sur leur utilisation dans la DCNC [5-8]. Déjà, les recommandations deviennent plus strictes aux États-Unis en raison du nombre

de décès et de comorbidités engendrées par la mauvaise utilisation des opioïdes forts [9]. Cependant, une réglementation trop stricte risquerait de priver certains patients souffrant de DCNC réfractaires aux autres thérapeutiques, d'un traitement pouvant être bénéfique, entraînant un problème éthique. De ce fait, il devient à ce jour nécessaire d'aider à la bonne prescription d'opioïdes forts dans l'indication de la DCNC. La Société française d'étude et de traitement de la douleur (SFETD) se positionne donc avec ces nouvelles recommandations, afin d'améliorer l'efficacité et la sécurité de la prise en charge de nos patients avec une prescription scientifiquement étayée.

Méthodes

Objectifs des recommandations

L'objectif est de proposer des recommandations pour la prescription des opioïdes forts dans la DCNC de l'adulte, utilisables à la fois en ambulatoire et en milieu hospitalier. Ces recommandations ont pour mission de répondre aux deux questions suivantes :

- quels sont les bénéfices et les indications des opioïdes forts dans les douleurs chroniques non cancéreuses ?
- quels sont les risques et les précautions à prendre lors de l'utilisation des opioïdes forts dans les douleurs chroniques non cancéreuses ?

Cible des recommandations

Ces recommandations s'adressent à tous les praticiens amenés à prescrire des opioïdes forts. Elles ont également pour objectif de sensibiliser et d'informer les usagers via leurs prescripteurs.

Méthodes générales d'élaboration des recommandations

Ces recommandations ont été élaborées en suivant les recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS) pour le développement de recommandations par consensus [10]. Cette méthode se déroule en 5 étapes : (1) revue systématique de la littérature aboutissant à des propositions de recommandations ; (2) cotation par des experts avec formulation de critiques et suggestions de modifications ; (3) rédaction d'une version initiale des recommandations prenant en compte les remarques des experts ; (4) lecture par un panel de médecins représentatifs des futurs utilisateurs des recommandations et (5) finalisation.

Revue systématique de la littérature

Une revue systématique des études portant sur l'utilisation d'opioïdes forts dans les douleurs chroniques non cancéreuses a été réalisée. Les traitements à l'étude étaient ceux disponibles en France en 2013, administrés per os, par voie transmuqueuse ou transdermique (sulfate de morphine, chlorhydrate d'oxycodone, hydromorphone, fentanyl, citrate de fentanyl). La méthadone et la buprénorphine ont été exclues de notre évaluation car utilisées essentiellement en France comme traitement de substitution. Nous avons retenu les études portant sur des

douleurs chroniques non cancéreuses (DCNC) d'origine musculo-squelettique, neuropathique ou associant ces deux composantes, ainsi que les céphalées. La chronicité de la douleur est définie par une évolution de plus de 3 mois [11]. Les études s'intéressant aux populations de vétérans aux États-Unis ont été exclues car jugées non transposables à la population cible de nos recommandations.

Nous avons systématiquement recherché les bases de données PUBMED, EMBASE, CENTRAL et la base DARE à partir des équations de recherche et identifié l'ensemble des études portant sur le sujet en identifiant : (1) les revues systématiques et méta-analyses, sans restriction de dates ; (2) les essais contrôlés randomisés répondant aux critères d'inclusion, publiés après la date de la dernière méta-analyse ; (3) les études de cohortes, sans restriction de date ; et (4) les preuves dans les thématiques non couvertes par les recherches précédentes (par exemple recherches bibliographiques sur les outils d'évaluation du mésusage). La recherche bibliographique s'est étendue jusqu'en septembre 2014.

Les études ont été sélectionnées et les données de ces études ont été extraites par deux investigateurs de manière indépendante. Les désaccords ont été résolus par discussion ou l'avis d'un troisième investigateur.

Pour évaluer l'effet des traitements, les critères de jugement d'efficacité ont été : (1) le taux de patients avec un soulagement de plus de 30 ou 50 % ; (2) la diminution de l'intensité de la douleur ; (3) l'amélioration de la fonction ; (4) les arrêts pour inefficacité et (5) l'amélioration de la qualité de vie. Les critères de jugement de sécurité ont été : (1) les arrêts pour effets indésirables ; (2) les effets indésirables rapportés ; (3) le risque de mésusage ; (4) le risque d'addiction.

À partir de cette revue systématique de la littérature, un groupe, constitué de 7 médecins a synthétisé et gradé les preuves selon leur crédibilité et validité en utilisant la méthode GRADE [12-21]. Lors de plusieurs réunions, ce groupe a formulé une première proposition de recommandations.

Cotation par des experts et reformulation des recommandations

Un groupe indépendant de cotation formé de 9 experts reflétant l'ensemble des spécialités médicales impliquées dans la prescription de morphiniques, a coté chacune des recommandations à l'aide d'une échelle numérique allant de 0 (désaccord complet) à 10 (accord complet). Leurs cotations ont permis de sélectionner les recommandations les plus importantes, par un vote en deux tours. Seules les recommandations avec un accord fort ou relatif ont été retenues. Les résultats de ces cotations sont disponibles (<http://www.sfetd-douleur.org/opioïdes>).

Lecture

Les recommandations ont été soumises à un comité de lecture de 30 personnes comprenant à la fois des prescripteurs, des patients et des pharmaciens. Le groupe de lecture a donné

son avis sur la lisibilité et la faisabilité des recommandations en utilisant la grille d'évaluation AGREE II (<http://www.sfetd-douleur.org/opioides>).

Résultats

Sur un total de 2704 articles identifiés, 21 méta-analyses, 31 cohortes et 7 études contrôlées randomisées (ECR) ont été sélectionnées (figure 1).

Quels sont les bénéfices et les indications des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse (DCNC) ?

Preuves d'efficacité

Vingt et une revues systématiques avec méta-analyse ont étudié l'intérêt des opioïdes forts dans la DCNC. Sept regroupaient des études avec des DCNC variées [22-26], 5 concernaient uniquement des douleurs neuropathiques [27-33], 4 des douleurs d'arthrose [34-40] et 3 des lombalgies chroniques [36,38,41]. Trente-deux études de cohortes ont évalué la prescription à long terme des opioïdes forts dans la DCNC. La synthèse globale des résultats avec niveau de preuve est synthétisée dans les

tableaux I et II et la synthèse individuelle est disponible (<http://www.sfetd-douleur.org/opioides>). Globalement, l'efficacité des opioïdes est similaire quelle que soit l'étiologie. La diminution de l'intensité de la douleur est en moyenne de 10 à 30 points sur une échelle numérique de 100 points [23,25,28,31,34-36,38,39,42]. L'amélioration de la qualité de vie dans la DCNC est faible sur la composante psychique et n'a pas pu être démontrée sur la composante physique. Une revue systématique s'est intéressée aux études avec prise d'opioïdes durant plus de 6 mois chez les personnes de plus de 60 ans [42]. Dans cette situation, 44 % des patients rapportent un soulagement de plus de 50 %. Ce point est confirmé par les cohortes qui montrent que le nombre médian de patients qui obtiennent une antalgie d'au moins 50 % à long terme est de 46 % (tableau III) [43-73]. Ces résultats doivent être interprétés en connaissant les limites des études incluses dans ces méta-analyses. La majorité des études ont exclu les patients atteints de syndrome dépressif ou de troubles psychiatriques majeurs, diminuant ainsi le caractère transposable des résultats à la pratique quotidienne [74-91]. D'autre part, la majorité des études incluses dans les

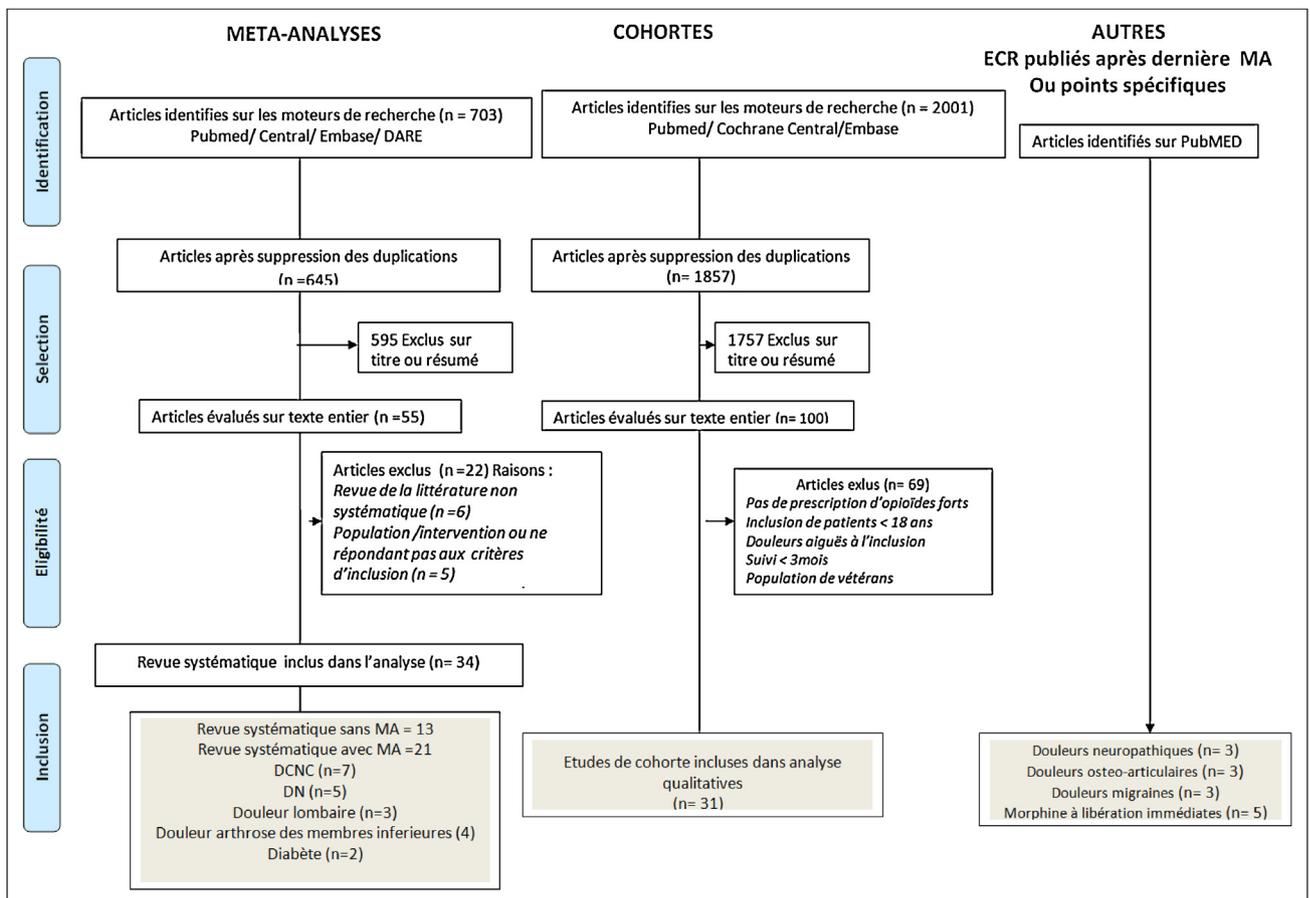


FIGURE 1
Diagramme d'identification et de sélection des études

TABLEAU I

Synthèse globale des preuves d'efficacité apportées par les méta-analyses sur l'utilisation des opioïdes dans la DCNC

Type de douleur	Soulagement de plus de 50 %	Soulagement de plus de 30 %	Diminution de la douleur	Amélioration de la fonction	Amélioration de la QDV
DCNC variées	44 % soulagé à 6 mois ⊕⊕⊖⊖	ND	Effet modéré ⊕⊕⊕⊖	Effet modéré ⊕⊕⊕⊕	Effet modéré QDV mental Non détectable QDV physique ⊕⊕⊖⊖
DN	46 % soulagé vs 30 % NNT = 5,9 ⊕⊕⊕⊖	57 % soulagé vs 34 % NNT = 4 ⊕⊕⊕⊖	Effet modéré ⊕⊕⊕⊕	ND	Effet modéré sommeil ⊕⊕⊖⊖
Lombalgie chronique	37 % soulagé vs 23 % NNT = 4 ⊕⊖⊖⊖	48 % soulagé vs 32 % NNT = 6 ⊕⊕⊕⊖	Effet modéré ⊕⊕⊕⊕	Effet modéré ⊕⊕⊕⊖	ND
Arthrose des membres	ND	ND	Effet modéré ⊕⊕⊕⊕	Effet modéré ⊕⊕⊕⊕	ND
Fibromyalgie	ND	ND	Pas d'effet ⊕⊖⊖⊖	Pas d'effet ⊕⊖⊖⊖	Dégradation QDV ⊕⊖⊖⊖
Céphalée migraine	ND	ND	ND	ND	ND

DCNC : douleur chronique non cancéreuse ; DN : douleur neuropathique ; NNT : nombre nécessaire à traiter ; ND : non déterminé ; QDV : qualité de vie. Ce tableau présente la synthèse des méta-analyses selon 5 critères : soulagement > 50 %, soulagement > 30 %, diminution de la douleur, amélioration de la fonction et amélioration de la qualité de vie. Effet modéré : correspond à une diminution des douleurs de 1 à 3 point sur une échelle de 11 points et/ou à un soulagement ou amélioration estimé entre 30 à 50.

Le niveau de preuve est coté par la méthodologie GRADE de très faible ⊕⊖⊖⊖ à ⊕⊕⊕⊕ fortes.

⊕⊖⊖⊖ TRES FAIBLE Confiance très limitée que le vrai effet soit proche de l'effet observé, de nouvelles études ont une forte probabilité de modifier l'effet observé.

⊕⊕⊖⊖ FAIBLE Confiance limitée que le vrai effet soit proche de l'effet observé, de nouvelles études peuvent modifier l'effet observé.

⊕⊕⊕⊖ MODERE Confiance élevée que le vrai effet soit proche de l'effet observé, de nouvelles études préciseront probablement l'effet observé.

⊕⊕⊕⊕ FORTES Confiance très élevée que le vrai effet soit proche de l'effet observé, de nouvelles études ne modifieront pas l'effet.

méta-analyses ont exclu les patients présentant des risques de mésusages ou d'addiction tels que les antécédents d'abus médicamenteux, d'éthylisme ou d'utilisation concomitante de benzodiazépine.

Recommandation 1 (Accord fort) : les opioïdes forts ont montré une efficacité modérée dans le soulagement des DCNC dans les étiologies suivantes (PREUVES MODEREES) :

- les douleurs arthrosiques des membres inférieurs ;
- les lombalgies chroniques réfractaires (discopathies dégénératives, spondylolisthésis, hernie discale, canal lombaire étroit, ...) ;
- les douleurs neuropathiques périphériques ou centrales.

Il est recommandé de les envisager comme une possibilité thérapeutique dans ces trois situations, sous réserve impérative de respecter les recommandations 2.

Recommandation 2 (Accord fort) : il est recommandé d'introduire les opioïdes forts uniquement après (AVIS d'EXPERT) :

- échec des traitements médicamenteux recommandés en première intention donnés aux doses maximales efficaces tolérées [3,4,30,92] (tableau IV) ;
- prise en charge globale du patient comprenant au minimum une prise charge psychologique en cas de comorbidités dépressives ou anxieuses, une prise en charge sociale, professionnelle et rééducative pour les douleurs arthrosiques et les lombalgies chroniques ;
- décision et objectifs partagés avec le patient informé des bénéfices attendus et des évènements indésirables encourus pouvant s'intégrer dans un contrat de soins entre le médecin prescripteur et le patient.

Preuves d'inefficacité

Aucune preuve n'est apportée pour l'efficacité des opioïdes forts dans les douleurs chroniques dites dysfonctionnelles, notamment la fibromyalgie. Il n'y a aucune ECR de bonne qualité dans cette indication. Au contraire, un effet délétère a été récemment rapporté dans une cohorte de 1700 patients souffrant de fibromyalgie suivis pendant 12 mois avec une moindre amélioration du retentissement de la douleur sur la fonction, la dépression, le sommeil et la vie quotidienne par rapport au placebo [93]. Ce

TABLEAU II

Synthèse globale des preuves des risques apportées par les méta-analyses sur l'utilisation des opioïdes dans la DCNC

Type de douleur	Sortie pour effets secondaires	Sortie pour inefficacité Exprimé en NNH	Effets secondaires Exprimé en NNH	Addiction	Mésusage
DCNC variées	PO 22,9 % TD 12,1 % ⊕⊕⊕⊖	PO 10,3 % TD 7,6 % ⊕⊕⊕⊖	Constipation = 3,4 Sédation = 5,3 Nausée = 5 Vomissement = 8,1 Vertige = 8 ⊕⊕⊕⊖	0 à 2,8 % ⊕⊖⊖⊖	ND
DN	13 % vs 4 % NNH = 12,5 ⊕⊕⊕⊖	12 % vs 2 % NNH = 11,5 ⊕⊕⊕⊖	Constipation = 4 Sédation = 7 Nausée = 6 Vomissement = 12 ⊕⊕⊕⊖	ND	ND
Lombalgie chronique	NNH = 6 ⊕⊕⊕⊖	NNH = 5 ⊕⊕⊕⊖	Constipation = 9 Sédation = 16 Nausée = 8 ⊕⊕⊕⊖	ND	5 à 24 % ⊕⊕⊖⊖
Arthrose des membres	NNH = 15 ⊕⊕⊕⊖	ND	Un effet secondaire = 12 ⊕⊕⊕⊖	ND	ND
Fibromyalgie	ND	ND	ND	ND	6 % ⊕⊖⊖⊖
Céphalée migraine	ND	ND	ND	ND	50 % ⊕⊖⊖⊖

DCNC : douleur chronique non cancéreuse ; DN : douleur neuropathique ; ND : non déterminé ; QVD : qualité de vie ; NNT (*number needed to treat*) et NNH (*number needed to harm*) extraits des méta-analyses ou calculés à partir du RR ou OR.

Ce tableau présente la synthèse des méta-analyses selon 5 critères : sortie pour effets secondaires, sortie pour inefficacité, effets secondaires en NNH, addiction et mésusage selon le niveau de preuve côté par la méthodologie GRADE de très faible ⊕⊖⊖⊖ à ⊕⊕⊕⊕ fortes.

TABLEAU III

Synthèse des preuves apportées par les cohortes

	Médiane [min-max]	Nombre d'études (nombre de patients)
La persistance de prescription		
à 3 mois	81 % [47-90]	6 (2368)
à 6 mois	70 % [27-94]	11 (2832)
à 12 mois	41 % [10-80]	12 (11 278)
La posologie moyenne en fin de suivi (en mg équivalent morphine)	76 [11-266]	14 (10 178)
Le taux d'addiction	0 à 2,8 %	6 (2003)
Le taux de mésusage	14 % [0-63]	14 (10 411)
Apparition d'un effet indésirable	62 % [34-89]	10 (836)
Satisfaction à long terme	77 % [44-90]	5 (1390)
Amélioration de plus de 50 %	44 % [26-98]	4 (732)

TABLEAU IV

Traitement de première intention à envisager avant l'introduction des opioïdes forts

Douleur neuropathique	Lombalgie chronique	Arthrose des membres inférieurs
Antidépresseur tricyclique et/ou antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline et/ou antiépileptiques de la classe des gabapentinoïdes utilisés seuls ou en association ¹	Antalgique de niveau 1 Antalgique de niveau 2 Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Antalgique de niveau 1 Antalgique de niveau 2 Anti-inflammatoires non stéroïdiens Traitements locaux
Patch de lidocaïne et/ou de capsaïcine haute concentration dans les douleurs neuropathiques périphériques localisées	Traitements locaux Exercices physiques Thérapie cognitivo-comportementale Rééducation	Exercices physiques et rééducation Avis chirurgical pour arthroplastie
Suivi psychologique en cas de comorbidités associées (dépression ou anxiété)		

¹Ces traitements doivent être prescrits progressivement selon la tolérance et l'efficacité. L'échec du traitement de première intention est défini par l'absence d'efficacité des traitements aux doses maximales ou l'intolérance des traitements entrepris.

résultat confirme une étude de cohorte antérieure de plus petite taille qui montrait un pronostic fonctionnel moins bon chez les patients avec une fibromyalgie recevant des opioïdes, associé à un risque de mésusage de 6 % [94].

Recommandation 3 (Accord fort) : il est recommandé de ne pas utiliser d'opioïdes forts dans le traitement des maladies dites dysfonctionnelles et notamment dans la fibromyalgie (PREUVES FAIBLES).

Recommandation 4 (Accord fort) : il est recommandé de ne pas utiliser d'opioïdes forts dans le traitement des céphalées primaires et notamment de la migraine (PREUVES MODÉRÉES).

A contrario des anti-inflammatoires non stéroïdiens et des triptans recommandés en première intention dans le traitement de la crise migraineuse, les opioïdes n'ont aucune action sur l'activation trigémino-vasculaire à l'origine de la douleur migraineuse [95]. Par ailleurs, l'efficacité des opioïdes, notamment des opioïdes forts, dans le traitement de la migraine n'a pas été démontrée avec un niveau de preuve suffisant. Enfin, nous ne disposons d'aucun ECR évaluant les opioïdes forts par voie orale dans la crise de migraine. De plus, les opioïdes forts induisent des nausées/vomissements qui vont majorer la symptomatologie digestive de la crise migraineuse. Par ailleurs, il a été démontré que l'utilisation des opioïdes est un facteur de risque du développement d'une céphalée chronique quotidienne [96-98].

L'utilisation des opioïdes forts dans le traitement prophylactique de la migraine réfractaire, notamment dans la migraine chronique, ne repose sur aucune preuve. L'évaluation à long terme d'une telle utilisation des opioïdes forts est en sa défaveur, démontrant un rapport bénéfice/risque très défavorable avec notamment un risque de mésusage dans cette indication évalué à 50 % [65].

Quelles preuves sur la durée et la posologie ?

Les preuves des ECR sur l'utilisation des opioïdes forts dans les DCNC sont limitées à une durée maximale de 16 semaines, une posologie maximale de 300 mg et une médiane de 150 mg d'équivalent sulfate de morphine par jour. Les études de cohortes rapportent que pour les patients qui poursuivent le traitement à long terme (2/3 à 6 mois et 1/3 à 1 an), l'efficacité et la satisfaction sont bonnes. L'efficacité des opioïdes forts au long cours est obtenue avec des doses modérées, inférieure à 100 mg d'équivalent morphine/j. La majoration de la posologie ne semble pas apporter de bénéfice supplémentaire. En ce qui concerne les personnes ayant une fonction rénale altérée, il est suggéré de débiter le traitement à une posologie plus faible et de préférer les molécules ayant un des métabolites hépatiques inactifs (notamment le fentanyl transdermique). Chez la personne âgée, un contrôle de la fonction rénale est souhaitable tous les 6 mois si la clairance de la créatinine est supérieure à 60 mL/min, plus régulièrement en deçà [99]. Lors de l'initiation d'un traitement par opioïde fort le patient doit être informé que le traitement sera arrêté en cas de non atteinte des objectifs fixés (par lui-même en concertation avec son médecin) et/ou en cas d'apparition d'effets indésirables incompatibles avec la poursuite du traitement opioïde au long court (tableau V).

TABLEAU V

Informations à donner aux patients avant l'initiation d'un traitement par opioïdes forts

Bénéfices attendus des opioïdes forts	Environ un patient sur quatre, traité par un médicament de la famille de la morphine, aura un soulagement conséquent de la douleur à long terme Dans ce cas, il pourra être poursuivi au long cours s'il apporte un bénéfice notable sur votre douleur et/ou votre qualité de vie
Effets indésirables	Les effets non souhaités sont principalement la constipation (3 patients sur 10 malgré les traitements laxatifs systématiques), les nausées (2 patients sur 10), les vomissements (1 patient sur 10) et la somnolence gênante (1 patient sur 10) La constipation doit systématiquement être prévenue par l'utilisation d'un médicament favorisant le transit (laxatif) et des mesures hygiéno-diététiques. Un traitement contre les nausées doit être utilisé en cas de besoin
Risques les plus redoutés : mésusage et addiction	Le mésusage correspond au non-respect de la prescription faite par le médecin. Cela complique l'adaptation du traitement. Il est donc impératif de suivre la prescription et de ne pas modifier les doses sans l'évaluation du médecin Tous les moyens sont mis en œuvre pour éviter une addiction (envie non contrôlable de prendre le traitement, en dehors de la recherche d'un effet antalgique) Les personnes ayant déjà eu un problème d'addiction (au tabac, à l'alcool, à d'autres drogues ou à un autre médicament) ainsi que les personnes de moins de 45 ans sont plus à risque. Des précautions particulières sont alors indispensables
Poursuite du traitement	Le traitement sera poursuivi si l'amélioration de la douleur et de la qualité de vie quotidienne est plus importante que les inconvénients Le traitement sera stoppé en cas d'addiction, de mésusage, de manque d'efficacité ou d'effets indésirables difficiles à contrôler

Recommandation 5 (Accord fort) : il n'est pas recommandé de poursuivre un opioïde fort au-delà de 3 mois en l'absence de bénéfice sur au moins un des aspects suivants (PREUVES MODEREES) :

- soulagement de la douleur ;
- amélioration de la fonction ;
- amélioration de la qualité de vie.

« À titre indicatif, le seuil de 30 % d'amélioration ou une réduction de 2 points sur une échelle de 10 points sont considérés comme une amélioration modérée mais cliniquement significative ».

Accord fort

Recommandation 6 (Accord fort) : il est recommandé de ne pas dépasser 150 mg d'équivalent morphine/j. Un avis spécialisé est recommandé au-delà de 150 mg (Avis d'experts).

Quelles preuves sur la comparaison des différents opioïdes forts ?

Une méta-analyse en réseau a été réalisée pour comparer l'efficacité et la tolérance de différents opioïdes forts administrés par voie orale ou transdermique [100]. Il n'apparaît pas de différence claire entre les différents opioïdes forts per os, que ce soit en termes d'efficacité ou en termes de tolérance. Le fentanyl en patch transdermique présente le risque de sortie d'étude pour effet indésirable, le plus bas, de manière significative par la morphine [100].

Recommandation 7 (Accord fort) : tous les opioïdes forts semblent similaires en termes d'efficacité, quelle que soit l'indication. À ce jour, il n'est pas recommandé d'utiliser un opioïde fort plus qu'un autre (PREUVES MODEREES). Toutefois, le choix doit prendre en considération :

- la facilité de titration ainsi que le coût (tableau VI) ;
- les effets indésirables présentés par le patient ;
- les données actuelles de la science et les AMM ;
- le remboursement du traitement.

Un avis spécialisé peut être une consultation douleur ou au mieux, une demande d'avis multidisciplinaire dans un centre d'évaluation et traitement de la douleur.

TABLEAU VI

Opioides forts disponibles en France par voie per os ou transdermique indiqués dans le traitement des DCNC (AMM, remboursement, prix)

DCI	Nom commercial	Voie d'administration	AMM	Remboursement pour les DCNC	Prix/jour pour 1 DDD
Buprénorphine	Temgésic, génériques (Arrow, Biogaran) <i>Subutex</i>	SL	Douleurs intenses, en particulier douleurs postopératoires, douleurs néoplasiques <i>Traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés</i>	65 %	3,0 € pour temgésic 0,2 mg 1,2 € pour subutex à 0,4 mg 1,11 € pour génériques à 0,4 mg
Fentanyl base	Durogesic, matrifen, génériques (Actavis, Biogaran, EG, Mylan, Ranbaxy, Ratiopharm, Sandoz, Teva, Winthrop, Zentiva)	TD	Douleurs chroniques sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes	Non (65 % uniquement pour douleurs du cancer)	2,25 €
Hydromorphone	Sophidone	PO	Douleurs intenses d'origine cancéreuse en cas de résistance ou d'intolérance aux opioïdes forts	Non (65 % dans l'AMM)	4,74 € pour sophidone 4 mg
Morphine sulfate LI	Actiskenan, oramorph, sévrédol	PO	Idem morphine LP	65 %	2,21 € pour actiskenan 10 mg 5,55 € pour oramorph 10 mg 2,36 € pour sévrédol 10 mg
Morphine sulfate LP	Moscontin, skénan	PO	Douleurs persistantes intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, en particulier douleurs d'origine cancéreuse	65 %	2,14 € pour skénan 30 mg 2,25 € pour moscontin 30 mg
Oxycodone LI	Oxynorm, oxynormoro	PO	Idem oxycodone LP	Idem oxycodone LP	11,46 € pour oxynorm ou oxynormoro

Quels sont les risques et les précautions à prendre lors de l'utilisation des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse ?

Effets indésirables communs

La synthèse de 21 méta-analyses montre qu'un patient sur 5 à 12 patients traités par opioïdes forts, quels qu'ils soient arrêtera son traitement à cause d'effets indésirables.

Recommandation 8 (Accord fort) : les effets indésirables digestifs sont fréquents sous opioïdes forts (PREUVES FORTES). L'arrêt de traitement par opioïdes forts pour effets indésirables est plus fréquent que l'arrêt pour inefficacité. Il est fortement recommandé de prévenir les effets indésirables les plus fréquents (constipation, nausées, vomissements) par un traitement symptomatique anticipé et par des règles

hygiéno-diététiques, systématiquement proposé sur l'ordonnance⁸ (AVIS D'EXPERTS).

Mésusage et addiction

La notion de mésusage d'un médicament antalgique opioïde correspond à tout usage en dehors des conditions fixées par

⁸ Les antiémétiques devront être prescrits, si besoin, et uniquement pour des durées courtes. Nous rappelons que l'utilisation de dompéridone expose à un risque d'effets indésirables (<http://www.eurekasante.fr/lexique-medical/e.html#effets-indesirables>) cardiaques rares, mais potentiellement graves notamment à fortes doses. En février 2014, l'Agence du médicament (ANSM) a rappelé les modalités de bon usage de la dompéridone. L'Agence européenne du médicament préconise de limiter désormais la posologie (<http://www.eurekasante.fr/lexique-medical/P.html#posologie>) à une prise de 10 mg, 1 à 3 fois par jour chez l'adulte. La durée maximale du traitement ne doit généralement pas dépasser une semaine. La métopimazine (vogalene) est l'antiémétique semblant avoir le meilleur profil de tolérance à l'heure actuelle.

l'AMM que l'on retrouve dans le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) d'un médicament. Ce mésusage peut être aussi bien le fait du prescripteur (prescription en dehors de l'indication, non-respect d'une contre-indication...) que du patient (recherche d'un effet psychotrope non antalgique...). C'est une notion plus large que celle d'addiction qui elle répond à des critères diagnostiques très précis définis, dans la CIM-10 de l'OMS ou le DSM-5 de l'American Psychiatric Association. L'existence d'une addiction est le plus souvent caractérisée par l'existence d'un « craving » ou envie irrésistible de consommer, en dehors de la recherche d'un effet antalgique, et malgré les conséquences délétères (somatiques, psychologiques et sociales) de cette consommation. Ainsi, l'addiction à un médicament antalgique sous-entend un mésusage, l'inverse n'étant pas toujours vrai.

La prévalence de l'addiction aux opioïdes antalgiques chez les patients douloureux chroniques a fait l'objet de nombreuses études notamment dans les pays anglo-saxons mais ces études rapportent une grande hétérogénéité des résultats selon les modalités d'évaluation. Les risques d'addiction sont faibles et estimés à 0,27 % dans une méta-analyse évaluant les opioïdes en ouvert après 6 mois d'administration chez des patients sélectionnés (sans risque d'addiction ou de mésusage à l'inclusion) [26]. La synthèse des cohortes évaluant le traitement sur un plus long terme que les méta-analyses, rapporte un taux d'addiction varie de 0 à 2,8 % [47,50,59,60,62,67], un taux d'abus de 0 à 1,3 % [47,50,56,61,63,67] et un taux de mésusage allant de 0 à 63 % avec une médiane de 14 % [45,47,55,61-63,65-67,69,71,101-103] (tableau III).

Pour le dépistage des patients à risque avant de débiter un traitement, deux outils peuvent être utilisés. L'Opioid Risk Tool (ORT) est un outil qui évalue rapidement, en cinq questions, le risque potentiel d'addiction [104]. Cet outil permet notamment de discriminer les patients à haut risque de ceux à bas risque de mésusage. Un autre auto-questionnaire de qualités métrologiques légèrement meilleures mais de passation plus longue (14 items) est le Screener and Opioid Assessment for Patient with Pain - Revised (SOAPP-R) [105].

Recommandation 9 (Accord fort) : il est fortement recommandé de rechercher des facteurs de risque de mésusage des opioïdes avant toute prescription d'opioïdes forts (PREUVES FORTES).

Les facteurs de risque de mésusage sont connus (encadré 1). L'outil « Opioid Risk Tool » est un outil de dépistage simple et rapide qui permet de dépister le risque potentiel d'addiction (tableau VII). L'existence de facteurs de risque n'interdit pas

ENCADRÉ 1

Facteurs de risques de mésusages les plus fréquemment répertoriés dans la littérature

Les facteurs de risques sont les suivants :

- âge jeune ;
 - sexe masculin ;
 - maladie psychiatrique présente au moment de la prescription ;
 - problèmes légaux et comportementaux chez les hommes ;
 - antécédent de mésusage de substance ;
 - antécédent d'addiction à l'alcool ;
 - tabagisme actif ;
 - consommation de produits illicites ;
 - prescription d'opioïdes faibles > 1 DDD/j avant opioïdes forts.
- DDD : *defined daily dose* correspond à la posologie quotidienne indiquée définie par l'OMS (<http://www.whocc.no/ddd>). Par exemple pour le tramadol le DDD est de 300 mg/jour.

la prescription mais justifie une attention et un suivi renforcés.

Une fois le traitement débuté, le repérage du mésusage peut être effectué par « Le Prescription Opioid Misuse Index » ou POMI validé dans le mésusage d'oxycodone aux États-Unis. Cet outil rapide et simple d'utilisation (auto-questionnaire en 6 questions et de cotation simple) permet un dépistage d'un mésusage en cours de traitement [106].

Recommandation 10 (Accord fort) : lors du suivi d'un patient sous traitement opioïde fort au long cours, il est recommandé de rechercher un mésusage lors de chaque renouvellement d'ordonnance (PREUVES FAIBLES) (annexe 1). L'outil POMI est rapide et simple d'utilisation dans cette indication.

Recommandation 11 (Accord fort) : face à une addiction ou mésusage probables d'un opioïde fort, il est recommandé de demander un avis spécialisé (AVIS D'EXPERT).

À titre indicatif, il peut s'agir d'un addictologue, d'un centre d'évaluation et de traitement de la douleur ou d'un psychiatre. La prise en charge des patients présentant un mésusage ou une addiction n'est pas bien codifiée. Un suivi plus rapproché avec un

TABLEAU VII
Évaluation du risque de mésusage : « Opioid Risk Tool »

	Femme	Homme
Appréciation du risque relié aux analgésiques opiacés		
Antécédent familial d'abus d'une substance	[] ₁	[] ₃
Alcool		
Drogues illicites	[] ₂	[] ₃
Autre	[] ₄	[] ₄
Antécédent personnel d'abus d'une substance	[] ₃	[] ₃
Alcool		
Drogues illicites	[] ₄	[] ₄
Médicaments d'ordonnance	[] ₅	[] ₅
Âge (sujets de 16 à 45 ans)	[] ₁	[] ₁
Antécédent de violence sexuelle pendant l'enfance	[] ₃	[] ₀
Trouble psychologique	[] ₂	[] ₂
Trouble de l'attention, trouble bipolaire, trouble obsessionnel compulsif, schizophrénie		
Dépression	[] ₁	[] ₁

Cotation : faible (0 à 3), modéré (1 à 7), élevé (8 +)

Ce tableau permet d'évaluer le risque de mésusage en trois niveaux (faible, modéré, fort) selon 5 items et pondéré selon le sexe du patient.

encadrement plus strict des prescriptions par le médecin algologue voire un suivi conjoint avec un médecin addictologue seraient les stratégies les plus pertinentes pour adapter, voire arrêter la thérapeutique opioïde. En cas de réelle addiction à un antalgique opioïde, l'instauration d'un traitement de substitution aux opioïdes peut s'avérer être une alternative efficace [107].

- devant la présence de facteurs de risque de mésusage. **Accord fort** ;
- pendant la prescription d'opioïdes forts :
 - face à une douleur qui persiste malgré une augmentation de la consommation d'opioïde. **Accord relatif**,
 - au-delà de 3 mois de traitement. **Accord relatif**.

Recommandation 12 : dans les DCNC, il est recommandé de prendre un avis spécialisé dans les situations suivantes : (AVIS D'EXPERT) :

- avant la prescription d'opioïdes forts :
 - en l'absence d'étiologie précise expliquant les douleurs chroniques. **Accord fort**,
 - en cas de comorbidité psychiatrique associée. **Accord fort**,

Usage des formes à libération immédiate

Concernant les opioïdes à libération immédiate (LI), une méta-analyse de 2009 a étudié l'intérêt du recours à cette forme d'opioïdes [108]. Les auteurs ont comparé les études autorisant le recours à des formes LI dans les douleurs chroniques non cancéreuses versus les études sans recours à des formes LI. Sur les 48 études retenues et analysées, les auteurs n'ont pas

TABLEAU VIII
Éléments à considérer pour évaluer le rapport bénéfice/risque

Bénéfices	Risques
Est-ce que mon patient présente	Est-ce que mon patient présente
Un soulagement de la douleur au minimum modérée ?	Des effets secondaires gênants non soulagés par un traitement symptomatique ?
Et/ou une amélioration de sa mobilité ?	Des facteurs de risques de mésusage ?
Et/ou une amélioration de sa qualité de vie (sommeil, relation, humeur...)?	Des comportements déviants et répétitifs en rapport avec la prescription d'opioïde ?

trouvé de différence significative dans l'analgésie obtenue chez les patients ayant recours à des formes LI et chez les patients n'en n'ayant pas l'usage. Une étude comparant les formes à libération rapide d'oxycodone (LI) et les formes de fentanyl transmuqueux rapporte un taux de comportements aberrants incluant surconsommation et doses excessives de traitement comparable entre ces deux formes et affectant 20 % des patients [61].

Recommandation 13 (Accord relatif) : il est recommandé de privilégier les formes à libération prolongée dans les DCNC (PREUVES MODERES). Les petites doses à libération immédiate sont indiquées en phase de titration, notamment chez les personnes âgées ou en cas d'insuffisance rénale ou respiratoire (AVIS D'EXPERT).

Des études observationnelles, des travaux de thèses et la pratique quotidienne dans les centres d'évaluation et de traitement de la douleur rapportent des problèmes de mésusage et d'addiction de plus en plus fréquemment rencontrés avec le fentanyl à libération instantanée. Le fentanyl ne possède pas d'indication de l'AMM dans la DCNC. L'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) dans une mise au point datant de septembre 2013 fait un rappel des effets indésirables et de la nécessité de bien respecter les indications pour le fentanyl transmuqueux [109].

Recommandation 14 (Accord fort) : Il est recommandé de ne pas utiliser les formes de fentanyl transmuqueux à libération rapide dans la prise en charge des DCNC (PREUVES FAIBLES).

Balance bénéfice/risque

Recommandation 15 (Accord fort) : il est recommandé d'évaluer à chaque renouvellement d'ordonnance les bénéfices et les risques de la poursuite du traitement par opioïdes forts (AVIS D'EXPERT) (tableau VIII). Cette évaluation conditionnera la poursuite du traitement. Cela a été spécifié au patient lors de l'initiation du traitement pas opioïdes forts.

Conclusion

L'ensemble des preuves disponibles sur les bénéfices et les risques de l'utilisation des opioïdes forts au long cours dans les DCNC met en évidence la nécessaire évaluation de la balance bénéfice/risque. Cette balance est propre à chaque individu et peut évoluer au cours du traitement (tableau VIII). Il est important de souligner que la prise en charge de la DCNC nécessite une prise en charge globale incluant les approches psychologiques et de rééducation physique. Certaines DCNC (arthrose des membres inférieurs, lombalgies et douleurs neuropathiques) peuvent justifier l'utilisation d'opioïdes forts au long cours, après échec des thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses de première intention. Cependant, le niveau de preuve pour une utilisation au long cours (> 4 mois) est faible. En dehors de ce cadre, les preuves de la littérature scientifique sont faibles et justifient la réalisation d'études qui devront notamment porter sur l'amélioration de la qualité de vie et de la fonction à long terme. Il semble également nécessaire de disposer de données épidémiologiques françaises sur les prescriptions actuelles et leur évolution dans les années à venir. D'autre part, la prévention du mésusage doit être systématiquement évaluée avant l'introduction des opioïdes forts et au cours de traitement afin de proposer rapidement une consultation spécialisée si nécessaire. En cas de

TABLEAU IX

Synthèse des situations pour lesquelles un avis spécialisé est nécessaire

Situations	Avis spécialisé
Présence de facteurs de risque de mésusage avant mise en route d'un traitement par opioïde fort	Avis multidisciplinaire
Augmentation régulière des doses sans soulagement	Consultation spécialisée douleur
Dose > 150 mg/j d'équivalent morphine	Consultation spécialisée douleur
Balance bénéfice/risque difficile à évaluer	Consultation spécialisée douleur
Poursuite d'un traitement par opioïde fort au-delà de 3 mois	Consultation spécialisée douleur
Présence d'éléments évocateurs d'addiction sous traitement	Addictologue
Impossibilité d'arrêt de traitement malgré l'absence d'amélioration de la douleur, de la fonction ou de la qualité de vie	Addictologue

difficulté à évaluer le bénéfice/risque à la poursuite des opioïdes forts, il est conseillé d'adresser à un spécialiste (*tableau IX*). Ces recommandations s'adressent à tous les prescripteurs prenant en charge des DCNC.

Experts consultés : Dr Lanteri-Minet M. (neurologue), Joelle Micallef (pharmacologue).

Groupe de cotation : Mme Chauvin M. (représentante association de patients), Dr Colin E. (généraliste), Dr Dahan E. (rhumatologue), Dr Deelens R. (généraliste), Dr Dousset V. (neurologue), Dr Eschalié B. (généraliste), Mme Gautier J.M. (infirmier douleur), Mme Jubin I. (infirmière douleur), Dr Mathieu S. (rhumatologue), Dr Ménart K. (généraliste), Dr Olivier M. (anesthésiste), Dr Pichon F. (interniste), Dr Rat P. (gériatre), Dr Radat F. (généraliste), Dr Hirzowski F. (généraliste).

Groupe de lecture : Pr Attal A. (neurologue), Dr Bera A. (rhumatologue), Dr Caravias J.L. (médecine interne), Dr Cera M.

(généraliste), Dr Chiquet R. (généraliste), Dr Douay L. (généraliste), Dr Michel DHaine C. (généraliste), Dr Guichard L. (anesthésiste), Dr Micallef J. (pharmacologue), Dr Negre I. (anesthésiste), Dr Istria J. (urgentiste), Dr Gascoin J.C. (généraliste), Dr Minello C. (anesthésiste), Dr Pouplin (rhumatologue), Dr Rostaing S. (anesthésiste), Dr Tuzzolino V. (gériatre), Dr Serra E. (psychiatre), Dr Wood C. (pédiatre). Tous les membres du groupe de lecture ont une activité clinique en douleur.

Déclaration de liens d'intérêts : X.M. : interventions occasionnelles : expert/conférencier pour Astellas.

V.P. : interventions occasionnelles : expert/conférencier pour Grunenthal, Astellas/Abbot.

V.M. : interventions occasionnelles : expert/conférencier pour Astellas, Pfizer, Jansen.

Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- France. Sénat (1958-) N, L. (1994). Prendre en charge la douleur. Journaux officiels 1994.
- Perrot S, Bannwarth B, Bertin P, et al. Utilisation de la morphine dans les douleurs rhumatologiques non cancéreuses : les recommandations de Limoges. *Rev Rhum* 1999;66:651-7.
- Vergne-Salle P, Laroche F, Bera-Louville A, et al. Les opioïdes forts dans les douleurs ostéo-articulaires non cancéreuses : revue de la littérature et recommandations pour la pratique clinique : « Les recommandations de Limoges 2010 ». *Douleurs* 2012;13:259-75.
- Martinez V, Attal N, Bouhassira D, et al. Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation, traitement en médecine ambulatoire. Recommandation pour la pratique clinique de la Société française d'étude et de traitement de la douleur. *Douleur Analg* 2010;23:51-66.
- Betses M, Brennan T. Abusive prescribing of controlled substances—a pharmacy view. *N Engl J Med* 2013;369(11):989-91.
- Edlund MJ, Martin BC, Fan MY, et al. Risks for opioid abuse and dependence among recipients of chronic opioid therapy: results from the TROUP study. *Drug Alcohol Depend* 2010;112:90-8.
- Okie S. A flood of opioids, a rising tide of deaths. *N Engl J Med* 2010;363:1981-5.
- Sullivan MD, Edlund MJ, Fan MY, et al. Trends in use of opioids for non-cancer pain conditions 2000-2005 in commercial and Medicaid insurance plans: the TROUP study. *Pain* 2008;138:440-9.
- Franklin GM. Opioids for chronic noncancer pain. A position paper of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2014;83:1277-84.
- HAS. Élaboration de recommandations de bonne pratique. Recommandations pour la pratique clinique. Guide méthodologique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010.
- Turk DCOA. Pain terms and taxonomies. In: Wilkins LW., editor. 3rd ed., Bonica's management of pain, Loeser D, Butler SH, Chapman JJ, Turk DC; 2001p. 18-25.
- Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011;64:401-6.
- Farrar JT, Young Jr JP, LaMoreaux L, et al. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* 2001;94:149-58.
- Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011;64:383-94.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol* 2011;64:395-400.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence—imprecision. *J Clin Epidemiol* 2011;64:1283-93.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence—indirectness. *J Clin Epidemiol* 2011;64:1303-10.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence—inconsistency. *J Clin Epidemiol* 2011;64:1294-302.
- Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence—publication bias. *J Clin Epidemiol* 2011;64:1277-82.
- Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011;64:1311-6.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence—study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol* 2011;64:407-15.
- Clark AJ, Ahmedzai SH, Allan LG, et al. Efficacy and safety of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine in patients with cancer and chronic non-cancer pain. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1419-28.
- Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, et al. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ* 2006;174:1589-94.
- Kalso E, Edwards JE, Moore RA, et al. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain* 2004;3:372-80.
- Noble M, Treadwell JR, Tregear SJ, Coates VH, Wiffen PJ, et al. Long-term opioid management for chronic noncancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;1(1).
- Noble M, Tregear SJ, Treadwell JR, et al. Long-term opioid therapy for chronic noncancer pain: a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *J Pain Symptom Manage* 2008;35:214-28.
- Chaparro LE, Wiffen PJ, Moore RA, et al. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD008943.
- Eisenberg E, McNicol E, Carr DB. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3.
- Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Efficacy of mu-opioid agonists in the treatment of evoked neuropathic pain: systematic review of randomized controlled trials. *Eur J Pain* 2006;10:667-76.
- Finnerup NB, Otto M, Jensen TS, Sindrup SH. An evidence-based algorithm for the treatment of neuropathic pain. *Med Gen Med* 2007;9(2):36.
- McNicol ED, Midbari A, Eisenberg E. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8.
- Snedecor SJ, Sudharshan L, Cappelleri JC, Sadosky A, Desai P, Jalundhwala Y, et al.

- Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for pain associated with postherpetic neuralgia and less common neuropathic conditions. *Int J Clin Pract* 2014;68(7):900-18.
- [33] Wong MC, Chung JW, Wong TK. Effects of treatments for symptoms of painful diabetic neuropathy: systematic review. *BMJ* 2007;335(7610):87.
- [34] Avouac J, Gossec L, Dougados M. Efficacy and safety of opioids for osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15:957-65.
- [35] Bjordal JM, Klovning A, Ljunggren AE, et al. Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: a meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Eur J Pain* 2007;11:125-38.
- [36] Chung JW, Zeng Y, Wong TKS. Drug therapy for the treatment of chronic nonspecific low back pain: systematic review and meta-analysis. *Pain Physician* 2013;16:E685-704.
- [37] Gehling M, Herrmann B, Tryba M. Meta-analysis of dropout rates in randomized controlled clinical trials: opioid analgesia for osteoarthritis pain. *Schmerz* 2011;25:296-305.
- [38] Martell BA, O'Connor PG, Kerns RD, et al. Systematic review: opioid treatment for chronic back pain: prevalence, efficacy, and association with addiction. *Ann Intern Med* 2007;146:116-27.
- [39] Nuesch E, Rutjes AW, Husni E, Welch V, Juni P. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4.
- [40] Chaparro LE, Furlan AD, Deshpande A, et al. Opioids compared to placebo or other treatments for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD004959.
- [41] Chaparro LE, Wiffen PJ, Moore RA, Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7.
- [42] Papaleontiou M, Henderson Jr CR, Turner BJ, 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;58:1353-69.
- [43] Buntin-Mushock C, Phillip L, Moriyama K, et al. Age-dependent opioid escalation in chronic pain patients. *Anesth Analg* 2005;100:1740-5.
- [44] Chao J. Retrospective analysis of Kadian (morphine sulfate sustained-release capsules) in patients with chronic, nonmalignant pain. *Pain Med* 2005;6:262-5.
- [45] Colburn JL, Jasinski DR, Rastegar DA. Long-term opioid therapy, aberrant behaviors, and substance misuse: comparison of patients treated by resident and attending physicians in a general medical clinic. *J Opioid Manag* 2012;8:153-60.
- [46] Collado F, Torres LM. Association of transdermal fentanyl and oral transmucosal fentanyl citrate in the treatment of opioid naive patients with severe chronic noncancer pain. *J Opioid Manag* 2008;4:111-5.
- [47] Cowan DT, Allan L, Griffiths P. A pilot study into the problematic use of opioid analgesics in chronic non-cancer pain patients. *Int J Nurs Stud* 2002;39:59-69.
- [48] Cowan DT, Wilson-Barnett J, Griffiths P, et al. A survey of chronic noncancer pain patients prescribed opioid analgesics. *Pain Med* 2003;4:340-51.
- [49] Fredheim OM. Increasing use of opioids for pain. *Eur J Pain* 2014;18:1219-20.
- [50] Gatti A, Longo G, Sabato E, et al. Long-term controlled-release oxycodone and pregabalin in the treatment of non-cancer pain: an observational study. *Eur Neurol* 2011;65:317-22.
- [51] Gatti A, Mammucari M, Sabato E, et al. Adherence and long-term effect of oxycodone/paracetamol in chronic noncancer pain: a retrospective study. *Adv Ther* 2011;28:418-26.
- [52] Gore M, Sadosky AB, Leslie DL, et al. Therapy switching, augmentation, and discontinuation in patients with osteoarthritis and chronic low back pain. *Pain Pract* 2012;12:457-68.
- [53] Harden RN, Gagnon CM, Graciosa J, et al. Negligible analgesic tolerance seen with extended release oxymorphone: a post hoc analysis of open-label longitudinal data. *Pain Med* 2010;11:1198-208.
- [54] Jamison RN, Link CL, Marceau LD. Do pain patients at high risk for substance misuse experience more pain? A longitudinal outcomes study. *Pain Med* 2009;10:1084-94.
- [55] Katz NP, Sherburne S, Beach M, et al. Behavioral monitoring and urine toxicology testing in patients receiving long-term opioid therapy. *Anesth Analg* 2003;97:1097-102 [table of contents].
- [56] Krebs EE, Lurie JD, Fanciullo G, et al. Predictors of long-term opioid use among patients with painful lumbar spine conditions. *J Pain* 2010;11:44-52.
- [57] Leider HL, Dhaliwal J, Davis EJ, et al. Healthcare costs and nonadherence among chronic opioid users. *Am J Manag Care* 2011;17:32-40.
- [58] Manchikanti L, Ailani H, Koyyalagunta D, et al. A systematic review of randomized trials of long-term opioid management for chronic non-cancer pain. *Pain Physician* 2013;14:91-121.
- [59] Mystakidou K, Parpa E, Tsilika E, et al. Long-term management of noncancer pain with transdermal therapeutic system-fentanyl. *J Pain* 2003;4:298-306.
- [60] Pappagallo M, Campbell JN. Chronic opioid therapy as alternative treatment for post-herpetic neuralgia. *Ann Neurol* 1994;35 Suppl.:S54-6.
- [61] Passik SD, Narayana AK, Janka L. Aberrant drug-related behavior observed during a long-term clinical study involving patients taking chronic opioid therapy for persistent pain and fentanyl buccal tablet for breakthrough pain. *Pain Med* 2010;11:320.
- [62] Portenoy RK, Farrar JT, Backonja M-M, et al. Long-term use of controlled-release oxycodone for noncancer pain: results of a 3-year registry study. *Clin J Pain* 2007;23:287-99.
- [63] Proctor SL, Estroff TW, Empting LD, et al. Prevalence of substance use and psychiatric disorders in a highly select chronic pain population. *J Addict Med* 2013;7:17-24.
- [64] Rauck R, Ma T, Kerwin R, Ahdieh H. Titration with oxymorphone extended release to achieve effective long-term pain relief and improve tolerability in opioid-naive patients with moderate to severe pain. *Pain Med* 2008;9(7):777-85.
- [65] Saper JR, Lake 3rd AE, Hamel RL, et al. Daily scheduled opioids for intractable head pain: long-term observations of a treatment program. *Neurology* 2004;62:1687-94.
- [66] Tassain V, Attal N, Fletcher D, et al. Long term effects of oral sustained release morphine on neuropsychological performance in patients with chronic non-cancer pain. *Pain* 2003;104:389-400.
- [67] Watson CPN, Watt-Watson JH, Chipman ML. Chronic noncancer pain and the long term utility of opioids. *Pain Res Manag* 2004;9:19-24.
- [68] Weisner CM, Campbell CI, Ray GT, et al. Trends in prescribed opioid therapy for non-cancer pain for individuals with prior substance use disorders. *Pain* 2009;145:287-93.
- [69] White KT, Dillingham TR, Gonzalez-Fernandez M, et al. Opiates for chronic nonmalignant pain syndromes: can appropriate candidates be identified for outpatient clinic management? *Am J Phys Med Rehabil* 2009;88:995-1001.
- [70] Stulman J, Wisnivesky J, Yamada E. Chronic opioid therapy in chronic non-cancer pain in primary care: patients, prescribers and long term follow-up. *J Gen Intern Med* 2010;25:S238-9.
- [71] Radcliff K, Freedman M, Hilibrand A, et al. Does opioid pain medication use affect the outcome of patients with lumbar disc herniation? *Spine* 2013;38:E849-60.
- [72] Jensen MK, Thomsen AB, Hojsted J. 10-year follow-up of chronic non-malignant pain patients: opioid use, health related quality of life and health care utilization. *Eur J Pain* 2006;10:423-33.
- [73] Roland C, Joshi A, Mardekian J, Walden S, Harnett J. Prescription opioid abuse trends from 2005-2010 in a managed care population. *J Pain* 2012;13:S38.
- [74] Cloutier C, Taliano J, O'Mahony W, et al. Controlled-release oxycodone and naloxone in the treatment of chronic low back pain: a placebo-controlled, randomized study. *Pain Res Manag* 2013;18:75-82.
- [75] Gordon A, Callaghan D, Spink D, et al. Buprenorphine transdermal system in adults with chronic low back pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study, followed by an open-label extension phase. *Clin Ther* 2010;32:844-60.

- [76] Hale ME, Dvergsten C, Gimbel J. Efficacy and safety of oxymorphone extended release in chronic low back pain: results of a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study. *J Pain* 2005;6:21-8.
- [77] Katz N, Rauck R, Ahdieh H, et al. A 12-week, randomized, placebo-controlled trial assessing the safety and efficacy of oxymorphone extended release for opioid-naïve patients with chronic low back pain. *Curr Med Res Opin* 2007;23:117-28.
- [78] Vondrackova D, Leyendecker P, Meissner W, et al. Analgesic efficacy and safety of oxycodone in combination with naloxone as prolonged release tablets in patients with moderate to severe chronic pain. *J Pain* 2008;9:1144-54.
- [79] Webster LR, Butera PG, Moran LV, et al. Oxytrex minimizes physical dependence while providing effective analgesia: a randomized controlled trial in low back pain. *J Pain* 2006;7:937-46.
- [80] Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005;352:1324-34.
- [81] Hanna M, O'Brien C, Wilson MC. Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. *Eur J Pain* 2008;12:804-13.
- [82] Harke H, Gretenkort P, Ladleif HU, et al. The response of neuropathic pain and pain in complex regional pain syndrome I to carbamazepine and sustained-release morphine in patients pretreated with spinal cord stimulation: a double-blinded randomized study. *Anesth Analg* 2001;92:488-95.
- [83] Huse E, Larbig W, Flor H, et al. The effect of opioids on phantom limb pain and cortical reorganization. *Pain* 2001;90:47-55.
- [84] Khoromi S, Cui L, Nackers L, et al. Morphine, nortriptyline and their combination vs. placebo in patients with chronic lumbar root pain. *Pain* 2007;130:66-75.
- [85] Raja SN, Haythornthwaite JA, Pappagallo M, et al. Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2002;59:1015-21.
- [86] Rowbotham MC, Twilling L, Davies PS, et al. Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *N Engl J Med* 2003;348:1223-32.
- [87] Simpson DM, Messina J, Xie F, et al. Fentanyl buccal tablet for the relief of breakthrough pain in opioid-tolerant adult patients with chronic neuropathic pain: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2007;29:588-601.
- [88] Watson CP, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998;50:1837-41.
- [89] Watson CP, Moulin D, Watt-Watson J, et al. Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* 2003;105:71-8.
- [90] Wu CL, Agarwal S, Tella PK, et al. Morphine versus mexiletine for treatment of postamputation pain: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Anesthesiology* 2008;109:289-96.
- [91] Zin CS, Nissen LM, O'Callaghan JP, et al. A randomized, controlled trial of oxycodone versus placebo in patients with postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy treated with pregabalin. *J Pain* 2010;11:462-71.
- [92] Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum* 2014;44:253-63.
- [93] Peng X, Robinson RL, Mease P, et al. Long-term evaluation of opioid treatment in fibromyalgia. *Clin J Pain* 2014.
- [94] Fitzcharles MA, Faregh N, Ste-Marie PA, Shir Y. Opioid use in fibromyalgia is associated with negative health related measures in a prospective cohort study. *Pain Res Treat* 2013;2013.
- [95] Lanteri-Minet M, Valade D, Geraud G, et al. Guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. *Rev Neurol* 2013;169:14-29.
- [96] Bahra A, Walsh M, Menon S, et al. Does chronic daily headache arise de novo in association with regular use of analgesics? *Headache* 2003;43:179-90.
- [97] Friedman BW, Kapoor A, Friedman MS, et al. The relative efficacy of meperidine for the treatment of acute migraine: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Emerg Med* 2008;52:705-13.
- [98] Wilkinson SM, Becker WJ, Heine JA. Opiate use to control bowel motility may induce chronic daily headache in patients with migraine. *Headache* 2001;41:303-9.
- [99] Niscola P, Scaramucci L, Vischini G, et al. The use of major analgesics in patients with renal dysfunction. *Curr Drug Targets* 2010;11:752-8.
- [100] Bekkering GE, Soares-Weiser K, Reid K, et al. Can morphine still be considered to be the standard for treating chronic pain? A systematic review including pair-wise and network meta-analyses. *Curr Med Res Opin* 2011;27:1477-91.
- [101] Fredheim OMS, Borchgrevink PC, Mahic M, et al. A pharmacoepidemiological cohort study of subjects starting strong opioids for nonmalignant pain: a study from the Norwegian Prescription Database. *Pain* 2013;154:2487-93.
- [102] Jamison RN, Butler SF, Budman SH, et al. Gender differences in risk factors for aberrant prescription opioid use. *J Pain* 2010;11:312-20.
- [103] Manchikanti L, Cash KA, Damron KS, et al. Controlled substance abuse and illicit drug use in chronic pain patients: an evaluation of multiple variables. *Pain Physician* 2006;9:215-25.
- [104] Webster LR, Webster RM. Predicting aberrant behaviors in opioid-treated patients: preliminary validation of the Opioid Risk Tool. *Pain Med* 2005;6:432-42.
- [105] Butler SF, Budman SH, Fernandez KC, et al. Development and validation of the Current Opioid Misuse Measure. *Pain* 2007;130:144-56.
- [106] Knisely JS, Wunsch MJ, Cropsey KL, et al. Prescription Opioid Misuse Index: a brief questionnaire to assess misuse. *J Subst Abuse Treat* 2008;35:380-6.
- [107] Roux P, Sullivan MA, Cohen J, et al. Buprenorphine/naloxone as a promising therapeutic option for opioid abusing patients with chronic pain: reduction of pain, opioid withdrawal symptoms, and abuse liability of oral oxycodone. *Pain* 2013;154:1442-8.
- [108] Devulder J, Jacobs A, Richarz U, et al. Impact of opioid rescue medication for breakthrough pain on the efficacy and tolerability of long-acting opioids in patients with chronic non-malignant pain. *Br J Anaesth* 2009;103:576-85.
- [109] <http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information-Fentanyl-transmuqueux-Rappel-de-ses-effets-indesirables-et-de-la-necessite-de-bien-respecter-ses-indications-Point-d-Information>.

ANNEXE 1

Prescription Opioid Misuse Index (POMI) – Auto-questionnaire de dépistage d'un comportement de mésusage d'un antalgique opioïde (version française non validée)

	Répondez le plus spontanément possible à ces 6 questions sur vos médicaments antalgiques	
Vous arrive-t-il de prendre plus de médicaments (c'est à dire une dose plus importante) que ce qui vous est prescrit ?	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Vous arrive-t-il de prendre plus souvent vos médicaments (c'est-à-dire raccourcir le temps entre deux prises) que ce qui vous est prescrit ?	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Vous arrive-t-il de faire renouveler votre traitement contre la douleur plus tôt que prévu ?	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Vous arrive-t-il de vous sentir bien ou euphorique après avoir pris votre médicament antalgique ?	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Vous arrive-t-il de prendre votre médicament antalgique parce que vous êtes tracassé ou pour vous aider à faire face à des problèmes autres que la douleur ?	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Vous est-il arrivé de consulter plusieurs médecins y compris les services d'urgence pour obtenir vos médicaments antalgiques ?	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
SCORE TOTAL		

Chaque réponse OUI compte 1 point et chaque réponse NON 0 point. La somme des points (entre 0 et 6) permet de calculer le score. Un score supérieur ou égal à 2 est considéré comme positif et objective une situation de mésusage.