



INAMI

Réunion de consensus - 6 décembre 2018

L'usage rationnel des opioïdes en cas de douleur chronique



RÉSUMÉ DE L'ANALYSE
DE LA LITTÉRATURE

**INSTITUT NATIONAL D'ASSURANCE
MALADIE-INVALIDITÉ
SERVICE DES SOINS DE SANTÉ**
Comité d'évaluation des pratiques
médicales en matière de médicaments

**RIJKSINSTITUUT VOOR ZIEKTE-
EN INVALIDITEITSVERZEKERING
DIENST GENEESKUNDIGE VERZORGING**
Comité voor de evaluatie van de
medische praktijk inzake geneesmiddelen

L'usage rationnel des opioïdes dans la douleur chronique

Revue systématique de la
littérature : document de
synthèse

Réunion de consensus
6 décembre 2018
Auditorium Lippens (Bibliothèque Royale)
Bruxelles

Cette revue de la littérature a été effectuée par le CBIP sous la supervision d'un comité de lecture.

Chercheurs

Chercheur principal :

Griet Goesaert, MD, *CBIP*

Autres chercheurs :

Natasja Mortier, MD, *CBIP*

Abdelbari Baitar, MSc., PhD, *CBIP*

Comité de lecture

André Crismer, MD (ULg)

Erwin Crombez, MD, (Ugent)

Alain Van Meerhaeghe MD, Prof (UMONS)

Ellen Van Leeuwen, MD, (Ugent)

Soutien administratif et IT

Stijn Dumon, *CBIP*

Traduction

Marian & Alain Thysebaert - De Coene

Veerle Mortelmans, *CBIP*

Table des matières

TABLE DES MATIERES	3
1 ABREVIATIONS.....	1
2 METHODOLOGIE	3
2.1 INTRODUCTION	3
2.2 QUESTIONS POSEES AU JURY	3
2.3 MISSION DU GROUPE DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE	4
2.3.1 <i>Guides de pratique clinique</i>	6
2.3.2 <i>Types d'études</i>	6
2.3.3 <i>Critères de recherche spécifiques</i>	7
2.3.3.1 Populations.....	7
2.3.3.2 Interventions	8
2.3.3.3 Comparaisons.....	9
2.3.3.4 Critères de jugement.....	9
2.4 STRATEGIE DE RECHERCHE	11
2.4.1 <i>Principes de la recherche systématique</i>	11
2.4.2 <i>Documents de base</i>	11
2.4.3 <i>Détails de la stratégie de recherche</i>	13
2.5 PROCEDURE DE SELECTION.....	13
2.6 ÉVALUATION DE LA QUALITE DES PREUVES DISPONIBLES	14
2.7 RESUME DES RESULTATS DES ETUDES	17
3 REFLEXIONS CRITIQUES DU COMITE DE LECTURE ET DU GROUPE DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE ...	18
3.1 GUIDES DE PRATIQUE CLINIQUE	18
3.2 BENEFICE/RISQUE	18
3.3 POSITIONNEMENT DES OPIOÏDES DANS LE CADRE DU TRAITEMENT BIO-PSYCHO-SOCIAL DE LA DOULEUR	19
3.3.1 <i>Opiïdes versus optimisation du traitement par non-opiïdes</i>	19
3.3.2 <i>Opiïdes versus placebo</i>	20
3.4 DUREE DE L'ETUDE	20
3.5 POPULATION	20
3.5.1 <i>Types de douleurs chroniques</i>	20
3.5.2 <i>Sous-groupes</i>	21
3.6 INTERVENTIONS.....	21
3.7 CRITERES DE JUGEMENT	21
3.7.1 <i>Douleur</i>	21
3.7.2 <i>Fonctionnement et qualité de vie</i>	22
3.7.3 <i>Effets indésirables</i>	22
3.8 ARRET AU COURS DE L'ETUDE	23
3.9 OBSERVATIONS SUPPLEMENTAIRES DU COMITE DE LECTURE	23
3.10 EXPLICATIONS DE QUELQUES PROBLEMES METHODOLOGIQUES	23
3.10.1 <i>Méta-analyses</i>	23
3.10.2 <i>Valeurs manquantes</i>	23
3.10.3 <i>Enriched enrollment</i>	24
3.10.4 <i>Statistiquement significatif versus cliniquement pertinent</i>	24
4 INFORMATIONS GENERALES SUR LES GUIDES DE PRATIQUE SELECTIONNES.....	27

4.1	GUIDES DE PRATIQUE SELECTIONNES.....	27
4.2	NIVEAUX DE RECOMMANDATION	28
4.3	LE SCORE AGREE II	28
4.4	POPULATIONS INCLUSES – INTERVENTIONS – PRINCIPAUX CRITERES DE JUGEMENT	28
4.5	MEMBRES DU GROUPE D'ELABORATION – PUBLIC CIBLE.....	28
5	INFORMATION/RECOMMANDATIONS DES GUIDES DE PRATIQUE	29
5.1	L'APPROCHE BIO-PSYCHO-SOCIALE DE LA DOULEUR.....	29
5.1.1	<i>Résumé</i>	29
5.2	PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR CHRONIQUE A L'AIDE D'OPIOÏDES.....	29
5.2.1	<i>Résumé</i>	29
5.3	FORMULATIONS D'OPIOÏDES ET VOIE D'ADMINISTRATION	33
5.3.1	<i>Résumé</i>	33
5.4	OPIOÏDES CHEZ LES ADOLESCENTS, LES PATIENTS PLUS AGES ET LES PATIENTS AVEC UNE INSUFFISANCE RENALE OU HEPATIQUE	35
5.4.1	<i>Résumé</i>	35
5.5	ROTATION DES OPIOÏDES	36
5.5.1	<i>Résumé</i>	36
5.6	REDUCTION PROGRESSIVE/DEPRESCRIPTION	37
5.6.1	<i>Résumé</i>	37
5.7	OPIOÏDES ET TROUBLE LIE A L'UTILISATION DE SUBSTANCES.....	37
5.7.1	<i>Résumé</i>	37
6	RESUME ET CONCLUSIONS DE LA REVUE DE LITTERATURE. DOULEURS CHRONIQUES (NON CANCEREUSES), EN GENERAL	39
6.1	OPIOÏDES A LONG TERME POUR LES DOULEURS CHRONIQUES (NON CANCEREUSES)	39
6.2	OPIOÏDES A HAUTE DOSE POUR LES DOULEURS CHRONIQUES NON CANCEREUSES	39
7	RESUME ET CONCLUSIONS DE LA REVUE DE LITTERATURE. OPIOÏDES VERSUS OPTIMALISATION DU TRAITEMENT NON OPIOÏDE POUR LES DOULEURS CHRONIQUES (NON CANCEREUSES)	40
7.1	OPIOÏDES VERSUS OPTIMALISATION DE NON-OPIOÏDES POUR LES DOULEURS CHRONIQUES NON CANCEREUSES.....	40
7.2	STRATEGIE DE MEDICATION PAR OPIOÏDES VERSUS STRATEGIE DE MEDICATION NON OPIOÏDE POUR LES DOULEURS LOMBAIRES CHRONIQUES OU LES DOULEURS CHRONIQUES LIEES A L'OSTEO-ARTHRITE DU GENOU OU DE LA HANCHE	41
8	RESUME ET CONCLUSIONS DE LA REVUE DE LITTERATURE. OPIOÏDES VERSUS PLACEBO POUR LES DOULEURS CHRONIQUES (NON CANCEREUSES)	45
8.1	OPIOÏDES VERSUS PLACEBO POUR LES DOULEURS CHRONIQUES NON CANCEREUSES CHEZ DES PATIENTS SOUS TRAITEMENT OPTIMISE NON OPIOÏDE MAIS AVEC DES DOULEURS PERSISTANTES.....	45
8.2	OPIOÏDES VERSUS PLACEBO POUR LES DOULEURS CHRONIQUES NON CANCEREUSES : EFFETS INDESIRABLES	48
8.3	OPIOÏDES VERSUS PLACEBO POUR LES DOULEURS CHRONIQUES NON CANCEREUSES : QUALITE DE VIE	50
9	RESUME ET CONCLUSIONS DE LA REVUE DE LITTERATURE. OPIOÏDES VERSUS PLACEBO POUR DES DOULEURS MUSCULO-SQUELETTIQUES SPECIFIQUES.....	52
9.1	OPIOÏDES VERSUS PLACEBO POUR LES DOULEURS CHRONIQUES LIEES A L'OSTEO-ARTHRITE	52
9.2	OPIOÏDES VERSUS PLACEBO POUR LA LOMBALGIE CHRONIQUE.....	54
9.2.1	<i>Opioïdes versus placebo pour la lombalgie chronique</i>	54
9.2.2	<i>Opioïdes forts versus placebo pour la lombalgie chronique</i>	55
10	RESUME ET CONCLUSIONS DE LA REVUE DE LITTERATURE. OPIOÏDES INDIVIDUELS VERSUS PLACEBO POUR LES DOULEURS CHRONIQUES MUSCULO-SQUELETTIQUES	57

10.1	TRAMADOL AVEC OU SANS PARACETAMOL VERSUS PLACEBO POUR LES DOULEURS CHRONIQUES LIEES A L'OSTEO-ARTHRITE	57
10.2	TRAMADOL AVEC OU SANS PARACETAMOL VERSUS PLACEBO POUR LA LOMBALGIE CHRONIQUE.....	61
10.3	BUPRENORPHINE TRANSDERMIQUE VERSUS PLACEBO POUR LES DOULEURS CHRONIQUES LIEES A L'OSTEO-ARTHRITE DE LA HANCHE OU DU GENOU	63
10.4	BUPRENORPHINE VERSUS PLACEBO POUR LA LOMBALGIE CHRONIQUE.....	65
10.5	METHADONE VERSUS PLACEBO POUR LA DOULEUR CHRONIQUE NON CANCEREUSE.....	66
10.6	HYDROMORPHONE VERSUS PLACEBO POUR LA DOULEUR CHRONIQUE.....	67
10.6.1	<i>Hydromorphone versus placebo pour les douleurs chroniques liées à l'ostéo-arthrite de la hanche ou du genou</i>	68
10.7	OXYCODONE VERSUS PLACEBO POUR LES DOULEURS CHRONIQUES LIEES A L'OSTEO-ARTHRITE	70
10.8	OXYCODONE VERSUS PLACEBO POUR LA LOMBALGIE CHRONIQUE	72
10.9	TAPENTADOL VERSUS PLACEBO POUR LES DOULEURS CHRONIQUES MUSCULO-SQUELETTIQUES	75
10.10	CODEINE POUR LES DOULEURS CHRONIQUES NON CANCEREUSES.....	77
10.11	TILIDINE POUR LES DOULEURS CHRONIQUES NON CANCEREUSES.....	77
10.12	MORPHINE POUR LES DOULEURS CHRONIQUES NON CANCEREUSES.....	77
11	RESUME ET CONCLUSIONS DE LA REVUE DE LITTERATURE. LES OPIOÏDES POUR LA DOULEUR NEUROPATHIQUE.....	79
11.1	LES OPIOÏDES EN GENERAL POUR LA DOULEUR NEUROPATHIQUE.....	79
11.2	CODEINE POUR LA DOULEUR NEUROPATHIQUE.....	80
11.3	TRAMADOL POUR LA DOULEUR NEUROPATHIQUE	80
11.4	TILIDINE POUR LA DOULEUR NEUROPATHIQUE	80
11.5	BUPRENORPHINE POUR LA DOULEUR NEUROPATHIQUE.....	81
11.6	FENTANYL POUR LA DOULEUR NEUROPATHIQUE	84
11.7	HYDROMORPHONE POUR LA DOULEUR NEUROPATHIQUE	84
11.8	METHADONE POUR LA DOULEUR NEUROPATHIQUE.....	84
11.9	MORPHINE POUR LA DOULEUR NEUROPATHIQUE	85
11.10	OXYCODONE POUR LA DOULEUR NEUROPATHIQUE	86
11.11	TAPENTADOL POUR LA DOULEUR NEUROPATHIQUE.....	88
12	RESUME ET CONCLUSIONS DE LA REVUE DE LITTERATURE. OPIOÏDES POUR LA DOULEUR CANCEREUSE	91
13	RESUME ET CONCLUSIONS DE LA REVUE DE LITTERATURE. ROTATION DES OPIOÏDES	92
14	RESUME ET CONCLUSIONS DE LA REVUE DE LITTERATURE. REDUCTION PROGRESSIVE DES OPIOÏDES ..	92
15	EFFETS INDESIRABLES RARES. INFORMATIONS DES ETUDES OBSERVATIONNELLES	93
15.1	DYSFONCTION ENDOCRINIENNE	93
15.1.1	<i>Opioides et hypogonadisme.....</i>	93
15.1.2	<i>Opioides et dysfonction reproductive chez la femme</i>	93
15.1.3	<i>Opioides et dysfonction érectile chez l'homme.....</i>	94
15.1.4	<i>Opioides et suppression de la testostérone chez l'homme</i>	94
15.2	DYSFONCTION IMMUNOLOGIQUE.....	95
15.2.1	<i>Utilisation d'opioïdes et récurrence de cancer du sein.....</i>	95
16	INFORMATIONS DE SECURITE SUPPLEMENTAIRES PROVENANT D'AUTRES SOURCES	96
16.1	EFFETS INDESIRABLES.....	96
16.1.1	<i>Opioides en général</i>	96
16.1.2	<i>Effets indésirables supplémentaires d'opioïdes spécifiques.....</i>	97
16.2	CONTRE-INDICATIONS.....	97
16.2.1	<i>Opioides en général</i>	97

16.2.2	<i>Contre-indications supplémentaires d'opioïdes spécifiques</i>	97
16.3	INTERACTIONS.....	98
16.4	UTILISATION D'OPIOÏDES DANS DES CATEGORIES SPECIFIQUES DE PATIENTS.....	100
16.4.1	<i>Insuffisance hépatique</i>	100
16.4.2	<i>Insuffisance rénale</i>	100
16.4.3	<i>Personnes âgées</i>	100
16.4.4	<i>Autres</i>	100
16.5	PRECAUTIONS ET MONITORING.....	101
17	REFERENCES.....	103

1 Abréviations

AE: adverse events
ARR: absolute risk reduction
BOCF: baseline observation carried forward
BPI: Brief pain inventory
BTDS: buprenorphine transdermal system
CI: confidence interval
CO: crossover RCT
DB: double blind
DPNP: diabetic peripheral neuropathic pain
EQ-5D: EuroQol 5 dimensions
HR: hazard ratio
HRQoL: Health Related Quality of Life
ITT: intention-to-treat analysis
LBP: low back pain
LOCF: last observation carried forward
LSM: least square means
LSMD: least square mean difference
MA: meta-analysis
MCID: minimally clinically important difference
MD: mean difference
MDQ: Roland Morris Disability Questionnaire
MOS SF-36: Medical Outcomes Study 36-item Short Form health survey
n: number of patients
N: number of studies
NNH: number needed to harm
NNT: number needed to treat
NR: not reported
NRS: Numeric rating scale
NS: not statistically significant
NT: no statistical test
OA: osteoarthritis
ODI: owestry disability index
OL: open label
PER: placebo event rate
PG: parallel group
PGIC: Patient Global Impression of Change
PO: primary outcome
RAND –36 Research And Development 36 item survey
RMDQ: Roland Morris Disability Questionnaire
SB: single blind
SD: standard deviation

SF-36: short form health survey (36 items)

SO: secondary outcome

SS: statistically significant

TDS: transdermal system

TER treatment event rate

VAS: Visual Analogue Scale

VR-12: 12-item Health Survey quality-of-life measure

WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index

2 Méthodologie

2.1 Introduction

Cette revue systématique de la littérature a été effectuée en préparation de la conférence de consensus “**L'usage rationnel des opioïdes dans la douleur chronique**”, qui aura lieu le 6 décembre 2018.

2.2 Questions posées au jury

Les questions posées au jury, telles qu'elles ont été formulées par le comité organisateur de l'INAMI, sont les suivantes :

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.
Existe-t-il des contre-indications précises pour les différents opioïdes. Quelle est l'importance de la forme galénique ?
7.
Faut-il prêter une attention plus particulière à certaines catégories de patients (insuffisance hépatique, rénale, personnes âgées, adolescents) ?
8.
Quelles sont les précautions à observer et quel est le suivi (monitoring de développement de tolérance et d'hyperalgésie aux opioïdes) 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 ?

2.3 Mission du groupe de recherche bibliographique

Le comité organisateur a spécifié comme suit la mission de recherche de la littérature :

- Discuter des **guides de pratique clinique sélectionnés**.
Voir 2.3.1 pour les critères d'inclusion des guides de pratique.
- Réaliser une revue de la littérature :
 - Rechercher et rapporter des **RCT ou des synthèses méthodiques/méta-analyses de RCT pertinentes** afin d'apporter une réponse à certaines questions de recherche.
Voir 2.3.2 pour l'information sur les critères d'inclusion par type d'étude et 2.3.3 pour les détails des recherches.
 - Rechercher et rapporter **des études observationnelles** pour des critères de jugement de sécurité rares.
Voir 2.3.2 pour les critères d'inclusion des études observationnelles et 2.3.3 pour les détails des recherches.
- Discuter de l'information provenant de **sources supplémentaires** pour des informations sur la sécurité, les contre-indications, les sous-groupes spécifiques, les précautions et le monitoring.
Voir 2.3.2 pour l'information sur les sources supplémentaires.

Ce tableau résume la mission de recherche du groupe de recherche bibliographique par question posée au jury. Nous indiquons en outre dans quel chapitre se trouvent les résultats.

Question 1
<ul style="list-style-type: none">• Un orateur expert répondra à cette question.
Question 2
<ul style="list-style-type: none">• Un orateur expert répondra à cette question.
Question 3
<ul style="list-style-type: none">• Le groupe de recherche bibliographique discutera des guides de pratique sélectionnés. Cette discussion se trouve au chapitre 5.1 et 5.2.• Un orateur expert apportera des commentaires et des informations supplémentaires.
Question 4
<ul style="list-style-type: none">• Le groupe de recherche bibliographique discutera des guides de pratique sélectionnés. Cette discussion se trouve au chapitre 5.2 et 5.3.• Le groupe de recherche bibliographique recherchera des RCT ou synthèses méthodiques/méta-analyses des RCT dans la littérature. Les résultats de ces recherches se trouvent aux chapitres 6 à 12.• Un orateur expert apportera des commentaires et des informations supplémentaires.
Question 5

<ul style="list-style-type: none"> • Le groupe de recherche bibliographique discutera des guides de pratique sélectionnés. Cette discussion se trouve au chapitre 5.2 et 5.3. • Le groupe de recherche bibliographique recherchera des RCT ou synthèses méthodiques/méta-analyses des RCT dans la littérature. Les résultats de ces recherches se trouvent aux chapitres 6 à 12. • Le groupe de recherche bibliographique apportera des informations supplémentaires à partir d'études observationnelles pour certains critères de jugement de sécurité rares (voir 1.3.3). Les résultats se trouvent au chapitre 15. Des sources supplémentaires (voir 1.3.2) seront également consultées pour des critères de jugement de sécurité. Les résultats des sources supplémentaires se trouvent au chapitre 16. • Un orateur expert apportera des commentaires et des informations supplémentaires.
Question 6
<ul style="list-style-type: none"> • Le groupe de recherche bibliographique discutera des guides de pratique sélectionnés. Cette discussion se trouve au chapitre 5.2 et 5.3. • Des sources supplémentaires (voir 1.3.2) seront également consultées. Les résultats des sources supplémentaires se trouvent au chapitre 16. • Un orateur expert apportera des commentaires et des informations supplémentaires.
Question 7
<ul style="list-style-type: none"> • Le groupe de recherche bibliographique discutera des guides de pratique sélectionnés. Cette discussion se trouve au chapitre 5.4. • Des sources supplémentaires (voir 1.3.2) seront également consultées. Les résultats des sources supplémentaires se trouvent au chapitre 16. • Un orateur expert apportera des commentaires et des informations supplémentaires.
Question 8
<ul style="list-style-type: none"> • Le groupe de recherche bibliographique discutera des guides de pratique sélectionnés. Cette discussion se trouve au chapitre 5.2, 5.3 et 5.7. • Des sources supplémentaires (voir 1.3.2) seront également consultées. Les résultats des sources supplémentaires se trouvent au chapitre 16. • Un orateur expert apportera des commentaires et des informations supplémentaires.
Question 9
<ul style="list-style-type: none"> • Le groupe de recherche bibliographique discutera des guides de pratique sélectionnés. Cette discussion se trouve au chapitre 5.5. • Le groupe de recherche bibliographique recherchera des RCT ou synthèses méthodiques/méta-analyses des RCT dans la littérature. Les résultats de ces recherches se trouvent au chapitre 13. • Un orateur expert apportera des commentaires et des informations supplémentaires.
Question 10
<ul style="list-style-type: none"> • Le groupe de recherche bibliographique discutera des guides de pratique sélectionnés. Cette discussion se trouve au chapitre 5.6. • Le groupe de recherche bibliographique recherchera des RCT ou synthèses méthodiques/méta-analyses des RCT dans la littérature. Les résultats de ces recherches se trouvent au chapitre 14. • Un orateur expert apportera des commentaires et des informations supplémentaires.
Question 11
<ul style="list-style-type: none"> • Le groupe de recherche bibliographique discutera des guides de pratique sélectionnés. Cette discussion se trouve au chapitre 5.7. • Un orateur expert apportera des commentaires et des informations supplémentaires.

2.3.1 Guides de pratique clinique

Les guides de pratique clinique (GPC) ont été sélectionnés et approuvés en concertation avec le comité organisateur, sur base de leur pertinence pour la situation belge et de certains critères de qualité :

- Date de publication : uniquement les GPC à partir de 2013 sont sélectionnés.
- Évaluation de la qualité : uniquement les GPC qui font état des niveaux de preuve et de recommandation (Levels of evidence/recommendation) sont sélectionnés.
- Synthèse méthodique : le GPC doit reposer sur une bonne recherche et revue systématique de la littérature.

Pour évaluer la rigueur d'élaboration des guides de pratique clinique, les GPC recevront un score pour le domaine "Rigueur d'élaboration" (Rigour of development), selon la Grille Agree II. De plus amples informations sont disponibles sur <http://www.agreetrust.org/>.¹

Ce tableau résume les éléments évalués dans ce domaine selon la Grille Agree II.¹

No.	Description of the item
7	Systematic methods were used to search for evidence
8	The criteria for selecting the evidence are clearly described
9	The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described
10	The methods for formulating the recommendations are clearly described
11	Health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the recommendations.
12	There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.
13	The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication
14	A procedure for updating the guideline is provided

Tableau : Éléments évalués par le domaine 'Rigueur d'élaboration' de la grille Agree II.

Les scores des domaines sont calculés en additionnant tous les scores des éléments individuels du domaine et en traduisant le résultat en pourcentage du score maximal pour ce domaine. Le score du domaine 'Rigueur d'élaboration' peut être employé pour évaluer le processus utilisé pour la collecte et la synthèse des preuves, les méthodes pour formuler les recommandations et les mettre à jour, tout en faisant preuve de prudence lors de l'interprétation, car l'attribution de ce score est également subjective et le score résultant est dès lors potentiellement contestable.

Dans la rubrique sur les GPC, les scores des domaines sont mentionnés tels qu'ils sont évalués par le groupe de recherche bibliographique, pour chaque guide de pratique clinique.

Le groupe de recherche bibliographique indiquera en outre si le GPC a été réalisé de concert avec d'autres groupes intéressés (autres professionnels de la santé, pharmaciens, personnel infirmier... ou représentants des patients) et si ces GPC s'adressent également à ces groupes.

Les similarités et les divergences entre les GPC seront signalées.

2.3.2 Types d'études

Nous examinerons des méta-analyses (MA), des synthèses méthodiques (SM), des RCT et des études observationnelles (de cohorte).

Les études doivent satisfaire à certains critères pour être incluses dans notre revue.

Méta-analyses et synthèses méthodiques

- La question de recherche correspond à celle de la présente revue de la littérature
- Recherche systématique dans plusieurs banques de données
- Résultats rapportés de manière systématique
- Inclusion d'études randomisées contrôlées (ou d'études observationnelles pour certaines questions de recherche)
- Les critères de jugement cliniquement pertinents (qui correspondent à nos critères sélectionnés) sont rapportés
- Uniquement des comparaisons directes (pas de méta-analyses en réseau)

Si une méta-analyse ne satisfait pas à tous les critères d'inclusion de notre revue de la littérature pour notre Conférence de consensus, (elle peut par exemple inclure certaines études d'une durée plus courte, ou des études avec des opioïdes qui ne sont pas disponibles sur le marché belge), cette méta-analyse peut être incluse dans notre revue si nous jugeons qu'elle est suffisamment pertinente. Auquel cas les divergences avec nos critères d'inclusion seront clairement discutés.

RCT

- La question de recherche correspond à celle de la présente revue de la littérature
- Mise en aveugle : les études ouvertes ne sont pas incluses
- Durée minimum du traitement : 3 mois (12 semaines). Des durées plus courtes sont acceptables pour la réduction progressive ou la rotation.
- Nombre minimum de participants : 40 par groupe (bras) d'étude. Pour des études comportant plusieurs groupes de traitement, nous considérons le nombre de participants dans les comparaisons pertinentes pour notre recherche.
- Essais de phase III (pas d'essais de phase II)
- Les analyses (en sous-groupes) post hoc sont exclues

Études observationnelles (de cohorte)

- Études de **cohorte** prospectives ou rétrospectives
- Minimum 1000 participants

Autres sources pour la sécurité, les contre-indications, sous-groupes spécifiques, précautions et monitoring

- Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP)
 - *Répertoire Commenté des Médicaments*
 - *Folia Pharmacotherapeutica*
- Martindale : The complete drug reference, 39th edition

Certaines publications seront exclues pour des raisons pratiques :

- Publications non disponibles dans des bibliothèques belges
- Publications en langues autres que le néerlandais, le français, l'allemand et l'anglais
- Études non publiées

2.3.3 Critères de recherche spécifiques

2.3.3.1 Populations

Les populations suivantes doivent être évaluées :

- Adultes avec des douleurs chroniques (somatiques, viscérales ou neuropathiques).

Sont exclus :

- Douleur aiguë (musculo-squelettique, post-opératoire...)
- Affections inflammatoires
- Céphalées, migraine
- Fibromyalgie
- Syndrome douloureux régional complexe
- Situations palliatives
- Enfants
- Femmes enceintes

Un intérêt particulier porte sur les sous-groupes suivants (bien qu'aucune recherche systématique d'analyses en sous-groupes ne sera effectuée, information à rapporter sur base des guides de pratique) :

- patients présentant des troubles hépatiques
- patients avec des néphropathies chroniques
- patients âgés
- adolescents
- patients avec un trouble lié à l'utilisation de substances (actuel ou antérieur)

2.3.3.2 Interventions

Les médicaments suivants, disponibles en Belgique, seront rapportés à partir de RCT (ou de synthèses méthodiques/méta-analyses de RCT) :

Opioides et associations d'opioïdes à étudier
Codéine + paracétamol
Codéine + paracétamol + caféine
Tramadol
Tramadol + paracétamol
Tilidine + naloxone
Buprénorphine
Fentanyl
Hydromorphone
Méthadone
Morphine
Oxycodone
Oxycodone + naloxone
Tapentadol

Tableau : Opioides disponibles en Belgique

Sont exclus de la revue de littérature

- Opioides ou associations d'opioïdes non disponibles sur le marché belge.
(Par exemple : oxycodone à libération prolongée entourant de la naltrexone séquestrée ; morphine à libération prolongée entourant de la naltrexone séquestrée...)
- Formulations galéniques non disponibles sur le marché belge.

(Par exemple : formulation de dissuasion d'abus d'oxycodone à libération prolongée (capsules d'oxycodone à libération prolongée DETERx®); patch de Fentanyl 1 day, film buccal de buprénorphine...

- Administration parentérale d'opioïdes.
- Opioïdes/associations d'opioïdes ayant comme seule indication autorisée le traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opioïdes (tels que la buprénorphine+naloxone, qui est parfois utilisée – hors-notice – en contexte spécialisé, dans le traitement de la douleur).

2.3.3.3 Comparaisons

Les situations cliniques suivantes seront étudiées (informations provenant de RCT ou de synthèses méthodiques/méta-analyses de RCT):

- Les patients avec des douleurs chroniques traités à l'aide de médicaments analgésiques (et de traitements non pharmacologiques), sans soulagement adéquat de la douleur :
 - ➔ Opioïdes versus optimisation du traitement non opioïde de la douleur
- Patients avec des douleurs chroniques recevant un traitement analgésique non opioïde optimal (idéalement un traitement bio-psycho-social de la douleur), avec persistance d'un soulagement inadéquat de la douleur :
 - ➔ Opioïdes versus placebo/non-opioïdes

Remarque : la plupart des essais ne correspondent pas à ces situations "idéales". Nous incluons dès lors des études où les patients ont un contrôle inadéquat avec leur traitement de la douleur actuel (non opioïde) et décrivons les composants de ce traitement actuel. Il appartient au jury de juger si cette population reflète adéquatement la pratique clinique (idéale).

- Patients avec une douleur chronique sous opioïdes :
 - ➔ Réduction progressive("tapering") versus pas de réduction progressive (= poursuite de l'opioïde actuel) (pour toute raison)
 - ➔ Rotation versus pas de rotation (pour toute raison)

2.3.3.4 Critères de jugement

Les critères de jugement suivants doivent être rapportés : (information provenant de RCT ou de synthèses méthodiques/méta-analyses de RCT):

Efficacité
<ul style="list-style-type: none">• Fonctionnement• Douleur• Qualité de vie
Pour la réduction progressive
<ul style="list-style-type: none">• Succès de la réduction progressive (nombre de patients avec une réduction progressive réussie)
Pour la rotation des opioïdes

- Succès de la rotation (nombre de patients avec une rotation réussie)

Sécurité

- Effets indésirables entraînant l'abandon du traitement
- Nausées, vomissements, constipation
- Sédation, troubles cognitifs
- Dépendance, abus
- Surdosage (fatal)

Critères de jugement de sécurité rares (information provenant également d'études observationnelles)

- Dysfonction sexuelle ou endocrinienne, hypogonadisme
- Immunosuppression

2.4 Stratégie de recherche

2.4.1 Principes de la recherche systématique

Les RCT, méta-analyses et synthèses méthodiques pertinentes ont été recherchées à l'aide d'une approche par paliers.

- Initialement, nous avons recherché les synthèses méthodiques de grande envergure de producteurs fiables d'informations EBM (NICE, AHRQ, the Cochrane Library, synthèses méthodiques pour les guides de pratique inclus) qui répondent à certaines ou à toutes nos questions de recherche. Une ou plusieurs synthèses méthodiques ont alors été sélectionnées comme document de base. Toutes les références de publications pertinentes ont été recherchées manuellement à partir de ces sources.
- Dans un deuxième temps, nous avons recherché de façon systématique dans la banque de données électronique Medline (PubMed) les études contrôlées et randomisées (RCT), les méta-analyses et les synthèses méthodiques (et parfois les études observationnelles), parues après la date de recherche dans nos synthèses méthodiques sélectionnées.

Les *Guides de pratique clinique* ont été recherchés au départ des liens vers les "evidence-based guidelines" disponibles sur le site Web de l'asbl Farmaka (www.farmaka.be) et sur le site Internet du CEBAM (www.cebam.be). Ces sites comportent des liens vers les guides de pratique nationaux et internationaux les plus consultés, ainsi que des liens vers les "moteurs de recherche de guides de pratique" comme la National Guideline Clearinghouse et G-I-N.

2.4.2 Documents de base

Les synthèses méthodiques suivantes ont été sélectionnées comme documents de base et points de départ pour retrouver les publications pertinentes pour notre revue de la littérature :

Documents de base pour la douleur chronique non cancéreuse

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-E666.

Dowell D, Haegerich T, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain - United States. *MMWR Recomm Rep* 2016;65: 1-49.

Documents de base pour la douleur neuropathique

Références provenant de la recherche systématique pour ce guide de pratique :

- 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).

Les Cochrane Review suivantes :

- Wiffen Philip J, Knaggs R, Derry S, et al. Paracetamol (acetaminophen) with or without codeine or dihydrocodeine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2016; (12).

- 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 [Internet]. 2017; (6)
- Wiffen Philip J, Derry S, Moore RA, Stannard C, Aldington D, Cole P, et al. **Buprenorphine** for neuropathic pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2015; (9).
- 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 [Internet]. 2016; (10).
- 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 [Internet]. 2016; (5).
- McNicol Ewan D, Ferguson McKenzie C, Schumann R. **Methadone** for neuropathic pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2017; (5).
- 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.
- Gaskell H, Derry S, Stannard C, et al. **Oxycodone** for neuropathic pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016.

Documents de base pour la douleur cancéreuse

Références provenant de la recherche systématique pour ces guides de pratique :

- Department of Health. Pharmacological management of cancer pain in adults: national clinical guideline no 9. 2015. (Ireland)
- Paice JA, Portenoy R, Lacchetti C, Campbell T, Chevile 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.

Les Cochrane Review suivantes :

- Wiffen Philip J, Wee B, Derry S, et al. Opioids for cancer pain - an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2017; (7)
- Wiffen Philip J, 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 [Internet]. 2014; (5)
- Wiffen Philip J, Derry S, Moore RA. Tramadol with or without paracetamol (acetaminophen) for cancer pain. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2017; (5).
- Straube C, Derry S, Jackson Kenneth C, et al. Codeine, alone and with paracetamol (acetaminophen), for cancer pain. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2014; (9).
- Bao Yan J, Hou W, Kong Xiang Y, et al. Hydromorphone for cancer pain. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2016; (10).
- Hadley G, Derry S, Moore RA, et al. Transdermal fentanyl for cancer pain. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2013; (10).
- Nicholson Alexander B, Watson Graeme R, Derry S, et al. Methadone for cancer pain. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2017; (2).
- Schmidt-Hansen M, Bennett Michael I, Arnold S, et al. Oxycodone for cancer-related pain. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2017; (8).
- Schmidt-Hansen M, Bromham N, Taubert M, et al. Buprenorphine for treating cancer pain. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2015; (3).
- Wiffen Philip J, Derry S, Naessens K, et al. Oral tapentadol for cancer pain. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2015; (9).

- Wiffen Philip J, Wee B, Moore RA. Oral morphine for cancer pain. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2016; (4).

Documents de base pour la réduction progressive

Références provenant de la recherche systématique pour ces guides de pratique :

- 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-E666.
- Dowell D, Haegerich T, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain - United States. MMWR Recomm Rep 2016;65: 1-49.

Documents de base pour la rotation des opioïdes

Références provenant de la recherche systématique pour ces guides de pratique :

- 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-E666.
- Dowell D, Haegerich T, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain - United States. MMWR Recomm Rep 2016;65: 1-49.

Les Cochrane Review suivantes :

- Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013 (retracted)

Document de base pour les études observationnelles

- Dowell D, Haegerich T, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain - United States. MMWR Recomm Rep 2016;65: 1-49.

Pour toutes ces questions de recherche, une chaîne de recherche a été développée pour chercher dans Medline via Pubmed depuis la date de recherche du document de base sélectionné jusqu'au 1er janvier 2018. Si aucun document de base n'a pu être retrouvé (par exemple pour la tilidine), une recherche sans date initiale a été effectuée dans Medline.

2.4.3 Détails de la stratégie de recherche

Tous les détails des stratégies de recherche se trouvent décrits dans l'Appendice du document complet (en anglais).

2.5 Procédure de sélection

Deux chercheurs ont sélectionné les références pertinentes, indépendamment l'un de l'autre. Les différences d'opinion ont été résolues par consensus après discussion. Une première sélection des références a été effectuée sur base du titre et de l'abstract (résumé). Lorsque le titre et le résumé ne suffisaient pas pour prendre une décision, l'article a été lu dans sa totalité pour décider de son inclusion ou de son exclusion.

Le chapitre 1.1.2 mentionne les critères d'inclusion et d'exclusion des différents types d'études, notamment les populations, interventions, critères de jugement et critères d'étude pertinents. La

liste des articles exclus après lecture du texte intégral se trouve dans l'Appendice 2 du document complet.

2.6 Évaluation de la qualité des preuves disponibles

Nous avons fait appel au système GRADE pour évaluer la qualité des preuves disponibles. Dans d'autres systèmes utilisant des "niveaux de preuve", une méta-analyse est souvent considérée comme le niveau de preuve le plus élevé. Par contre, le système GRADE n'évalue que la qualité des études originales. En effet, la sommation ou non des résultats dans une méta-analyse ne change rien à la qualité des preuves.

Le système GRADE est centré sur les critères de jugement. Ce qui signifie que la qualité des preuves est évaluée pour chaque critère de jugement, dans chaque étude.

Le système GRADE évalue les éléments suivants :

Study design	+ 4	RCT	
	+ 2	Observational	
	+ 1	Expert opinion	
Study quality	- 1	Serious limitation to study quality	
	- 2	Very serious limitation to study quality	
Consistency	- 1	Important inconsistency	
Directness	- 1	Some uncertainty about directness	
	- 2	Major uncertainty about directness	
Imprecision	- 1	Imprecise or sparse data	
Publication bias	- 1	High probability of publication bias	
For observational studies	Evidence of association	+ 1	Strong evidence of association (RR of >2 or <0.5)
		+ 2	Very strong evidence of association (RR of >5 or <0.2)
	Dose response gradient	+ 1	Evidence of a dose response gradient (+1)
	Confounders	+ 1	All plausible confounders would have reduced the effect
SUM	4	HIGH quality of evidence	
	3	MODERATE quality of evidence	
	2	LOW quality of evidence	
	1	VERY LOW quality of evidence	

Tableau : Éléments évalués par le système GRADE.

Le critère "biais de publication" n'a pas été évalué dans cette revue de la littérature.

Nous avons respecté la méthode de travail suivante lors de l'évaluation des différents critères :

Concept de l'étude (Study design)

Des RCT et des études observationnelles sont incluses dans cette revue de la littérature. Au départ, les RCT reçoivent un score de qualité de preuve ELEVE (4 points), les études observationnelles un score de qualité de preuve FAIBLE (2 points). Des points peuvent être soustraits pour des éléments dont on juge qu'ils comportent un risque élevé de biais.

Qualité de l'étude (Study quality)

Nous avons tenu compte des critères suivants pour évaluer la qualité méthodologique des RCT :

- **Randomisation** : Si la méthode utilisée pour générer la séquence de randomisation était décrite, était-elle adéquate (table de nombres aléatoires, créée par ordinateur, pile ou face...) ou inadéquate (alternance, date de naissance, matricule hospitalier...) ?
- **Secret de l'attribution** : Si la méthode d'attribution était décrite, était-elle dissimulée de manière adéquate (répartition centrale...) ou inadéquate (programme ouvert, enveloppes non scellées...) ?
- **Mise en aveugle** : Qui a été mis en aveugle (en insu) ? Participants/personnel/évaluateurs. Si la méthode de mise en aveugle était décrite, était-elle adéquate (placebo identique, placebo actif...) ou inadéquate (comparaison entre comprimé et injection sans double placebo...) ?
- **Données manquantes pour les critères de jugement** : Suivi, description des exclusions et des abandons (drop outs), ITT
- **Notification sélective des critères de jugement**

La qualité des études incluses était évaluée lorsqu'une méta-analyse ou une synthèse méthodique est utilisée. L'évaluation GRADE ne tient pas compte de la qualité de la méta-analyse ou de la synthèse méthodique, mais uniquement de la qualité des RCT incluses dans la méta-analyse ou la synthèse méthodique.

Application dans GRADE :

Des points étaient retirés si l'un des critères ci-dessus était considéré comme induisant un risque de biais élevé pour un critère de jugement donné.

Par exemple :

- La non-mise en aveugle des participants ne diminue pas la validité des résultats lors de la prise en compte du critère de jugement "mortalité", mais réduira la validité lors de la prise en compte d'un critère de jugement subjectif comme la douleur. Un point sera donc retiré pour le critère de jugement "douleur".
- Un taux de suivi faible en cas d'absence d'analyse en ITT augmentera le risque de biais. Le cas échéant, un point sera soustrait.

Concordance (Consistency)

Une bonne "concordance" signifie que plusieurs études obtiennent un résultat comparable ou concordant. La concordance ne peut être évaluée si une seule étude est disponible. Ce fait sera mentionné dans le rapport de synthèse comme "NA" (non applicable).

La concordance est appréciée par le groupe de recherche bibliographique et le comité de lecture sur base de l'ensemble des études disponibles. Pour ce faire, les critères suivants sont pris en compte :

- La signification statistique
- La direction de l'effet si la signification statistique n'est pas atteinte. Par exemple, si un effet statistiquement significatif est atteint dans 3 études et ne l'est pas dans 2 autres, mais avec un résultat non significatif dans le même sens que les autres résultats, ces résultats sont considérés comme concordants.
- La pertinence clinique : si 3 études montrent un résultat non significatif, alors qu'une quatrième étude montre un résultat statistiquement significatif mais sans pertinence clinique, ces résultats sont considérés comme concordants.
- Pour des méta-analyses : hétérogénéité statistique.

Caractère direct (Directness)

Le caractère direct reflète la possibilité de généraliser les données d'une étude vers la population réellement concernée (validité externe). Des points peuvent être soustraits si la population d'étude, l'intervention en question et le groupe témoin ou les critères de jugement étudiés ne sont pas pertinents. Un point est également retiré en cas de comparaisons indirectes.

Imprécision (Imprecision)

Un point peut être retiré pour imprécision si l'intervalle de confiance à 95% englobe le point de dommages évaluables ET le point de bénéfices évaluables (par exemple RR avec un IC à 95% de $\leq 0,5$ à $\geq 1,5$).

Considérations supplémentaires pour les études observationnelles

Pour les études observationnelles, si aucun point n'est déduit pour un risque de biais dans une des catégories ci-dessus, un point peut être ajouté s'il y a une large ampleur de l'effet (donc un rapport de cotes élevé), s'il existe des preuves d'un gradient dose-effet ou (très rarement) si une évaluation de tous les facteurs de confusion plausibles ou autres risques de biais augmentent notre confiance dans l'effet estimé.

Application de GRADE lorsqu'il existe plusieurs études pour un seul critère de jugement :

Des points sont uniquement retirés si les problèmes méthodologiques ont un impact important sur le résultat. Aucun point n'est déduit si une petite étude de mauvaise qualité confirme les résultats de deux grandes études de bonne qualité.

De plus amples informations sont disponibles sur le site web du groupe de travail GRADE :

<http://www.gradeworkinggroup.org>.

2.7 Résumé des résultats des études

Le rapport complet comprend, par question de recherche :

- Un résumé (exhaustif) des guides de pratique sélectionnés
- Les tableaux des preuves (en anglais) des synthèses méthodiques ou des RCT sur lesquels reposent les réponses aux questions de recherche
- Un bref résumé des résultats sous forme de tableau synoptique et de texte, avec une évaluation de la qualité des preuves retrouvées selon une version adaptée du système GRADE (en anglais).

Le rapport de synthèse comprend :

- Un (bref) résumé des guides de pratique sélectionnés
- Un bref résumé des résultats sous forme de tableau synoptique et de texte, avec une évaluation de la qualité des preuves retrouvées selon une version adaptée du système GRADE.

Les conclusions ont été débattues et adaptées dans des discussions entre les auteurs de la recherche de littérature et le comité de lecture du groupe de recherche bibliographique.

3 Réflexions critiques du comité de lecture et du groupe de recherche bibliographique

3.1 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.

3.2 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.

3.3 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 RCT 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". Par-dessus le marché, il est difficile de définir ce que signifie un traitement "optimisé".

Les critères d'inclusion pour notre revue de littérature en vue de la Conférence de consensus ont été "assouplis" pour inclure des RCT 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.

3.3.1 Opioïdes versus optimisation du traitement par non-opioïdes

Nous avons 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-opioides, le troisième palier pouvait faire appel au tramadol. Néanmoins, cet essai est une source d'information importante au sujet de la place possible des opioides 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.

3.3.2 Opioides versus placebo

Nous avons 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 opioides 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 (washout), 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 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.

3.4 Durée de l'étude

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

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 restent une durée relativement courte pour évaluer un traitement à long terme, mais nous sommes contraints de fixer une limite quelque part. Nous avons 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 opioides {Dowell, 2016 #114} 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.

3.5 Population

3.5.1 Types de douleurs chroniques

Nous avons recherché des informations sur tous les types de douleur chronique (à l'exception de certaines populations exclues, voir 'méthodologie'). La plupart des études correspondant à nos critères d'inclusion portaient sur des patients avec des douleurs **musculo-squelettiques** (ostéoarthrite du genou et de la hanche ou douleurs lombaires).

Il y avait moins d'études sur les douleurs **neuropathiques** correspondant à nos critères d'inclusion. Pour les douleurs **cancéreuses**, aucun essai ne répondait à nos 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 à nos critères d'inclusion pour la taille de l'échantillon et pour la durée.

3.5.2 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 RCT, 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 RCT. 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 notre section sur les guides de pratique, nous mentionnons 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).

3.6 Interventions

Nous n'avons pas trouvé d'études correspondant à nos critères d'inclusion pour la codéine, la tilidine, la morphine et la méthadone.

Pour la douleur neuropathique, nous avons pu inclure des études avec la buprénorphine, l'oxycodone et le tapentadol.

3.7 Critères de jugement

3.7.1 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 (1). 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.

3.7.2 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".

3.7.3 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'évènements 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 évènements indésirables sévères** est insuffisante dans les RCT. Les études observationnelles donnent quelques informations au sujet de ces critères de jugement plus rares, mais celles-ci ne faisaient pas partie de notre mission de recherche de littérature.

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

Nous avons 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. Nous avons pu inclure une étude de cohorte de taille adéquate au sujet de ce critère de jugement.

Nous avons 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 éparses, généralement au sujet de l'emploi péri-opératoire des opioïdes. Nous

avons pu inclure une étude de cohorte pour ce critère de jugement, qui étudiait la récurrence du cancer du sein.

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

3.8 Arrêt au cours de l'étude

Les RCT 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.

3.9 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...

3.10 Explications de quelques problèmes méthodologiques

3.10.1 Méta-analyses

Nous avons 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 RCT 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 RCT 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.

3.10.2 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 (1). 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.

3.10.3 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 (2), 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 (3).

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 (4). La comparaison entre opioïde et placebo peut également être faussée en raison d'effets carry-over possibles ou de symptômes de sevrage (3). 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 (3) (5) (6).

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.

3.10.4 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'(im)précision de l'estimation et de la fourchette dans laquelle l'effet réel se situe probablement (7). 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 ce document.

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 de nos études incluses 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'autres 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.

4 Informations générales sur les guides de pratique sélectionnés

4.1 Guides de pratique sélectionnés

Ce tableau donne la liste des guides de pratique sélectionnés et de leurs abréviations utilisées dans ce rapport.

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. (8)
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. (9) Henrard G, Cordyn S, Chaspierre A, et al. Prise en charge de la douleur chronique en première ligne de soins. EBM Practice Net groupe de travail réalisation de recommandations de première ligne 2017. (10)
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. (11)
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 . (12)
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). (13)
ASCO 2016	Guideline on Chronic Pain Management in Adult Cancer Survivors. (14)
DOH_Ireland 2015	Pharmacological management of cancer pain in adults: national clinical guideline no 9. (15)
KCE 2013	Supportive treatment for cancer – Part 3: treatment of cancer pain: most common practices. (16)

Tableau : Guides de pratique sélectionnés et leurs abréviations utilisées dans le présent rapport.

4.2 Niveaux de recommandation

Les niveaux de recommandation et de preuve tels que définis dans chaque guide de pratique se retrouvent dans le chapitre 4.2 du document complet de la Conférence de consensus (en anglais).

4.3 Le score Agree II

Les informations sur le score Agree II se trouvent dans le chapitre “Méthodologie”.

Une synthèse de l'évaluation des items individuels du score de domaine par le groupe de recherche bibliographique pour chaque guide de pratique se retrouve au Tableau. Le score total pour le domaine est également repris dans ce tableau.

Rigour of development item	7	8	9	10	11	12	13	14	Total	Domain score
NPC_Canada 2017	7	6	6	6	6	6	5	5	47	84%
WOREL 2017	4	2	3	3	5	5	5	5	32	57%
CDC 2016	7	7	6	5	6	6	5	4	46	82%
NHG 2018	7	4	5	5	6	7	6	3	43	77%
NICE 2017	7	6	6	6	6	6	6	7	50	89%
ASCO 2016	7	6	6	5	6	6	5	7	48	86%
DOH_Ireland 2015	5	4	6	6	6	6	7	7	47	84%
KCE 2013	7	7	7	5	6	7	7	5	51	91%

Tableau : Score AGREE des guides de pratique sélectionnés pour l'item “Rigueur d'élaboration” ; voir Méthodologie pour une description des items.

4.4 Populations incluses – interventions – principaux critères de jugement

Les populations, interventions et les principaux critères de jugement sont décrits dans le chapitre 4.4 du document complet de la Conférence de consensus (en anglais).

4.5 Membres du groupe d'élaboration – public cible

Les membres du groupe d'élaboration ayant réalisé les guides de pratique, ainsi que le public cible à qui les guides de pratique s'adressent se retrouvent dans le chapitre 4.5 du document complet de la Conférence de consensus (en anglais).

5 Information/Recommandations des guides de pratique

5.1 L'approche bio-psycho-sociale de la douleur

5.1.1 Résumé

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.

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

5.2.1 Résumé

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".

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.

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.

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".

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).

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".

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 ATC, ISRS, 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")

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" et "Opioïdes et trouble lié à l'utilisation de substances".

5.3 Formulations d'opioïdes et voie d'administration

5.3.1 Résumé

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)

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").

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.

5.4 Opioïdes chez les adolescents, les patients plus âgés et les patients avec une insuffisance rénale ou hépatique

5.4.1 Résumé

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") 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/min/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/min/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).

5.5 Rotation des opioïdes

5.5.1 Résumé

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).

5.6 Réduction progressive/Déprescription

Dans quelles situations et indications, la déprescription des opioïdes est-elle recommandée ?
Quelles sont les méthodes de déprescription disponibles ?

5.6.1 Résumé

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.

5.7 Opioïdes et trouble lié à l'utilisation de substances

5.7.1 Résumé

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).

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 (p.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 toxicomanes¹. Une exception est faite pour les médecins qui ne traitent pas plus de 2 patients simultanément à l'aide d'un traitement de substitution.

¹ Centres/réseaux professionnels d'aide aux toxicomanes”.

[https://www.ordomedic.be/fr/avis/conseil/traitement-la-méthadone-et-autres-médications-de-substitution-administré-par-des-médecins-généralistes](https://www.ordomedic.be/fr/avis/conseil/traitement-la-methadone-et-autres-medications-de-substitution-administré-par-des-médecins-généralistes)

6 Résumé et conclusions de la revue de littérature. Douleurs chroniques (non cancéreuses), en général

6.1 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 (17, 18) et Dowell 2016 (11) ont recherché des RCT 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 (19) a recherché des RCT 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

6.2 Opioïdes à haute dose pour les douleurs chroniques non cancéreuses

Els 2017 (20) 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

7 Résumé et conclusions de la revue de littérature. Opiïdes versus optimalisation du traitement non opioïde pour les douleurs chroniques (non cancéreuses)

7.1 Opiïdes versus optimalisation de non-opiïdes pour les douleurs chroniques non cancéreuses

Une synthèse méthodique avec méta-analyse par Busse 2017 (8) a recherché toutes les RCT comparant l'instauration des opioïdes à l'optimalisation d'une médication non opioïde (AINS) dans les douleurs chroniques non cancéreuses. 13 RCT ont été retrouvées, dont seulement une correspondait aux critères d'inclusion de la revue de littérature pour notre Conférence de consensus (les autres RCT 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 à nos critères a comparé le tramadol ER au célécoxib et au placebo (21), mais ne mentionnait pas de test statistique pour la comparaison du tramadol versus le célécoxib.

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

7.2 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 (22)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Pain intensity (4-item BPI severity scale) (range, 0-10 higher = worse) (main SO)	240 (1 study) 12 months	mean BPI severity opioid 4.0 (SD 2.0) non-opioid 3.5 (SD 1.9) difference 0.5 (95% CI, 0.0 to 1.0) ² overall p*=0.03 ³ SS better with non-opioid	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 open label Consistency: NA Directness: OK Imprecision: ok
Pain intensity response (≥30% improvement in BPI severity scale) (SO)	240 (1 study) 12 months	opioid 41.0% non-opioid 53.9% risk difference -12.8% (95% CI, -25.6 to 0.0) ⁴ p= 0.05	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 open label Consistency: NA Directness: OK Imprecision: ok
Global pain response >= moderately better (SO)	240 (1 study) 12 months	opioid 44.4% non-opioid 44.4% risk difference 0.0 (-12.8, 13.0) p=0.99 NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 open label Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK
Pain-related function (7-item BPI interference scale) (range 0-10, higher = worse) (PO)	240 (1 study) 12 months	mean BPI interference opioid 3.4 (SD 2.5) non-opioid 3.3 (SD 2.6) Difference 0.1 (95%CI, -0.5 to 0.7) ⁵ overall p*=0.58 ⁶ NS Note: RMDQ pain-related physical function: NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 open label Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok

² A 1-point improvement was considered clinically important.

³ P values are from mixed models for repeated measures comparing between-group difference during the 12-mo trial, controlling for baseline and including all available time points.

⁴ 30% reduction from baseline as MCID was considered moderate improvement.

⁵ A 1-point improvement was considered clinically important.

⁶ P values are from mixed models for repeated measures comparing between-group difference during the 12-mo trial, controlling for baseline and including all available time points.

Functional response (>= 30% improvement from baseline)	240 (1 study) 12 months	opioid 59.0% non-opioid 60.7% risk difference -1.7% (95%CI -14.4 to 11.0) ⁷ p=0.79	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 open label Consistency: NA Directness: ok Imprecision: OK
12-item Health Survey (VR-12) quality-of-life measure (range, 0-100; (higher = better)	240 (1 study) 12 months	physical health at 12 months ⁸ opioid 32.7 (SD 10.1) non-opioid 33.9 (SD 9.9) mean difference at 12 m -1.3 (-3.8 to 1.3) overall p value 0.23 ⁹ NS mental health at 12 months ¹⁰ opioid 51.2 (11.6) non-opioid 50.4 (12.6) mean difference at 12 m 0.7 (-2.4 to 3.8) overall p = 0.40 ¹¹ NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 open label Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Medication-related symptoms (patient-reported checklist; range 0-19; higher = worse)	240 (1 study) 12 months	at 12 months opioid 1.8 (SD 2.6) non-opioid 0.9 (SD 1.8) difference at 12 months 0.9 [95% CI, 0.3 to 1.5] overall: P = 0.03 ¹² SS more adverse events with opioid	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 open label Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Discontinuation due to adverse events	240 (1 study) 12 months	Opioid 7.5% non-opioid 0% NT	NA
Potential misuse measures	240 (1 study) 12 months	NS differences for - urine drug test/unexplained prescription drug - clinician-assessed behavior - patient-reported substance use	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 open label Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 insufficient power

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

⁷ 30% reduction from baseline as MCID was considered moderate improvement.

⁸ Baseline score physical health +/- 27

⁹ P values are from mixed models for repeated measures comparing between-group difference during the 12-month trial, controlling for baseline and including all available time points.

¹⁰ Baseline score mental health +/- 47.5

¹¹ P values are from mixed models for repeated measures comparing between-group difference during the 12-month trial, controlling for baseline and including all available time points.

¹² P value for treatment by time interaction

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 VA (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 prenait 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'ostéoarthrite 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 : Qualité de preuve ÉLEVÉE, MODERÉE, FAIBLE, TRÈS FAIBLE

Chez des patients avec des douleurs lombaires chroniques ou des douleurs liées à l'ostéoarthrite 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 : Qualité de preuve MODERÉE

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 : Qualité de preuve MODERÉE

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 : NA

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 : Qualité de preuve FAIBLE

8 Résumé et conclusions de la revue de littérature. Opiïdes versus placebo pour les douleurs chroniques (non cancéreuses)

8.1 Opiïdes versus placebo pour les douleurs chroniques non cancéreuses chez des patients sous traitement optimisé non opioïde mais avec des douleurs persistantes

Opioids vs placebo for chronic non-cancer pain			
Bibliography: Busse 2017(8)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Pain 10 cm VAS Scale: 0-10 (Lower better)	13876 (27 studies) 3-6 months	Mean difference: -0.64 (95%CI -0.76 to -0.53) SS in favour of opioids	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 high drop out Consistency: unclear Directness: -1 variable previous treatment Imprecision: ok
Pain (difference in patients who achieve the MID¹³ or greater)	13876 (27 studies) 3-6 months	RR 1.25 (95%CI 1.21 - 1.29) absolute effect estimate no opioids 488 per 1000 opioids 560 per 1000 Difference: 112 more per 1000 (95%CI 94 more - 130 more) SS in favour of opioids	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 high drop out Consistency: unclear Directness: -1 variable previous treatment Imprecision: ok
Physical function SF-36 physical component summary 0-100 (High better)	12058 (33 studies) 1-6 months	Mean difference: +2.16 (95%CI 1.56 - 2.76) SS in favour of opioids	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 high drop out Consistency: unclear Directness: -1 variable previous treatment, study duration Imprecision: ok
Physical function (difference in patients who achieve the MID¹⁴ or greater) 1-6 months	12058 (33 studies) 1-6 months	RR 1.24 (95%CI 1.17 - 1.30) absolute effect estimate no opioids 424 per 1000 opioids 526 per 1000 Difference: 102 more per 1000 (95%CI 72 more - 127 more) SS in favour of opioids	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 high drop out Consistency: unclear Directness: -1 variable previous treatment, study duration Imprecision: ok
Gastrointestinal side effects	14449 (36 studies)	RR 3.08 (95%CI 2.53 - 3.75)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 high drop out

¹³ MID=minimally important difference. This author defined the minimally important difference on the 10 cm VAS scale as a reduction of 1 cm

¹⁴ This author defined the minimally important difference on a 100-point short form-36 (SF-36) physical component summary score as an increase of 5-points

	4-26 weeks	absolute effect estimate no opioids 28 per 1000 opioids 86 per 1000 Difference: 58 more per 1000 (95%CI 43 more - 77 more) SS in favour of placebo	Consistency: unclear Directness: -1 variable previous treatment, study duration Imprecision: ok
--	------------	--	--

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse de Busse 2017 a trouvé et inclus 36 RCT sur la douleur chronique non cancéreuse. Tout type de douleur pouvait être inclus. La plupart des RCT incluait des patients avec une ostéo-arthrite ou des douleurs lombaires, certaines incluait des patients avec une douleur neuropathique. Quelques-unes incluait des syndromes douloureux particuliers comme la fibromyalgie ou la douleur due à la maladie de Parkinson. La plupart des RCT évaluait 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 RCT 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, par rapport au placebo.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

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 : Qualité de preuve FAIBLE

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

Chez des patients avec un contrôle inadéquat de la douleur avec leur traitement analgésique actuel (optimalisé ?), 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 : Qualité de preuve FAIBLE

Chez des patients avec un contrôle inadéquat de la douleur avec leur traitement analgésique actuel (optimalisé ?), 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 : Qualité de preuve FAIBLE

36 RCT 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 (optimalisé ?), l'instauration des opioïdes entraînera un risque accru **d'effets indésirables gastro-intestinaux** par rapport au placebo.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

8.2 Opioides versus placebo pour les douleurs chroniques non cancéreuses : effets indésirables

Opioids versus placebo for chronic non-cancer pain			
Bibliography: Cochrane Els 2017 (23)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Withdrawal due to adverse events	11511 (studies from 10 reviews) 4 to 52 weeks?	Crude absolute event rate opioid 25.1% (24.1 to 26.1) placebo 7.1% (6.3 to 7.9) RR 3.40 (95%CI 3.02 to 3.82) SS More withdrawal with opioids	Assessed by Els 2017, based on only 4 reviews ⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: serious risk Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Constipation	4255 (studies from 4 reviews) 4 to 36 weeks??	Crude absolute event rate opioids 11.3% (10.1 to 12.6) placebo 5.4% (4.3 to 6.5) RR 2.23 (95%CI 1.39 – 3.59) SS More constipation with opioids	assessed by Els 2017 ⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: serious risk Consistency: ok Directness: serious risk Imprecision: ok
Nausea	4346 (studies from 3 reviews) 4 to 36 weeks?	Crude absolute event rate opioids 20.9% (20.9 to 20.9) placebo 8.4% (8.4 to 8.4) RR 2.46 (95%CI 2.08-2.92) SS More nausea with opioids	assessed by Els 2017 ⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: serious risk Consistency: ok Directness: serious risk Imprecision: ok
Vomiting	3368 (studies from 2 reviews) 4 to 16 weeks?	Crude absolute event rate opioids 8.9% (8.9 to 8.9) placebo 2.1% (2.1 to 2.1) RR 4.29 (95%CI 2.90 – 6.34) SS More vomiting with opioids	assessed by Els 2017 ⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: serious risk Consistency: ok Directness: very serious Imprecision: ok
Drowsiness	3856 (studies from 3 reviews) 4 to 36 weeks?	Crude absolute event rate opioids 10.3% (9 to 11.5) placebo 3.7% (2.8 to 4.6) RR 2.89 (95%CI 2.19 to 3.83) SS more drowsiness with opioids	assessed by Els 2017 ⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: serious risk Consistency: ok Directness: serious risk Imprecision: ok
Cognitive function Addiction Endocrine dysfunction		No data	insufficient evidence

Cet aperçu de Cochrane Review par Els 2017 (23) 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 notre interprétation des résultats.

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

Els 2017 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, nous avons 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. **Nous ne pouvons 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 évalué par Els 2017 (23) : Qualité de preuve MODÉRÉE

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 évalué par Els 2017 (23) : Qualité de preuve MODÉRÉE

Dans les douleurs chroniques non cancéreuses, il existe un risque accru de vomissements avec les opioïdes par rapport au placebo.

GRADE évalué par Els 2017 (23) : Qualité de preuve FAIBLE

Dans les douleurs chroniques non cancéreuses, le risque de somnolence est plus élevé avec les opioïdes par rapport au placebo.

GRADE évalué par Els 2017 (23) : Qualité de preuve MODEREE

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

8.3 Opioides versus placebo pour les douleurs chroniques non cancéreuses : qualité de vie

Opioids versus placebo for chronic non-cancer pain			
Bibliography: Thornton 2017 (24)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
SF-36 Physical component summary	4040 (5 studies, 8 comparisons) 12-15 weeks	Hedge's g Effect size ¹⁵ 0.18 (95%CI 0.08 to 0.28) SS in favor of opioids NNT = 10 (for 1 patient to have a larger improvement than the placebo group(25))	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: high risk of bias due large drop out and handling of missing values Consistency: ok Directness: -2 high risk of bias due to only 3 opioids included, various previous treatment, washout of previous analgesics Imprecision: ok
SF-36 Mental component summary	4040 (5 studies, 8 comparisons) 12-15 weeks	Hedge's g Effect Size ¹ -0.05 (9%CI -0.18 to 0.08) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: high risk of bias due large drop out and handling of missing values Consistency: ok Directness:-2 high risk of bias due to only 3 opioids included, various previous treatment, washout of previous analgesics Imprecision: ok

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 RCT qui rapportaient **les scores résumés du composant physique et du composant mental** du questionnaire 36-SF

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.

Notre interprétation 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

¹⁵ Hedge's g effect size is calculated by dividing the difference in means by the pooled and weighted standard deviation. According to the authors, the magnitude of effect sizes were interpreted as very small (0.01), small (0.2), medium (0.5), large (0.8), very large (1.2), and huge (2.0)

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 : qualité de preuve TRES 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 : qualité de preuve TRES FAIBLE

9 Résumé et conclusions de la revue de littérature. Opiïdes versus placebo pour des douleurs musculo-squelettiques spécifiques

9.1 Opiïdes 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 (26)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Pain intensity Various pain scales example in VAS scale (range 0-10)	8275 (22 studies) median 4 weeks 2w – 30 w	SMD -0.28 (-0.35 to -0.20) Assumed risk placebo -1.8 cm change on 10 cm VAS corresponding risk (opioids) -2.5 cm change on 10 cm VAS estimated difference ¹⁶ : -0.7 cm (-0.9 to -0.5) NNT 10 (95% CI 8 to 14) for treatment response (50% improvement)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality:-1 large drop outs Consistency: ok Directness:-2 short study duration, tramadol excluded, various previous treatments Imprecision: ok
	(10 studies) 8w – 30 w	Result for trials > 1 month SMD -0.15 (-0.22 to -0.08) SS	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality:-1 large drop outs Consistency: ok Directness: -1 tramadol excluded, various previous treatments Imprecision: ok
Function Various validated function scales example in WOMAC scale (range 0-10)	3553 (12 studies) median 5 weeks 2w – 15 w	SMD -0.26 (-0.35 to -0.17) Assumed risk placebo -1.2 units on WOMAC Corresponding risk opioids -1.8 units on WOMAC estimated difference: -0.6 (-0.8 to -0.4) ¹⁷ NNT 12 (95% CI 10 to 18) for treatment response (50% improvement)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality:-1 large drop outs, selective reporting Consistency: ok Directness:-2 short study duration, tramadol excluded, various previous treatments Imprecision: ok
	(6 studies) 8w – 15w	Result for trials > 1 month SMD -0.25 (-0.41 to - 0.09)	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality:-1 large drop outs, selective reporting Consistency: ok Directness: -1 tramadol excluded,

¹⁶ The Cochrane authors defined the clinically meaningful difference for pain as an SMD of 0.37, which corresponds to 0.9 cm on a 10 cm VAS scale.

¹⁷ The authors do not define a clinically meaningful difference for function

			various previous treatments Imprecision: ok
Number of participants who withdrew because of adverse events	7712 (19 studies) median 6 weeks	RR 3.76 (2.93 to 4.82) Assumed risk placebo 17 per 1000 participant-years Corresponding risk opioids 64 per 1000 participant-years (50 to 82) NNH 21 (95% CI 15 to 30)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 large drop outs Consistency: ok Directness: -1 short duration Imprecision: ok

Cette synthèse méthodique Cochrane avec méta-analyse a inclus toutes les RCT 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 (27)).

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.

Notre confiance 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 : 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 : 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 : Qualité de preuve FAIBLE

9.2 Opiïdes versus placebo pour la lombalgie chronique

Nous avons retrouvé plusieurs synthèses méthodiques et méta-analyses au sujet des opioïdes dans la lombalgie chronique (6, 28-30). Les détails sont repris dans les appendices du document complet de la Conférence de consensus (en anglais).

9.2.1 Opiïdes versus placebo pour la lombalgie chronique

Opioids versus placebo for chronic low back pain			
Bibliography: Abdel Shaheed 2016 (6)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Pain outcome (0 to 100 scale) (lower is better)	2605 (6 studies) 12 weeks	MD -8.1 (-10.2 to -6.0) SS in favour of opioids	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 high drop out, enrichment and non-enrichment Consistency: ok Directness: -1 various previous treatments Imprecision: ok
Disability (0 to 100 scale?)	322 (1 studies) 91 d	MD -3.7 [-11.8, 4.4] NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -2 high drop out, reporting bias (only 1 trial for this outcome) Consistency: NA Directness: -1 only tramadol Imprecision: ok

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).

Nous rapportons 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.

Notre interprétation 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 : Qualité de preuve FAIBLE

L'emploi d'opioïdes n'entraîne pas de modification statistiquement significative de l'invalidité chez des patients avec une lombalgie chronique.

GRADE : qualité de preuve TRÈS FAIBLE.

9.2.2 Opioïdes forts versus placebo pour la lombalgie chronique

Strong opioids versus placebo for chronic low back pain			
Bibliography: Chaparro 2013 (28)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Pain outcome various scales (lower is better)	1886 (6 studies) 4w to 15 w	Std MD -0.43 [-0.52, -0.33] SS in favour of strong opioids	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: attrition bias Consistency:ok Directness: various previous treatments Imprecision:ok
Disability various scales (lower is better)	1375 (4 studies) 4w-15w	Std MD -0.26 [-0.37, -0.15] SS in favour of strong opioids	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 attrition bias Consistency: Directness: -1 various previous treatments Imprecision: ok
Nausea	2346 (6 studies) 9w-15w	RD 12% (5% to 19%) illustrative comparative risks placebo 102 per 1000 opioids 223 per 1000 (151 to 291)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 attrition bias, some performance bias, unclear rando in 1 trials Consistency: ok Directness: various previous treatments Imprecision: ok
Constipation	2346 (6 studies) 9w-15w	RD 11% (4% to 19%) illustrative comparative risks placebo 36 per 1000 opioids 148 per 1000 (76 to 226)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: attrition bias, some performance bias, unclear rando in 1 trial Consistency: heterogeneity Directness: various previous treatments Imprecision: ok
Somnolence	2346 (6 studies) 9w-15w	RD 6% (2% to 10%) illustrative comparative risks placebo 25 per 1000 opioids 86 per 1000 (45 to 125)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 attrition bias, some performance bias, unclear rando in 1 trials Consistency: ok Directness: various previous treatments Imprecision:ok

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 RCT 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.

Notre interprétation 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 médicaments 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 : Qualité de preuve FAIBLE

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

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

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

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

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

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

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

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

10 Résumé et conclusions de la revue de littérature. Opioides individuels versus placebo pour les douleurs chroniques musculo-squelettiques

10.1 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 Cepada 2006(27), Gana 2006 (31), DeLemos 2011 (21), Burch 2007 (32)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Pain intensity	553 (2 studies) (27) 84-91 d	tramadol +/- paracetamol 0-100 scale (long study durations) MD -9.06 (95%CI -13.68, -4.44) SS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality:-2 for study quality and drop outs Consistency: unclear Directness: -1 variable previous analgesics, tramadol and tramadol/pctm Imprecision: difficult to assess
	2031 (2 studies) (31), (21) 12w	tramadol WOMAC pain subscale SS across 5 treatment arms (different doses) vs placebo in 2 trials ¹⁸ SS for individual dose vs placebo in 1 of 2 trials	
	646 (1 study) (32) 12 w	tramadol PI-NRS (0-10) MD -0.70 (95%CI -1.02 to -0.38) SS	
Proportion of subjects with at least moderate (>=50%*) improvement	436 (2 studies) (27) 91 d	tramadol +/- paracetamol (long study durations) RR 1.36 (1.05, 1.75) SS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality:-2 for study quality and drop outs, selective reporting Consistency: unclear Directness: -1 various previous treatment, tramadol and tramadol/pctm Imprecision: ok
WOMAC	990 (4 studies) (27) 10– 91 d	tramadol +/- paracetamol WOMAC total score (0-10) MD -0.34 (95%CI -0.49 to -0.19) SS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:- 1 for study quality and drop outs Consistency: -1 unclear Directness: various previous treatment Imprecision: unable to assess
	2031 (2 studies) (31), (21) 12w	tramadol WOMAC function subscale SS across 5 treatment arms (different doses) vs placebo in	

¹⁸ However, celecoxib was included as a treatment arm in 1 of these studies.

		2 trials ¹⁹ SS for individual dose vs placebo in 1 of 2 trials	
Discontinuation due to adverse events	1338 (7 studies) (27) 10-91 d	RR 2.67 (95%CI 1.96 to3.63) SS NNH= 8 (95% CI 7 to 12)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: - 2 for study quality and drop out Consistency: ok Directness: - various previous treatments Imprecision: unable to assess
	2031 (2 studies) (31), (21) 12w	Tramadol 400 29.7% Tramadol 300 26.9% to 30.7% Tramadol 200 19.9 to 23.1% Tramadol 100 12.4% to 14.3% placebo 7.5% to 10.2%	
	646 (1 study) (32) 12 w	Tramadol 200 or 300 10% placebo 5%	

- Une **synthèse méthodique** Cochrane, publiée en 2006, par Cepeda 2006, a recherché toutes les RCT 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.

Nous avons retrouvé 3 RCT 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 (31) était une **RCT en double aveugle à 5 groupes**, d'une durée de 12 semaines incluant 1020 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(21) était une **RCT en double aveugle à 5 groupes**, d'une durée de 12 semaines, incluant 1011 adultes avec des douleurs chroniques liées à l'ostéo-arthrite de la hanche ou du genou.

¹⁹ However, celecoxib was included as a treatment arm in 1 of these studies.

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 (32) était une **RCT en double aveugle à enrôlement enrichi**. Parmi les 1028 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).

Notre confiance 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 RCT 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 : 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 (≥ 50%) des scores de douleur** par rapport à l'utilisation de placebo.
GRADE : qualité de preuve TRÈS FAIBLE.

Dans une synthèse méthodique portant sur des patients avec des douleurs chroniques liées à l'ostéoarthrite 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 RCT 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 : qualité de preuve FAIBLE.

Dans une synthèse méthodique portant sur des patients avec des douleurs chroniques liées à l'ostéoarthrite 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 RCT 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 : qualité de preuve FAIBLE.

Constipation, nausées, vomissements et somnolence étaient plus fréquents avec le tramadol comparé au placebo dans 2 RCT (31), (21), avec des indices d'un effet de réponse à la dose.

Voir pour plus de détails l'appendice du document complet la Conférence de consensus (en anglais) sous les résultats de Busse 2016 (opioïdes versus placebo).

10.2 Tramadol avec ou sans paracétamol versus placebo pour la lombalgie chronique

tramadol or tramadol + paracetamol for chronic low back pain			
Bibliography: Cochrane Chaparro 2013 (28)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Pain intensity (higher = worse)	1378 (5 studies) 4w – 12 w	Standardised mean difference -0.55 (95%CI -0.66, -0.44) SS in favour of tramadol	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 high drop out, unclear allocation concealment and assessor blinding Consistency: heterogeneity Directness: -1 study duration, various previous treatments, tramadol +/- pctxm Imprecision: ok
Disability (higher = worse)	1348 (5 studies) 4w – 12 w	Standardised mean difference -0.18 (95%CI -0.29, -0.07) SS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 high drop out, unclear allocation concealment and assessor blinding Consistency: ok Directness: -1 study duration, various previous treatments, tramadol +/- pctxm Imprecision: ok
Nausea	1401 (5 studies) 4w-12w	Risk difference 0.09 (95%CI 0.05, 0.13) SS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 high drop out, unclear allocation concealment and assessor blinding, 2 enrichment designs Consistency:OK Directness: -1 study duration, various previous treatments, tramadol +/- pctxm Imprecision: ok
Constipation	1102 (5 studies) 4w-12w	Risk difference 0.05 (95%CI 0.02, 0.09) SS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 high drop out, unclear allocation concealment and assessor blinding, 2 enrichment designs Consistency:ok Directness: -1 study duration, various previous treatments, tramadol +/- pctxm Imprecision: ok
Somnolence	911 (3 studies) 12 w	Risk difference 0.06 (95%CI -0.01, 0.13) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 high drop out, unclear allocation concealment and assessor blinding, 1 enrichment design Consistency: -1 heterogeneity Directness: various previous treatments, tramadol +/- pctxm Imprecision: ok

Cette synthèse méthodique Cochrane a inclus toutes les RCT 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.

Notre confiance 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 : qualité de preuve FAIBLE

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 : qualité de preuve FAIBLE

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 : qualité de preuve FAIBLE

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 : qualité de preuve FAIBLE

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 : qualité de preuve FAIBLE

10.3 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 (26)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Pain intensity Various pain scales	1401 (4 studies) 4w - 30w	SMD - 0.19 (95%CI -0.30, -0.09) ²⁰ SS	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality:-1 large drop outs in at least 1 trial, unclear randomization, allocation concealment and blinding in ¾ trials Consistency: ok Directness:-1 duration, various previous treatment Imprecision: ok
Function Various validated function scales	501 (2 studies) 4w – 28w	SMD -0.23 (95%CI -0.40, -0.05) ²¹ SS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 large drop outs in at least 1 trial, selective reporting Consistency: ok Directness: -1 duration Imprecision: ok
Number of participants who withdrew because of adverse events	1407 (4 studies) 4w - 30w	RR 3.10 (95%CI 1.38, 6.94) SS	⊕⊖⊖⊖ LOW Study quality: -1 drop out, unclear rando, allocation concealment and blinding in ¾ trials Consistency: heterogeneity Directness: -1 duration, various previous treatments Imprecision: ok

Cette synthèse méthodique Cochrane avec méta-analyse inclut toutes les RCT qui comparent les opioïdes au placebo dans les douleurs chroniques liées à l'ostéo-arthrite du genou ou de la hanche. Nous présentons 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 : qualité de preuve FAIBLE

²⁰ The Cochrane authors defined the clinically meaningful difference for pain as an SMD of 0.37, which corresponds to 0.9 cm on a 10 cm VAS scale.

²¹ The authors do not define a clinically meaningful difference for function

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 : qualité de preuve FAIBLE

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 : qualité de preuve FAIBLE

10.4 Buprénorphine versus placebo pour la lombalgie chronique

Transdermal buprenorphine vs placebo for chronic low back pain			
Bibliography: Steiner 2011 (2)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Average pain over the last 24 hours (11 point scale) (lower=worse)	541 (1 study) 12 w	BTDS: LSM 3.81+/- 0.166 Placebo: LSM 4.39 +/-0.152 LSMD = -0.58 (-1.02 to -0.14) (P = 0.0104) SS in favour of BTDS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 enriched design, large drop out, insufficient information about rando, allocation concealment and blinding Consistency: previous analgesics stopped at screening Directness: general comment Imprecision: ok
Responder analysis: improvement in pain scores of >=30%	541 (1 study) 12 w	BTDS 64% placebo 53% P = 0.0157 (hybrid imputation) (NS if BOCF imputation)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 enriched design, large drop out, insufficient information about rando, allocation concealment and blinding Consistency: previous analgesics stopped at screening Directness: general comment Imprecision: ok
Drop out due to adverse events	541 (1 study) 12 w	run in period BTDS 23% randomised period BTSD 16% placebo 7% NT	
Gastro-intestinal adverse events	541 (1 study) 12 w	run in period BTDS 31% randomised period BTD 21% Placebo 16% NT	
Somnolence	541 (1 study) 12 w	run in period BTDS 8% randomised period BTDS 2% Placebo 2% NT	

Cette RCT en double aveugle de 12 semaines a comparé au placebo la buprénorphine dans un système transdermique de 7 jours libérant 10 µg/h ou 20 µg/h 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, 1024 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.

Notre confiance 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 : qualité de preuve FAIBLE

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 $\geq 30\%$ des scores de douleur.

GRADE : qualité de preuve FAIBLE

Les effets indésirables ont été enregistrés et rapportés, mais pas testés du point de vue statistique.

GRADE : Non applicable

10.5 Méthadone versus placebo pour la douleur chronique non cancéreuse

Une synthèse méthodique Cochrane par Haroutounian 2012 (33) 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 notre revue de la littérature. Voir également le chapitre sur la douleur neuropathique.

10.6 Hydromorphone versus placebo pour la douleur chronique

Une synthèse méthodique Cochrane par Quigley 2013 (34) 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.

Nous avons retrouvé 3 RCT dans d'autres synthèses méthodiques.

2 RCT 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 (35), 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 notre 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.

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

hydromorphone vs placebo for chronic pain in osteoarthritis of the hip or knee			
Bibliography: Vojtassak 2011 (36), Rauck 2013 (37)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Pain	1278 (2 studies) 16 w	<u>BPI average pain</u> (36) (0-10) hydromorphone -2.4 (SD 2.1) placebo -2.6 (SD 2.3) P = .1212 NS <hr/> <u>Pain intensity Likert</u> (37) (0-10) Primary outcome using BOCF: NS for all comparisons Outcomes using LOCF: hydromorphone 8 -2.0 (SEM 0.16) hydromorphone 16 -2.5 (SEM 0.16) placebo -1.9 (SEM 0.16) NS for hydromorphone 8mg SS for hydromorphone 16 mg (p 0.007)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 drop out, unclear allocation concealment, randomization, blinding Consistency: ok Directness: -1 previous treatment Imprecision: unable to assess
Function	1278 (2 studies) 16 w	<u>WOMAC physical function</u> (36) (range 0-68) hydromorphone -11.93 (SD 13.17) placebo -11.90 (SD 14.35) NS <hr/> <u>WOMAC physical function</u> (37) (range 0-10) hydromorphone 8: -1.6 (SEM 0.11) hydromorphone 16: -1.7 (SEM 0.11) placebo: -1.3 (SEM 0.11) hydromorphone 8 vs pla p=0.056 NS hydromorphone 16 vs pla p=0.006 SS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 drop out, unclear allocation concealment, randomization, blinding Consistency: ok Directness: -1 previous treatment Imprecision: unable to assess
Discontinuation due to adverse events	1278 (2 studies) 16 w	(36) hydromorphone 25.9% placebo 4.7% SS <hr/> (37) hydromorphone 8: 25.7% hydromorphone 16: 38.5% placebo: 6.3% NT	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 drop out, unclear allocation concealment, randomization, blinding Consistency: ok Directness: -1 previous treatment Imprecision: unable to assess

Vojtassak 2011 (36) 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 (37) 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 : qualité de preuve FAIBLE

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 : qualité de preuve FAIBLE

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 : qualité de preuve FAIBLE

10.7 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 (26)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Pain intensity Various pain scales	2943 (10 studies) 2w – 15w	SMD -0.31 [-0.47, -0.15] ²²	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality:-1 large drop outs Consistency: ok Directness:-2 short study duration in half of the studies, mixed previous treatment/handling Imprecision: ok
Function Various validated function scales	680 (4 studies) 4w-15w	SMD -0.30 [-0.58, -0.01] ²³	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality:-2 large drop outs, selective reporting Consistency: ok Directness: -1 various previous treatments./handling Imprecision:-ok
Number of participants who withdrew because of adverse events	2653 (9 studies) 2w – 15w	RR 5.55 [3.47, 8.87]	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality:- :1 large drop outs Consistency: ok Directness: -1 many short duration trials, various previous treatment Imprecision: ok

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

Notre confiance 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.

²² The Cochrane authors defined the clinically meaningful difference for pain as an SMD of 0.37, which corresponds to 0.9 cm on a 10 cm VAS scale.

²³ The authors do not define a clinically meaningful difference for function

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 : 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 : 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 : qualité de preuve TRÈS FAIBLE

10.8 Oxycodone versus placebo pour la lombalgie chronique

Oxycodone versus placebo for chronic low back pain			
Bibliography:			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Pain ²⁴ (converted to 0-100 scale, lower=better)	660 (2 studies) 12-15w	(38) MD -12.0 (95%- 18.9 to -5.1) SS in favour of oxycodone <hr/> (39) MD -8.9 (95%CI-12.8 to - 5.0) SS in favour of oxycodone	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 high dropout, LOCF Consistency: ok Directness:-1 previous opioid use in half of the patients, washout Imprecision: ok
>= 50% improvement in pain intensity	981 (1 study) 15 w	(39) oxycodone 23.3% placebo 18.9% p = 0.174 NS	⊕⊕⊖⊖ VERY LOW Study quality: -2 high dropout, LOCF, selective reporting Consistency: only 1 study Directness: -1 previous opioid use Imprecision: unable to assess
Function - physical	967 (2 studies) 12-15w	(38) SF-12 physical component reported as significant (p<0.01) but no results provided (39) SF-36 physical component LSMD -2.3 (SE 0.65) <0.001 SS	⊕⊕⊖⊖ VERY LOW Study quality:-1 dropout, LOCF, Consistency: ok Directness: -1 previous opioid use Imprecision: -1 unable to assess, incomplete reporting
Function - mental	967 (2 studies) 12-15w	SF-12 mental component (38) reported as NS, no results provided <hr/> (39) SF-36 mental component LSMD vs pla -0.7 (SE 0.69); p=0.285 NS	⊕⊕⊖⊖ VERY LOW Study quality:-1 dropout, LOCF Consistency: ok Directness: -1 previous opioid use Imprecision: -1 unable to assess, incomplete reporting
Discontinuation due to adverse events	967 (2 studies) 12-15w	(38) oxycodone 23.8% placebo 5% (39) oxycodone 32.0% placebo 4.6%	

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

²⁴ Result as reported by Abdel Shaheed 2016, because original trials used different ways of presenting data.

La première, une RCT de 12 semaines par Webster 2006 (38), 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 (jusqu'à 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 (39) 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 (40), 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 cette Conférence de consensus (en anglais) sous Busse 2017.

Notre confiance 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 : qualité de preuve FAIBLE.

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 : 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 : 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 : 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.

10.9 Tapentadol versus placebo pour les douleurs chroniques musculo-squelettiques

Tapentadol versus placebo for chronic musculoskeletal pain			
Bibliography: Cochrane Santos 2015 (41)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Change in pain intensity from baseline at week 12 (11-point numerical rating scale; lower=better)	3001 (3 studies) 15w	MD -0.56 (-0.92, -0.20] SS less pain with tapentadol	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 high drop out, LOCF, Consistency: -1 some heterogeneity Directness: -1 previous opioid use in some patients, washout Imprecision: ok
Responder rate (at least 50% pain reduction)	2011 (2 studies) 15w	RR 1.36 (1.13, 1.64) SS more responders with tapentadol NNT 16 (95% CI 9 to 57)	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 high drop out, LOCF, Consistency:-1 information from 2 studies Directness: -1 previous opioid use in some patients, washout Imprecision: ok, but range includes no clinically relevant effect
SF-36 physical component summary score (scale 0-100?) (lower=better)	2011 (2 studies) 15w	MD 2.57 (1.69 to 3.44) SS better score with tapentadol	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1high drop out, LOCF, Consistency:-1 information from 2 studies, other functional outcomes NS Directness: -1 previous opioid use in some patients, washout Imprecision: ok
discontinuation due to adverse events	3001 (3 studies) 15w	RR 2.68 (2.05, 3.52) SS more discontinuations with tapentadol NNH 10; 95% CI 7 to 12, for 12 weeks	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 high drop-out Consistency: ok Directness: -1 previous opioid use in some patients, washout Imprecision: ok
Constipation	3001 (3 studies) 15w	RR 2.43, 95% CI 1.86 to 3.17;	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 high drop-out Consistency: ok Directness: -1 previous opioid use in some patients, washout Imprecision: ok
Nausea	3001 (3 studies) 15w	RR 2.81, 95% CI 2.18 to 3.62;	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 high drop-out Consistency: ok Directness: -1previous opioid use in some patients, washout Imprecision: ok
Vomiting	3001 (3 studies) 15w	RR 2.77, 95% CI 1.83 to 4.21	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 high drop-out Consistency: ok Directness: -1previous opioid use in some patients, washout Imprecision: ok

Somnolence	3001 (3 studies) 15w	RR 3.27, 95% CI 2.26 to 4.73	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 outcome, high Consistency: ok Directness: -1previous opioid use in some patients Imprecision: ok
------------	----------------------------	------------------------------	---

Cette synthèse méthodique Cochrane inclut toutes les RCT qui comparent le tapentadol au placebo dans les douleurs musculo-squelettiques chez l'adulte. Trois RCT de 15 semaines, avec un total de 3001 patients, ont été incluses. 2 RCT incluait 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%.

Notre confiance 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 : 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 : 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 : 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 : qualité de preuve FAIBLE

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

GRADE : qualité de preuve FAIBLE

10.10 Codéine pour les douleurs chroniques non cancéreuses

Nous n'avons pas retrouvé d'études correspondant à nos critères d'inclusion.

10.11 Tilidine pour les douleurs chroniques non cancéreuses

Nous n'avons pas retrouvé d'études correspondant à nos critères d'inclusion.

10.12 Morphine pour les douleurs chroniques non cancéreuses

Nous n'avons pas retrouvé d'études correspondant à nos critères d'inclusion.

11 Résumé et conclusions de la revue de littérature. Les opioïdes pour la douleur neuropathique

11.1 Les opioïdes en général pour la douleur neuropathique

McNicol 2013 (42) a recherché des RCT 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 à nos critères d'inclusion pour la durée de l'étude (≥ 12 semaines). Cette étude (43) a déjà été discutée ailleurs dans ce document.

Chaparro 2012 (44) 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 à notre critère d'inclusion en termes d'intervention. Parmi ces 5 études, une seule (43) correspondait à nos critères d'inclusion pour la durée de l'étude (≥ 12 semaines) et elle a déjà été discutée ailleurs dans ce document.

GRADE : preuves insuffisantes

11.2 Codéine pour la douleur neuropathique

Wiffen 2016 (45) a recherché des RCT 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

11.3 Tramadol pour la douleur neuropathique

Dy 2017 (46) a effectué une méta-analyse sur des RCT 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 à nos critères d'inclusion pour la durée de l'étude (≥ 12 semaines).

Duehmke 2017 (47) a recherché des RCT 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 à nos critères d'inclusion pour la durée de l'étude (≥ 12 semaines).

GRADE : preuves insuffisantes

11.4 Tilidine pour la douleur neuropathique

Notre recherche de littérature n'a pas révélé d'études correspondant à nos critères d'inclusion comparant la tilidine au placebo ou à un comparateur actif pour la douleur neuropathique.

GRADE : preuves insuffisantes

11.5 Buprénorphine pour la douleur neuropathique

Buprenorphine vs placebo for neuropathic pain			
Bibliography: (48)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
30% reduction in pain at week 12 (PO) (score range: 0-10)	168 (1 study) 12 weeks	ITT analysis: 51.7% (46/89) vs 41.3% (38/92) OR: 1.56 (95%: 0.82-2.97) NS; p= 0.175 Note: buprenorphine was superior in the per protocol analysis	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 attrition bias Consistency: NA Directness: acceptable Imprecision: -1 sparse data
At least 50% reduction in pain intensity from baseline at week 12 (proportion)	168 (1 study) 12 weeks	34.8% vs 20.7% SS, p<0.05 in favour of buprenorphine	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 attrition bias Consistency: NA Directness: acceptable Imprecision: -1 sparse data
Neuropathic Pain Symptom Inventory(NPSI): change from baseline	168 (1 study) 12 weeks	Total pain intensity score: -22.50 (17.70) vs -20.10 (21.68) SS, <0.05, in favour of buprenorphine Paroxymal pain: SS, p<0.05, in favour of buprenorphine No SS difference for burning spontaneous pain, pressing spontaneous pain, evoked pain, and parathesia/dysthesia pain	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 attrition bias Consistency: NA Directness: acceptable Imprecision: -1 sparse data
Brief Pain Inventory interference scale	168 (1 study) 12 weeks	Sleep: SS, p<0.05, in favour of buprenorphine No SS differences for general activity, mood, walking ability, normal work, relationships, enjoyment of life.	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 attrition bias Consistency: NA Directness: acceptable Imprecision: -1 sparse data
HRQoL (MOS 36-item SF): change from baseline	168 (1 study) 12 weeks	Bodily pain: 17.26 (19.43) vs 10.00 (20.56) SS, p<0.05, in favour of buprenorphine No SS differences for physical functioning, physical role, general health, vitality, social functioning, emotional role, and mental health	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 attrition bias Consistency: NA Directness: acceptable Imprecision: -1 sparse data
Participant Global Impression of Change(PGIC)	168 (1 study) 12 weeks	2.37 (1.09) vs 3.03 (1.35) SS, p<0.05, in favour of buprenorphine	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 attrition bias Consistency: NA Directness: acceptable Imprecision: -1 sparse data

Clinician Global Impression of Change(CGIC)	168 (1 study) 12 weeks	2.39 (1.19) vs 2.91 (1.21) NS, p=0.25	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 attrition bias Consistency: NA Directness: acceptable Imprecision: -1 sparse data
At least 1 adverse event (AE) (mostly mild and moderate)	168 (1 study) 12 weeks	93.6% (87/93) vs 81.7% (76/93) NT	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 attrition bias Consistency: NA Directness: acceptable Imprecision: -1 sparse data

Wiffen 2015 (49) a recherché des RCT 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. (48) 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).

Notre confiance 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 : qualité de preuve FAIBLE

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 : qualité de preuve FAIBLE

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 : qualité de preuve FAIBLE

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 : qualité de preuve FAIBLE

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 : qualité de preuve FAIBLE

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 : qualité de preuve FAIBLE

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 : qualité de preuve FAIBLE

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 : qualité de preuve FAIBLE

11.6 Fentanyl pour la douleur neuropathique

Derry 2016 (50) a recherché les RCT 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. Nous n'avons pas inclus cette étude dans notre analyse parce que la formulation étudiée (emplâtre d'un jour) n'est actuellement pas disponible en Belgique.

GRADE : preuves insuffisantes

11.7 Hydromorphone pour la douleur neuropathique

Stannard 2016 (51) a recherché les RCT 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. Nous n'avons pas inclus cette étude dans notre analyse parce qu'elle ne correspondait pas à nos critères d'inclusion pour le concept de l'étude (pas d'analyses post-hoc). Cependant, l'étude originale (35) sur laquelle repose l'analyse post-hoc, est incluse ailleurs dans le présent document.

GRADE : preuves insuffisantes

11.8 Méthadone pour la douleur neuropathique

McNicol 2017 (1) a recherché les RCT 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. Nous n'avons pas inclus ces trois études dans notre analyse parce qu'elles ne correspondaient pas à nos critères d'inclusion pour plusieurs raisons.

GRADE : preuves insuffisantes

11.9 Morphine pour la douleur neuropathique

Cooper 2017 (52) a recherché les RCT 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. Nous n'avons pas inclus ces études dans nos analyses parce qu'elles ne correspondaient pas à nos 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

11.10 Oxycodone pour la douleur neuropathique

Oxycodone vs placebo/active comparator for diabetic neuropathic pain			
Bibliography: (43) discussed in (53)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
At least moderate pain relief (>30% pain reduction)	338 (1 study) 12 weeks	72/163 (44.2%) vs 51/165 (30.9%) RR 1.43 (95%CI: 1.07-1.90) SS, in favour of oxycodone	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 attrition bias, unclear blinding Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 sparse data
Adverse event withdrawals	338 (1 study) 12 weeks	27/163 (16.6%) vs 9/165 (5.5%) RR 3.04 (95%CI: 1.47,6.26) SS, in favour of placebo	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 attrition bias, unclear blinding Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 sparse data
Lack of efficacy withdrawals	338 (1 study) 12 weeks	6/163 (3.7%) vs 20/165 (12.1%) RR 0.30 (95%CI: 0.13-0.74) SS, in favour of oxycodone	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:- 1 attrition bias, unclear blinding Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 sparse data
Any adverse event	338 (1 study) 12 weeks	147/168 (87.5%) vs 119/167 (71.3%) RR 1.23 (95%CI: 1.10-1.37) SS, in favour of placebo	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 attrition bias, unclear blinding Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 sparse data

Gaskell (53) a recherché les RCT 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 à nos critères d'inclusion pour la durée de l'étude (≥ 12 semaines) et la taille de l'échantillon (> 40 patients par groupe d'étude). C'est pourquoi nous ne rapportons que 2 études qui correspondaient à nos critères d'inclusion et nous ne faisons 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 ((43) ou la prégabaline (étude NCT00944697). Nous n'incluons que Hanna et al. 2008 dans notre résumé et renvoyons 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 : qualité de preuve FAIBLE

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 : qualité de preuve FAIBLE

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 : qualité de preuve FAIBLE

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 : qualité de preuve FAIBLE

11.11 Tapentadol pour la douleur neuropathique

Tapentadol vs placebo for diabetic neuropathic pain			
Bibliography: (54) discussed in (46)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Change in average pain intensity	395 (randomized) (1 study) 12 weeks	Least-squares mean difference of -1.3 (95%CI: -1.70, -0.92); p<0.001 SS, in favour of tapentadol	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality:-2 enriched design, attrition bias, LOCF Consistency: NA Directness: -1, washout and various previous treatments Imprecision: sparse data
'very much' or 'much' improved patient's global impression of change (PGIC) at week 12:	395 (randomized) (1 study) 12 weeks	116/180 (64.4%) vs 68/177 (38.4%); SS p<0.001 in favour of tapentadol ER	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality:-2 enriched design, attrition bias, LOCF Consistency: NA Directness: -1, washout and various previous treatments Imprecision: sparse data
Any adverse event (double-blind phase)	395 (randomized) (1 study) 12 weeks	139/196 (70.9%) vs 100/193 (51.8%) No statistical tests were performed.	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality:-1 enriched design, attrition bias, LOCF Consistency: NA Directness: -1, washout and various previous treatments Imprecision: sparse data

Dy 2017 (46) a effectué une méta-analyse des RCT 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. Nous avons exclu une étude qui ne correspondait pas à nos critères d'inclusion pour la durée de l'étude (≥ 12 semaines) et la taille de l'échantillon (> 40 patients par groupe d'étude). Nous avons exclu Vinik et al. 2014 (55) parce qu'une nouvelle formulation était étudiée qui n'est actuellement pas disponible en Belgique, laissant ainsi une seule étude pour notre analyse (54).

Schwartz et al. (54) 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 ≥ 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).

Note confiance 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 : 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 : 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 : qualité de preuve TRÈS FAIBLE

12 Résumé et conclusions de la revue de littérature. Opiïdes pour la douleur cancéreuse

Une étude des synthèses méthodiques (56) a identifié neuf synthèses méthodiques Cochrane évaluant l'usage d'opioïdes dans la douleur cancéreuse chronique. Nous avons rapporté la dernière version mise à jour de chacune de ces synthèses méthodiques.

Les neuf synthèses méthodiques ont recherché des RCT comparant un médicament opioïde (le **tramadol** (57), la **codéine** (58), l'**hydromorphone** (59), le **fentanyl transdermique** (60), la **méthadone** (61), l'**oxycodone** (62), la **buprénorphine** (63), le **tapentadol oral** (64), et la **morphine orale** (65)) au placebo ou à un comparateur actif chez des patients souffrant de douleur cancéreuse chronique.

Une synthèse supplémentaire (66) a recherché spécifiquement des RCT 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.

Nous avons également trouvé une synthèse méthodique (14) 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 RCT retrouvées dans les synthèses méthodiques ne correspondait à nos critères d'inclusion.

GRADE : *preuves insuffisantes*

13 Résumé et conclusions de la revue de littérature. Rotation des opioïdes

Nous avons retrouvé quatre synthèses méthodiques qui avaient recherché des RCT sur la rotation des opioïdes, comparée au maintien du traitement par opioïdes actuel chez des adultes avec des douleurs chroniques.

Deux synthèses (11), (8) n'ont pas trouvé de RCT comparant la rotation des opioïdes au maintien du traitement actuel. Une synthèse (67) a été retirée.

Schuster 2018 (68) a retrouvé 5 RCT de très petite taille, dont aucune ne correspondait à nos critères d'inclusion.

GRADE : *preuves insuffisantes*

14 Résumé et conclusions de la revue de littérature. Réduction progressive des opioïdes

Nous avons retrouvé quatre synthèses méthodiques qui recherchaient des RCT sur la réduction progressive par comparaison au maintien du traitement par opioïdes chez des adultes avec des douleurs chroniques.

Trois synthèses (11), (8), (69) n'ont pas trouvé de RCT comparant la réduction progressive à la poursuite du traitement actuel par opioïdes.

Une synthèse (70) a retrouvé 5 RCT de petite taille, dont aucune ne correspondait à nos critères d'inclusion.

GRADE : *preuves insuffisantes*

15 Effets indésirables rares. Informations des études observationnelles

15.1 Dysfonction endocrinienne

Notre document source, la synthèse méthodique de Chou 2015 (17) et Dowell 2016 (11), n'a pas identifié d'études de cohorte concernant les dysfonctions sexuelles.

Un aperçu de Cochrane Reviews par Els 2017 (23) n'a pas trouvé d'informations dans les RCT disponibles.

Nous avons effectué une recherche des synthèses méthodiques, des méta-analyses d'études de cohortes et des études de cohortes individuelles comptant plus de 1000 participants. Nous nous sommes concentrés sur l'utilisation à long terme d'opioïdes dans une population souffrant de douleurs chroniques et n'avons considéré que les populations sélectionnées dans notre section "Méthodologie". Nous avons exclu les études au sujet des troubles de dépendance des opioïdes et de l'emploi d'opioïdes à court terme.

15.1.1 Opioïdes et hypogonadisme

Une synthèse méthodique par Ali 2016 (71) 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 notre revue de la littérature.

15.1.2 Opioïdes et dysfonction reproductive chez la femme

Nous avons identifié une synthèse méthodique de Wersocki 2017 (72) 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'avons trouvé qu'une seule étude de cohorte portant sur 8 sujets. Aucune étude ne correspondait aux critères d'inclusion pour notre revue de la littérature.

Nous avons identifié 1 étude de cohorte plus récente. Richardson 2018 (73) 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).

Reproductive dysfunction: Long-term opioid use versus short-term opioid use Richardson 2018(73)					
Design	N/n	Population	Risk factor	Outcome	Results*
matched cohort	n = 44260 1:1 matched 5 y follow-up	-UK women (18-55 y) - with musculoskeletal pain and starting an opioid prescription - in primary care database	long-term opioid use (≥ 90 days) versus short-term opioid use (< 90 days)	Abnormal menstruation	HR 1.13 (95% CI 1.05 to 1.21)
				Low libido	HR 1.19 (95% CI 0.96 to 1.48)
				Infertility	HR 0.82 (95% CI 0.64 to 1.06)
				Menopause	HR 1.16 (95% CI 1.10 to 1.23)
*Adjusted for the outcome of interest (if pre-existing), thyroid conditions, structural gynaecological conditions, illegal opioid use, NSAID use, BMI (< 25 kg/m ² , ≥ 25 kg/m ² or missing), smoking status, alcohol use and age.					

Tableau 1 : Résultats de Richardson 2018

15.1.3 Opioides et dysfonction érectile chez l'homme

Une synthèse méthodique de Zhao 2017 (74) 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 notre revue de la littérature.

15.1.4 Opioides et suppression de la testostérone chez l'homme

Une synthèse méthodique de Bawor 2015 (75) 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 notre revue de la littérature.

15.2 Dysfonction immunologique

Notre document source, la synthèse méthodique de Chou 2015 (17) et Dowell 2016 (11) n'a pas identifié d'études de cohorte au sujet des troubles immunologiques.

Un aperçu de Cochrane Review par Els 2017 (23) n'a pas trouvé d'informations dans les RCT disponibles.

Nous avons effectué une recherche des synthèses méthodiques, des méta-analyses d'études de cohorte et des études de cohorte individuelles comptant plus de > 1000 participants. Nous nous sommes concentrés sur l'emploi d'opioïdes à long terme dans une population présentant des douleurs chroniques et n'avons considéré que les populations sélectionnées dans notre section "Méthodologie". Nous avons exclu les études au sujet des troubles de la dépendance des opioïdes et de l'emploi d'opioïdes à court terme.

15.2.1 Utilisation d'opioïdes et récurrence de cancer du sein

Une étude de cohorte danoise basée sur la population de Cronin-Fenton 2015 (76) 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.

Breast cancer recurrence: opioid use versus no opioid use					
Cronin-Fenton 2015 (76)					
Design	N/n	Population	Risk factor	Outcome	Results*
cohort	n = 34188 10 y follow-up 283666 person-years	-Denmark -patients with incident, early stage breast cancer	opioid prescription use versus no opioid prescription	Breast cancer recurrence	HR 1.0 (95% CI 0.92 to 1.1)
			Subanalysis: chronic long-term opioid use (≥ 6 months) versus nonuse	Breast cancer recurrence	HR 1.1 (95% CI 0.93 to 1.4)

* Adjusted for age, menopausal status, histologic grade, ER/ET status, disease stage, primary surgery type, chemotherapy, time-varying exposures to simvastatin and aspirin, baseline HRT, and comorbid diseases.

Tableau 2 : Résultats de Cronin-Fenton 2015

16 Informations de sécurité supplémentaires provenant d'autres sources

16.1 Effets indésirables

16.1.1 Opioïdes en général

- **Mortalité toutes causes confondues** : une étude de cohorte rétrospective montre que le risque de mortalité toutes causes confondues est 1,64 fois supérieur avec un opioïde à longue durée d'action (morphine ou oxycodone à libération prolongée, patches de fentanyl) qu'avec un antiépileptique ou un antidépresseur tricyclique utilisés dans les mêmes indications.(77)
- Constipation, sans apparition de tolérance à cet effet indésirable (78)
- Nausées et vomissements, surtout pendant les premières semaines du traitement ou en cas d'augmentation trop rapide de la dose (78)
- Sédation qui se manifeste surtout pendant les premiers jours (avec un impact éventuel sur la sécurité routière ou professionnelle) (78).
- Euphorie (78).
- Spasme du pylore, contraction des voies biliaires et du sphincter d'Oddi (78)
- Sécheresse buccale, étourdissement, transpiration, flush facial, céphalées, vertiges, bradycardie, tachycardie, palpitations, hypotension orthostatique, hypothermie, agitation, changements d'humeur, libido et puissance réduite, hallucinations, myosis peuvent se manifester. Ces effets ont tendance à apparaître plus fréquemment chez des patients ambulants que chez les patients alités et chez ceux qui ne présentent pas de douleurs sévères (79).
- Hyponatrémie, l'incidence étant probablement faible {CBIP, 2016 #1576}.
- Doses plus élevées d'opioïdes : dépression respiratoire, hypotension, convulsions, rhabdomyolyse, décès suite à une dépression respiratoire {Brayfield, 2017 #1566}.
- Hyperalgésie induite par les opioïdes : bien démontrée dans la douleur aiguë post-opératoire, plus controversée mais également possible en cas de douleur chronique (78).
- Dépendance psychologique (78).
- Dépendance physique lors d'un traitement prolongé, avec manifestations de sevrage en cas d'arrêt brutal du traitement. Ce risque existe avec tous les opioïdes. Lors de l'arrêt du traitement, on diminuera toujours la dose progressivement (78).
- Les effets indésirables des opioïdes augmentent avec la dose (78).
- Tolérance aux effets thérapeutiques et aux effets indésirables, en fonction de la dose et de la durée d'administration. Une augmentation de la dose est nécessaire pour compenser la tolérance (78).

16.1.2 Effets indésirables supplémentaires d'opioïdes spécifiques

- **Morphine** : élévation de la pression intracrânienne (78). Hyperglycémie. La morphine est associée à un effet de libération de l'histamine proportionnel à la dose qui peut être partiellement responsable de réactions telles qu'une urticaire, des démangeaisons, ainsi qu'une hypotension et une rougeur du visage. (79)
- **Méthadone** : allongement de l'intervalle QT (78). Hypoadrénalisme, hyperprolactinémie et galactorrhée. (79)
- **Tapentadol** : vertiges, céphalées, tremblements, comportement agressif ; des convulsions ont aussi été observées, surtout chez les patients épileptiques ou prenant d'autres médicaments pouvant provoquer des convulsions (78)
- **Tramadol** : réactions anaphylactiques, sécheresse de la bouche, vertiges, tremblements, hypoglycémie ; convulsions, surtout chez des patients épileptiques ou prenant d'autres médicaments pouvant provoquer des convulsions (78) Le tramadol pourrait avoir un potentiel plus faible que la morphine de provoquer une dépendance (79).
- **Buprénorphine** : des réactions locales : éruptions, érythème, démangeaisons, ont été rapportées avec les dispositifs transdermiques. La dépression respiratoire, si elle apparaît, se manifeste assez lentement, mais elle est de longue durée. Elle ne pourrait être inversée que partiellement avec la naloxone.(79)

16.2 Contre-indications

16.2.1 Opioïdes en général

- Dépression respiratoire aiguë, crise d'asthme aiguë, BPCO sévère, coma ; pression intracrânienne accrue ; patients à risque d'iléus paralytique (78).
- Les analgésiques opioïdes doivent être administrés avec prudence ou à dose réduite aux patients avec une hypothyroïdie, une insuffisance adrénocorticale, de l'asthme ou une réserve respiratoire réduite, une insuffisance rénale ou hépatique, une hyperplasie de la prostate, une hypotension, un choc, des troubles intestinaux inflammatoires ou obstructifs, une myasthénie grave (79).
- Il est habituellement recommandé d'éviter des opioïdes comme la morphine chez des patients avec des troubles biliaires ou qu'ils soient administrés avec un antispasmodique (79)

16.2.2 Contre-indications supplémentaires d'opioïdes spécifiques

- **Codéine** : métaboliseurs ultra-rapides au niveau du CYP2D6; (voir "Interactions"). (78)
- **Méthadone** : facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (d'origine génétique ou médicamenteuse) (78)
- **Tapentadol** : insuffisance hépatique ou insuffisance rénale sévère. (78)
- **Tramadol** : épilepsie non contrôlée (78). Insuffisance rénale sévère (79).

16.3 Interactions

- Diminution de l'effet antalgique des **agonistes purs** (p.ex. morphine, méthadone) en cas d'ajout d'un **agoniste partiel** comme la buprénorphine ou d'un **antagoniste** opioïde (78)
- Sédation excessive lors de l'association avec d'autres **médicaments ayant un effet sédatif** ou avec **l'alcool**. (78) Un effet sédatif supplémentaire doit être envisagé entre les analgésiques opioïdes et les benzodiazépines et a été signalé avec la morphine et le midazolam.(79)
- Fentanyl, hydromorphone, oxycodone, péthidine, tapentadol et tramadol : syndrome sérotoninergique en cas d'utilisation concomitante d'autres substances à **effet sérotoninergique** (surtout les inhibiteurs de la MAO ou les ISRS) (78).
- Méthadone : risque accru de torsades de pointes en cas d'association d'autres **médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT** (78)
- Tramadol et tapentadol : risque accru de convulsions en cas d'association d'autres **médicaments abaissant le seuil convulsif** (78)
- **La libération rapide ou dumping de la dose de l'hydromorphone** à partir d'une préparation à libération modifiée (Palladone; Purdue Frederick, USA) a été associée à l'ingestion **d'alcool**. Santé Canada a averti que cette interaction peut se produire avec toutes les formulations d'analgésiques opioïdes à libération modifiée. L'information des produits enregistrés pour certaines formes à libération modifiée de sulfate de morphine met également en garde contre cet usage (79).
- **La méthadone** est un substrat du CYP2B6 et un inhibiteur du CYP2D6. (78)
- **La codéine, l'oxycodone et le tramadol** sont des substrats du CYP2D6. (78)
- **La buprénorphine et le fentanyl** sont des substrats du CYP3A4 (78)

	Substrats	Inhibiteurs (↑concentration plasmatique du substrat)	Inducteurs (↓concentration plasmatique du substrat)
CYP2B6	méthadone	Clopidogrel, ticlopidine, thiotépa	Carbamazépine, éfavirenz, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine, ritonavir
CYP2D6	codéine, oxycodone, tramadol	Abiratérone, amiodarone, bupropion , celecoxib, chlorphénamine, cinacalcet , citalopram, cobicistat, diphenhydramine, duloxétine, escitalopram, fluoxétine , fluvoxamine, halopéridol, méthadone, mirabégron , moclobémide, panobinostat, paroxétine , pitolisant, propafénone, ritonavir , sertraline, stiripentol, terbinafine , tetrabénazine, venlafaxine	
CYP3A4	buprénorphine, fentanyl	Amiodarone, aprépitant, atazanavir, céritinib, clarithromycine, cobicistat , crizotinib, darunavir, diltiazem, érythromycine , fluconazole, fluoxétine, fluvoxamine, fosamprénavir, fosaprépitant, idéralisib , imatinib, itraconazole ,	Bosentan, carbamazépine, dabrafénib , éfavirenz, enzalutamide, phénobarbital, phénytoïne , modafinil, névirapine, pitolisant, primidone , rifabutine, rifampicine , rufinamide, millepertuis , vandétanib

		kétoconazole , lapatinib, lopinavir, nétupitant, nilotinib, olaparib, pazopanib, pipéraquline, pamplemousse / pomelo , posaconazole , ritonavir , roxithromycine, saquinavir , siméprévir, stiripentol, telaprevir , telithromycine , tipranavir, vérapamil, voriconazole	
--	--	---	--

Tableau 3 : Iso-enzymes CYP avec leurs substrats, inhibiteurs et inducteurs. En gras : les substrats, inducteurs et inhibiteurs dont on estime qu'ils provoquent des interactions cliniquement importantes. (78)

16.4 Utilisation d'opioïdes dans des catégories spécifiques de patients

16.4.1 Insuffisance hépatique

- La prudence s'impose chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique vu le risque d'un effet plus prononcé (78). En général, les doses doivent être réduites (79).
- La morphine et l'hydromorphone semblent relativement sûres par rapport aux opioïdes métabolisés par les iso-enzymes du cytochrome P450 (79) (voir tableau "Interactions")
- En cas d'insuffisance hépatique, les opioïdes oraux à libération immédiate ou parentéraux à courte durée d'action sont préférables aux préparations à longue durée d'action comme les dispositifs transdermiques ou les préparations à libération modifiée (79).

16.4.2 Insuffisance rénale

- La prudence s'impose chez les patients souffrant d'insuffisance rénale vu le risque d'un effet plus prononcé (78). En général, les doses doivent être réduites (79).
- La codéine et la morphine sont à éviter de préférence chez des patients avec une insuffisance rénale et/ou en dialyse.
- Hydromorphone : peut être utilisée avec prudence et sous monitoring (79).
- L'emploi du fentanyl et de la méthadone est probablement sûr chez des patients insuffisants rénaux (79).

16.4.3 Personnes âgées

- L'âge peut affecter la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des opioïdes bien que l'importance clinique de ces changements ne soit pas claire (79)
- Les recommandations pratiques incluent une révision minutieuse des indications de l'administration d'opioïdes, tant au début qu'à des intervalles réguliers ensuite, instaurant les opioïdes prudemment à faible dose et avec des intervalles de dosage plus longs, tout en considérant régulièrement la réduction de la dose, la substitution et l'arrêt. Si possible, d'autres médicaments ne doivent pas être prescrits pour gérer les effets indésirables des opioïdes (79).

16.4.4 Autres

- La codéine est une prodrogue qui est transformée en morphine au niveau du CYP2D6. Un effet excessif a été observé chez les métaboliseurs ultra-rapides de la codéine (78), avec un risque accru d'effets indésirables comme la dépression respiratoire. Le jeune âge et des troubles associés à des problèmes respiratoires, en particulier l'apnée de sommeil, semblent être un facteur de risque important de problèmes respiratoires sévères lors de la prise de codéine (80). Par contre, chez les métaboliseurs lents (5 à 10% de la population caucasienne), l'effet analgésique de la codéine peut être insuffisant (78)

16.5 Précautions et monitoring

- 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 (78).
- 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 (78).
- **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. (79).
- 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 (78)
- En cas d'usage chronique d'un opioïde, il convient de lutter préventivement contre la constipation à l'aide d'un traitement laxatif (78)
- 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, (78). La libération du médicament peut également augmenter avec la température (chaleur extérieure, fièvre, exercices vigoureux) (79). 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 48h (au lieu de 72h). Une grande prudence est de rigueur chez les patients cachectiques (78).
- 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 (78).

17 Références

1. McNicol Ewan D, Ferguson McKenzie C, Schumann R. Methadone for neuropathic pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017.
2. 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.
3. 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.
4. Chevalier P. RCT met 'enriched enrollment'. Het risico van bias en beperkte veralgemeenbaarheid. *Minerva* 2012;11: 103.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Henrard G, Cordyn S, Chaspierre A, kessels T, Mingels S, Vanhalewyn M. Prise en charge de la douleur chronique en première ligne de soins. EBM Practice Net groupe de travail réalisation de recommandations de première ligne 2017.
11. Dowell D, Haegerich T, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain - United States. *MMWR Recomm Rep* 2016;65: 1-49.
12. 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>.
13. 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).
14. Paice JA, Portenoy R, Lacchetti C, Campbell T, Chevillat 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.
15. Department of Health. Pharmacological management of cancer pain in adults: national clinical guideline no 9. 2015.

16. KCE - Belgian Healthcare Knowledge Centre. Supportive treatment for cancer – Part 3: Treatment of pain: most common practices. 2013.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Kraemer HC, Kupfer DJ. Size of treatment effects and their importance to clinical research and practice. *Biological psychiatry* 2006;59: 990-6.
26. 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.
27. Cepeda MS, Camargo F, Zea C, Valencia L. Tramadol for osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.

32. 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.
33. Haroutounian S, McNicol Ewan D, Lipman Arthur G. Methadone for chronic non-cancer pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012.
34. Quigley C. Hydromorphone for acute and chronic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013.
35. 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.
36. 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.
37. Rauck R, Rapoport R, Thippahawong 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. Santos J, Alarcão J, Fareleira F, Vaz-Carneiro A, Costa J. Tapentadol for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015.
42. McNicol Ewan D, Midbari A, Eisenberg E. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013.
43. 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.
44. Chaparro LE, Wiffen PJ, Moore RA, Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.

50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. Gaskell H, Derry S, Stannard C, Moore RA. Oxycodone for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Tramadol with or without paracetamol (acetaminophen) for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017.
58. 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.
59. 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.
60. Hadley G, Derry S, Moore RA, Wiffen Philip J. Transdermal fentanyl for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013.
61. Nicholson Alexander B, Watson Graeme R, Derry S, Wiffen Philip J. Methadone for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017.
62. Schmidt-Hansen M, Bennett Michael I, Arnold S, Bromham N, Hilgart Jennifer S. Oxycodone for cancer-related pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017.
63. Schmidt-Hansen M, Bromham N, Taubert M, Arnold S, Hilgart Jennifer S. Buprenorphine for treating cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015.
64. Wiffen PJ, Derry S, Naessens K, Bell Rae F. Oral tapentadol for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015.
65. Wiffen PJ, Wee B, Moore RA. Oral morphine for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016.
66. 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.
67. Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013.
68. Schuster M, Bayer O, Heid F, Laufenberg-Feldmann R. Opioid Rotation in Cancer Pain Treatment. *Deutsches Arzteblatt international* 2018;115: 135-42.
69. 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.
70. 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.

71. Ali K, Raphael J, Khan S, Labib M, Duarte R. The effects of opioids on the endocrine system: an overview. *Postgraduate medical journal* 2016.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. CBIP. Les opioïdes dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses. *Folia Pharmacotherapeutica* septembre 2016.
78. CBIP. Répertoire Commenté des Médicaments. *Répertoire Commenté des Médicaments* 2018.
79. Brayfield A. *Martindale: The Complete Drug Reference: Pharmaceutical Press; 2017.*
80. CBIP. Restriction de l'utilisation de codéine comme analgésique chez l'enfant. *Folia Pharmacotherapeutica* octobre 2013.

Réunion de Consensus organisée par l'INAMI,
Service des soins de santé, Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

Impression : INAMI