



RÉFÉRENTIEL

# Utilisation des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse chez l'adulte

Recommandations de bonne pratique clinique  
par consensus formalisé

n°4

LES CAHIERS DE LA SFETD



Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur

# SOMMAIRE

<b>Introduction</b> . . . . .	<b>3</b>
<b>Méthodologie</b> . . . . .	<b>4</b>
Objectifs des recommandations . . . . .	4
Cible des recommandations . . . . .	4
Méthodes générales d'élaboration des recommandations . . . . .	4
Phase 1 : revue systématique de la littérature aboutissant à des propositions de recommandations . . . . .	5
Recherche bibliographique . . . . .	6
Phase 2 et 3 : Cotation par des experts et reformulation des recommandations . . . . .	7
Phase 4 : Lecture . . . . .	8
<b>Guide pour lire les recommandations</b> . . . . .	<b>8</b>
1. L'effet traitement issue des preuves . . . . .	8
2. La confiance que l'on peut avoir dans les preuves . . . . .	9
3. Le degré d'accord des experts pour chaque recommandation . . . . .	9
<b>Argumentaire</b> . . . . .	<b>10</b>
1. Quels sont les bénéfices et les indications des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse (DCNC) ? . . . . .	10
2. Quels sont les risques et les précautions à prendre lors de l'utilisation des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse ? . . . . .	26
3. Conclusion . . . . .	36s
<b>Références</b> . . . . .	<b>38</b>

## Groupe de pilotage

- Valeria MARTINEZ, (Coordinatrice), Anesthésiste-, Algologue, MD, PhD, PH CETD du CHU Garches/Boulogne
- Xavier MOISSET, Neurologue, Interne en Neurologie, Doctorant en science, Inserm U-1107, CHU de Clermont-Ferrand
- Virginie PIANO, Médecin généraliste-algologue, MD, PhD, PH médecine interne – Consultation douleur, CH de La Dracénie, Draguignan
- Viet-Thi TRAN, Médecin généraliste, MD, CCA, doctorant en science, INSERM U1153, CHU Bichat
- Anne-Priscille TROUVIN, Rhumatologue-algologue, MD, CCA, CETD du CHU de Rouen
- Pascale VERGNE-SALLE, Rhumatologue-algologue, MD, PhD, PU-PH, CETD du CHU de Limoges
- Nicolas AUTHIER, Pharmacologue-Addictologue, MD, PhD, MCU-PH, service de pharmacologie du CHU de Clermont-Ferrand

## Experts sollicités

- Michel LANTÉRI-MINET, Neurologue, MD, PhD, PH CETD CHU Nice  
*Pour expertise dans céphalée/migraine*
- Joelle MICALLEF, Pharmacologue Addictovigilant, MD, PhD, MCU-PH CHU de Marseille  
Centre d'Addictovigilance PACA Corse – Service de Pharmacologie Clinique & Pharmacovigilance, APHM  
*Pour expertise dans mésusage/addiction*

## Groupe de cotation

- Martine Chauvin, Représentante malade (AFVD)
- Élisabeth Collin, Médecin généraliste, Algologue/CHU, Paris, hôpital public
- Étienne Dahan, Rhumatologue, CHU Strasbourg, hôpital public
- Rodrigue Deelens, Médecin généraliste, Algologue, CH Caen, hôpital public
- Virginie Dousset, Neurologue, Algologue, CHU, Bordeaux, hôpital public
- Bénédicte Eschalié, Médecin généraliste, Clermont-Ferrand, hôpital public

- Jean-Michel Gautier, IRD CHU, Montpellier, hôpital public
- Isabelle Jubin, IRD collégiale douleur AP/HP, Paris, hôpital public
- Sylvain Mathieu, Rhumatologue, Clermont-Ferrand, hôpital public
- Katell Menart, Médecin généraliste, soins palliatifs, Ceyras, hôpital public, libéral
- Michel Olivier, Anesthésie, Algologue, CHU, Toulouse, hôpital public
- François Pichon, Médecine interne, Paris, libéral
- Françoise Radat, Psychiatre, Bordeaux, libéral
- Patrice Rat, Gériatre, Marseille, hôpital public
- Francine Zonens, Gériatre, Algologue, Paris, hôpital public

## Groupe de lecture

- Nadine Attal, Nadine, Neurologue, Boulogne, CHU
- Anne Bera, Rhumatologue, Lille, CHU
- José-Louis Caravias, Médecine interne, Argenteuil, CHG
- Marie-Quitterie Cera, CH de Pau
- Romain Chiquet, Généraliste, Lille, CHRU
- Ludovic Douay, Urgentiste, Amiens, CHU
- Jean-Claude Gascoin, Généraliste, Meulan, Ville
- Leah Guichard, Anesthésiste, Garches, CHU
- Jacques Istria, Urgentiste, Toulon, CH
- Jean-Louis Lajoie, Généraliste, Besançon, Ville
- Céline Liss, CHU de Reims
- Karima Mezaib, Généraliste, Paris, CHU
- Joëlle Micallef, Pharmacologue, Marseille, CHU
- Michel-Dhaine, Céline, Généraliste, Les Mureaux, CHG
- Christian Minello, Anesthésiste, Dijon, CHU
- Isabelle Nègre, Anesthésiste, Paris, CHU
- Sophie Pouplin, Rhumatologue, Rouen, CHU
- Sylvie Rostaing, Anesthésiste, Paris, CHU
- Eric Serra, Psychiatre, Amiens, CHU
- Véronique Tuzzolino, Gériatre, Marseille, CHU
- Wood, Chantal, Pédiatre, Limoges, CHU

# Introduction

Depuis le premier rapport de 1994 sur la prise en charge insuffisante de la douleur<sup>1</sup>, avec notamment une sous-utilisation des morphiniques, la prescription des antalgiques à base d'opioïdes a bien changé. Les indications de prescriptions se sont assouplies et se sont étendues aux douleurs chroniques non cancéreuses (DCNC) avec notamment en France les recommandations de Limoges portant sur les douleurs ostéo-articulaires publiées en 1999 et réévaluées en 2010<sup>2, 3</sup>. La place des opioïdes a également été définie au sein des recommandations pour la prise en charge de la douleur neuropathique<sup>4</sup>. Cependant, le risque de mésusage et notamment d'addiction a fait l'objet de plusieurs publications alarmantes aux Etats-Unis et a relancé la controverse sur leur utilisation dans la DCNC<sup>5-8</sup>. Déjà, les recommandations deviennent plus strictes aux USA en raison du nombre de décès et de comorbidités engendrées par la mauvaise utilisation des opioïdes forts<sup>9</sup>. Malheureusement, une réglementation trop stricte risquerait de priver certains patients souffrant de DCNC réfractaires aux autres thérapeutiques d'un traitement pouvant être justifié, entraînant un problème éthique. De ce fait, il devient à ce jour nécessaire d'aider à la bonne prescription d'opioïdes forts dans l'indication de la DCNC. La Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur (SFETD) se positionne donc avec ces nouvelles recommandations, afin d'améliorer l'efficacité et la sécurité de la prise en charge de nos patients avec une prescription responsable et scientifiquement étayée.

# Méthodologie

## Objectifs des recommandations

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

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

## Cible des recommandations

Ces recommandations s'adressent à tous les praticiens – quelle que soit leur spécialité - exerçant en ambulatoire et/ou en milieu hospitalier et amenés à prescrire des opioïdes forts chez des patients adultes. Ces recommandations ont également pour objectif de sensibiliser et d'informer les usagers.

## Méthodes générales d'élaboration des recommandations

La méthodologie de ce travail s'est inspirée de celle proposée par la HAS pour les Recommandations par consensus formalisé<sup>10</sup>. Cette méthode se déroule en 5 étapes : 1) revue systématique de la littérature aboutissant à des propositions de recommandations; 2) cotation par des experts avec formulation de critiques et suggestion de modifications ; 3) rédaction d'une version initiale des recommandations prenant en compte les remarques des experts ; 4) lecture par un panel de médecins représentatifs des futurs utilisateurs des recommandations et 5) finalisation.

# Phase 1 : revue systématique de la littérature aboutissant à des propositions de recommandations

Tout d'abord, le groupe de pilotage, constitué de médecins experts sur le sujet et formés à la recherche bibliographique, a fait une revue systématique de la littérature, analysé, synthétisé et gradé les preuves selon leur crédibilité et validité en utilisant la méthode GRADE<sup>11-16</sup>. Cette revue de la littérature a été définie par le cadre ci après :

## ■ Population étudiée

Les études portant sur des adultes, souffrant de douleurs chroniques non cancéreuses (DCNC) causées par une origine musculo-squelettique, neuropathique ou associant ces deux composantes ont été incluses. Selon la définition de l'International Association for the Study of Pain (IASP), la chronicité de la douleur est définie par une évolution de plus de 3 mois. Les études s'intéressant aux populations de vétérans aux USA ont été exclues car jugées non transposables à la population cible de nos recommandations.

## ■ Interventions étudiées

Toutes les études portant sur l'utilisation d'opioïdes forts disponibles sur le marché français en 2013 et utilisés en pratique de ville, administrés per os, par voie muqueuse ou transdermique (sulfate de morphine, chlorydrate d'oxycodone, chlorydrate d'hydrocodone, fentanyl, citrate de fentanyl) ont été incluses. Le tapendadol, molécule pour laquelle l'autorisation de mise sur le marché français était en discussion en 2014, a été également inclus dans nos recherches. Les études évaluant les opioïdes forts administrés par voie intraveineuse, sous-cutanée et intra-thécale ont été exclues, car leur utilisation a été jugée suffisamment rare en médecine de ville et ne concernaient pas les praticiens ciblés par nos recommandations. La méthadone et la buprénorphine ont été exclues de notre évaluation, car utilisées essentiellement en France comme traitement de substitution et non à visée antalgique en douleur chronique.

## ■ Comparateurs

Les études comparant un opioïde fort à placebo ou à un control actif (autre opioïde fort ou autre analgésique non opioïde) ont été incluses.

## ■ Critères de jugement

L'évaluation de l'intérêt de la prescription d'opioïdes forts se pose en terme de bénéfice/risque pour le patient. Nous avons considéré :

Bénéfices	Risques
Taux de patient avec un soulagement de plus de 50 %	Arrêt pour effets indésirables
Taux de patient avec un soulagement de plus de 30 %	Effets indésirables rapportés
Diminution de l'intensité de la douleur	Risque de mésusage
Amélioration de la fonction	Risque d'addiction
Amélioration de la qualité de vie	Arrêt pour inefficacité

## ■ Quantification de l'effet

Afin d'harmoniser l'hétérogénéité des méthodes de mesure des critères de jugement au sein des différentes études, il a été défini au préalable un tableau permettant de classer l'effet observé, défini comme : non détectable, faible, modéré et important (**Tableau A**). Les seuils ont été définis à partir des données de la littérature <sup>10, 17</sup>, ainsi que par consensus au sein du groupe de pilotage. Cette méthode a pour avantage de permettre la comparaison de l'effet-traitement entre différents critères de jugement et entre différentes pathologies. Il permet également une lecture simple et rapide par des cliniciens non experts en statistique.

## Recherche bibliographique

La littérature concernant les opioïdes forts dans la douleur non cancéreuse étant abondante, nous avons utilisé une stratégie de recherche bibliographique en 3 temps.

- Premier temps : recherche des méta-analyses et des cohortes correspondant aux critères précédemment énoncés, sans restriction de dates ;
- Deuxième temps : recherche des essais contrôlés randomisés (ECR) publiés après la date de la dernière méta-analyse jusqu'en juin 2014 ;
- Troisième temps : recherche des preuves dans les thématiques non couvertes par les méta-analyses et / ou les ECR (par exemple : recherche bibliographique sur les outils d'évaluation du mésusage).

La recherche bibliographique a été effectuée sur PUBMED, EMBASE, CENTRAL et la base DARE à partir des équations de recherche (**Annexe 1**). La synthèse de la sélection des études est rapportée dans le diagramme de flux (**Annexe 2**).

Les données ont été extraites par deux personnes, en double, de manière indépendante (**Annexe 3.1 à 3.5**).

A partir des données de la littérature, le groupe de travail a formulé une première proposition de recommandations.

## **Phase 2 et 3 : Cotation par des experts et reformulation des recommandations**

Les recommandations obtenues lors de la phase précédente ont été présentées en séance plénière lors du congrès de la SFETD de 2014. Lors de cette présentation, le groupe de cotation, formé de 9 experts reflétant l'ensemble des spécialités médicales impliquées dans la prescription d'opioïdes, a écouté le débat de la salle. Ensuite, les experts ont coté chacune des recommandations à l'aide d'une échelle numérique allant de 0 (désaccord complet) à 10 (accord complet). Leurs cotations ont permis de sélectionner, par un vote en deux tours, les recommandations les plus pertinentes et celles qui devaient être améliorées, permettant d'intégrer aux données de la science l'expérience pratique des médecins. Seules les recommandations avec un accord « fort » ou « relatif » ont été retenues. Celles qui n'ont pas obtenu de consensus par les experts ont été exclues. Les résultats obtenus aux deux tours de vote sont synthétisés dans l'Annexe 6. Les remarques émises lors de l'étape de cotation ont été intégrées dans une nouvelle version des recommandations.

## Phase 4 : Lecture

Les recommandations ont été soumises à un comité de lecture de 30 personnes comprenant à la fois des prescripteurs, des patients et des pharmaciens. Le groupe de lecture a donné son avis sur la lisibilité et la faisabilité des recommandations en utilisant la grille d'évaluation AGREE II.

# Guide pour lire les recommandations

Chaque recommandation repose sur trois éléments : les preuves de l'effet du traitement en question, la confiance que l'on peut avoir dans les preuves et l'accord des experts.

## 1. L'effet traitement issue des preuves

Chaque recommandation est suivie d'une évaluation de l'effet du traitement évalué dans la littérature. L'effet peut être classé en : non détectable, faible, modéré ou important.

Tableau A : Quantification de l'effet-traitement

Taille de l'effet	Pourcentage d'amélioration	Différence moyenne sur échelle numérique de 100 points <sup>17</sup>	Différence moyenne standardisée <sup>18, 19</sup>	Augmentation (↑) ou diminution (↓) risque relatif
Non détectable	0 et 10 %	Différence non significative	Différence non significative	Différence non significative
Effet faible	< 30 %	< 10 significative	< 0,2	↑ : 1 et 1.25 ↓ : Entre 0.75 et 1
Effet modéré	Entre 30 % et 50 %	10-30 significative	Entre 0,2 et 0,6	↑ : 1.25 et 2 ↓ : Entre 0.5 et 0.75
Effet important	> 50 %	> 30 significative	>0,6	↑ : > 2 ↓ : <0.5

## 2. La confiance que l'on peut avoir dans les preuves

Chaque recommandation est évaluée selon la méthode GRADE <sup>11-16</sup>. Cela revient à évaluer la confiance que l'on peut avoir aux preuves apportées par la littérature.

Tableau B : Les 4 catégories de la qualité des preuves GRADE

⊕⊕⊕⊖	<b>TRÈS FAIBLE</b>	Confiance très limitée que le vrai effet soit proche de l'effet observé, de nouvelles études ont une forte probabilité de modifier l'effet observé.
⊕⊕⊖⊖	<b>FAIBLE</b>	Confiance limitée que le vrai effet soit proche de l'effet observé, de nouvelles études peuvent modifier l'effet observé.
⊕⊕⊕⊕	<b>MODÉRÉ</b>	Confiance élevée que le vrai effet soit proche de l'effet observé, de nouvelles études préciseront probablement l'effet observé.
⊕⊕⊕⊕	<b>FORTES</b>	Confiance très élevée que le vrai effet soit proche de l'effet observé, de nouvelles études ne modifieront pas l'effet.

## 3. Le degré d'accord des experts pour chaque recommandation

Chaque recommandation a été soumise à un vote à deux tours par le groupe d'experts. Seules les recommandations faisant consensus ont été retenues. L'accord des experts est classé soit fort, soit relatif selon les règles préétablies (**Tableau C**). Le degré d'accord des experts prend toute sa signification devant l'absence ou l'impossibilité de recueillir des preuves pour la question posée, ainsi que le choix d'un groupe pluridisciplinaire d'experts.

Tableau C : Classement des recommandations en fonction du vote (selon document de la HAS)<sup>10</sup>

Accord entre experts	Distribution des cotations	Médiane
Accord fort	[7-9]	≥ 7
Accord relatif	[5-9]	≥ 7
Absence de consensus	Autres situations	

# Argumentaire

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

### 1.1 Preuves d'efficacité

#### Toutes étiologies confondues :

Vingt et une revues systématiques avec méta-analyse ont étudié l'intérêt des opioïdes forts dans la DCNC. Sept regroupaient des études avec des DCNC variées<sup>20-24</sup>, cinq concernaient uniquement des douleurs neuropathiques<sup>25-31</sup>, quatre des douleurs d'arthrose<sup>32-38</sup> et trois des lombalgies chroniques<sup>34, 36, 39</sup>. La synthèse des résultats de ces méta-analyses est rapportée dans les **tableaux 1 et 2**. Globalement, l'efficacité des opioïdes est similaire quelle que soit l'étiologie. La diminution de l'intensité de la douleur est en moyenne de 10 à 30 points sur une échelle numérique de 100 points<sup>21, 23, 26, 29, 32-34, 36, 37, 40</sup>. L'amélioration de la qualité de vie dans la DCNC est faible sur la composante psychique et n'a pas pu être démontrée sur la composante physique. Une revue systématique s'est intéressée aux études avec prise d'opioïdes durant plus de 6 mois chez les personnes de plus de 60 ans<sup>40</sup>. Dans cette situation, 44 % des patients rapportent un soulagement de plus de 50 %. Ce point est confirmé par les cohortes qui montrent que le nombre médian de patients qui obtiennent une antalgie d'au-moins 50 % à long terme est de 46 %<sup>41-44</sup> (**Tableau 3**).

#### Commentaires :

Ces résultats doivent être interprétés en connaissant les limites des études incluses dans ces méta-analyses. La majorité des études ont exclu les patients atteints de syndrome dépressif ou de troubles psychiatriques majeurs, diminuant ainsi le caractère transposable des résultats à la pratique quotidienne<sup>45-62</sup>. D'autre part, la majorité des études incluses dans les méta-analyses ont exclu les patients présentant des risques de mésusages ou d'addiction tels que les antécédents d'abus médicamenteux, d'éthylisme ou d'utilisation concomitante de benzodiazépine.

## **Douleurs neuropathiques**

Les résultats de cinq méta-analyses rapportent une efficacité modérée des opioïdes forts dans la diminution de l'intensité des douleurs neuropathiques <sup>25-31</sup> (PREUVES FORTES). Il faut traiter 4 patients pour avoir un patient soulagé à plus de 30 %, et 6 patients pour avoir un patient soulagé à plus de 50 % (PREUVES MODÉRÉES). Une amélioration modérée de la qualité du sommeil est retrouvée dans la douleur neuropathique <sup>29</sup> (PREUVES FAIBLES) (Tableau 1).

Commentaires :

En ce qui concerne les ECR dans la douleur neuropathique, les études incluses dans les méta-analyses sont en général de petite taille, de courte durée et ont une mauvaise gestion des données manquantes. Les étiologies concernent essentiellement la douleur neuropathique périphérique avec par ordre de fréquence : la douleur post-zostérienne, la polyneuropathie diabétique, la douleur de membre fantôme et la lombo-radiculopathie <sup>51, 54-58</sup>. L'échec de traitement de première intention n'est pas spécifié dans trois quart des cas. Les études les plus récentes publiées après la dernière méta-analyse sont au nombre de deux<sup>63, 64</sup>. Elles évaluent le tapentadol dans les douleurs neuropathiques du diabète dans deux ECR de méthodologie enrichie avec un NNT compris entre 9 et 10, sur une population déjà très sélectionnée. Il apparaît que le tapentadol est plus efficace que le placebo <sup>65</sup>, mais aussi efficace que l'oxycodone<sup>66</sup> dans le soulagement de la douleur neuropathique, avec une meilleure tolérance digestive du tapentadol. Cependant, le risque de biais méthodologique de ces études ne permet pas de conclure spécifiquement <sup>67</sup>.

## **Douleurs d'arthrose des membres**

Les résultats de quatre méta-analyses rapportent une efficacité modérée des opioïdes forts dans la diminution de l'intensité des douleurs d'arthrose des membres inférieurs <sup>32, 33, 37, 68</sup> (PREUVES FORTES). L'amélioration de la fonction dans les douleurs d'arthrose des membres est modérée <sup>37, 38</sup> (PREUVES FORTES) (Tableau 1).

Commentaires :

Dans l'arthrose, les ECR concernent essentiellement les gonarthroses et les coxarthroses responsables de douleurs modérées à sévères, en échec des

traitements par paracétamol et AINS<sup>69-78</sup>. Deux articles ont inclus des arthroses des membres inférieurs très évoluées candidates à une chirurgie prothétique avec malgré tout un effet antalgique modéré<sup>71, 73</sup>. Dans l'arthrose, la durée des ECR ne dépasse pas 12 semaines.

### Douleurs lombaires

Les résultats de trois méta-analyses rapportent une efficacité modérée des opioïdes forts dans la diminution de l'intensité des lombalgies chroniques<sup>34, 36, 39</sup> (PREUVES FORTES). Il faut traiter entre 4 et 6 malades présentant des lombalgies chroniques pour obtenir un patient amélioré de plus de 30 %<sup>28, 29, 38</sup>. Il existe une efficacité modérée dans l'amélioration de la fonction (PREUVES MODÉRÉES), et nous ne disposons pas de preuve concernant la qualité de vie.

**Tableau 1: Synthèse globale des preuves d'efficacité apportées par les méta-analyses sur l'utilisation des opioïdes dans la DCNC**

Type de douleur	Soulagement de plus de 50%	Soulagement de plus de 30%
DCNC variées	44 % soulagé à 6 mois ⊕⊕⊖⊖	ND
DN	46 % soulagé vs 30 % NNT = 5.9 ⊕⊕⊕⊖	57 % soulagé vs 34 % NNT = 4 ⊕⊕⊕⊖
Lombalgie chronique	37 % soulagé vs 23 % NNT = 4 ⊕⊖⊖⊖	48 % soulagé vs 32 % NNT = 6 ⊕⊕⊕⊖
Arthrose des membres	ND	ND
Fibromyalgie	ND	ND
Céphalée/migraine	ND	ND

DCNC : douleur chronique non cancéreuse, DN : douleur neuropathique, NNT : nombre nécessaire à traiter, ND : non déterminé, QVD : qualité de vie. Ce tableau présente la synthèse des méta-analyses selon 5 critères : soulagement > 50%, soulagement >30%, diminution de la douleur, amélioration de la fonction et amélioration de la qualité de vie selon les preuves d'efficacité côté de très faibles ⊕⊖⊖⊖ à ⊕⊕⊕⊕ fortes.

Effet modéré = correspond à une diminution des douleurs de 1 à 3 point sur une échelle de 11 points et/ou à un soulagement ou amélioration estimé entre 30 à 50 %.

## Commentaires :

En ce qui concerne les ECR dans la lombalgie chronique, les étiologies sont variées avec des discopathies dégénératives, des spondylolisthésis, des hernies discales, des canaux lombaires étroits et une petite proportion de fractures vertébrales, représentant la diversité des patients vus en consultation <sup>45-50, 79, 80</sup>. La moitié des études ont inclus des patients déjà sous opioïdes forts <sup>45-47, 79</sup>. Enfin, 5 études sur 8 sont des essais d'enrichissement avec une première phase de titration et une deuxième phase randomisée contrôlée contre placebo chez les patients répondeurs en fin de titration, cette méthodologie procurant un niveau de preuve moins élevé <sup>47-49, 79, 80</sup>. Une étude combinant les résultats de trois ECR <sup>81-83</sup>, incluant un total de 2968 patients avec des douleurs lombaires ou d'origine arthrosique, a montré une efficacité identique entre l'oxycodone et le tapentadol, avec une meilleure tolérance digestive du tapentadol <sup>84</sup>. Dans la lombalgie, la durée des ECR ne dépasse pas 12 semaines.

<b>Diminution de la douleur</b>	<b>Amélioration de la fonction</b>	<b>Amélioration de la QDV</b>
Effet modéré ⊕⊕⊕⊖	Effet modéré ⊕⊕⊕⊕	Effet modéré QDV mental Non détectable QDV physique ⊕⊕⊖⊖
Effet modéré ⊕⊕⊕⊕	ND	Effet modéré sommeil ⊕⊕⊖⊖
Effet modéré ⊕⊕⊕⊕	Effet modéré ⊕⊕⊕⊖	ND
Effet modéré ⊕⊕⊕⊕	Effet modéré ⊕⊕⊕⊕	ND
Pas d'effet ⊕⊖⊖⊖	Pas d'effet ⊕⊖⊖⊖	Dégradation QDV ⊕⊖⊖⊖
ND	ND	ND

**Tableau 2 : Synthèse globale des preuves des risques apportées par les méta-analyses sur l'utilisation des opioïdes dans la DCNC**

Type de douleur	Sortie pour effets indésirables	Sortie pour inefficacité
DCNC variées	PO 22.9 % TD 12.1 % ⊕⊕⊖⊖ 13 % vs 4 %, NNH = 12.5	PO 10.3 % TD 7.6 % ⊕⊕⊖⊖ 12 % vs 2 % NNH = 11.5
DN	⊕⊕⊕⊖	⊕⊕⊕⊖
Lombalgie chronique	NNH = 6 ⊕⊕⊕⊖	NNH = 5 ⊕⊕⊕⊖
Arthrose des membres	NNH =15 ⊕⊕⊕⊕	ND
Fibromyalgie	ND	ND
Céphalée/Migraine	ND	ND

DCNC : douleur chronique non cancéreuse, DN : douleur neuropathique, ND : non déterminé, QVD : qualité de vie. NNT (Number needed to treat) et NNH (Number needed to Harm) extraits des méta-analyses ou calculés à partir du RR ou OR. Ce tableau présente la synthèse des méta-analyses selon 5 critères : sortie pour effets indésirables, sortie pour inefficacité, effets indésirables en NNH, addiction et mésusage selon les preuves d'efficacité côté de très faibles à fortes.

<b>Effets indésirables Exprimé en NNH</b>	<b>Addiction</b>	<b>Mésusage</b>
Constipation = 3.4 Sédation = 5.3 Nausée = 5 Vomissement = 8.1 Vertige =8 ⊕⊕⊕⊖	0 à 2.8 % ⊕⊖⊖⊖	ND
Constipation =4 Sédation = 7 Nausée = 6 Vomissement = 12 ⊕⊕⊕⊖	⊕⊖⊖⊖	ND
Constipation =9 Sédation = 16 Nausée = 8 ⊕⊕⊕⊖	ND	5 à 24 % ⊕⊕⊕⊖
Un effet secondaire = 12 ⊕⊕⊕⊖	ND	ND
ND	ND	6 % ⊕⊖⊖⊖
ND	ND	50 % ⊕⊖⊖⊖

**Tableau 3 : Synthèse des preuves apportées par les cohortes**

		<b>Médiane [min-max]</b>	<b>Nombre d'études (nombre de patients)</b>
La persistance de prescription	à 3 mois	81 % [47- 90]	6 (2368)
	à 6 mois	70 % [27-94]	11 (2832)
	à 12 mois	41 % [10-80]	12 (11278)
La posologie moyenne en fin de suivi (en mg équivalent morphine)		76 % [11- 266]	14 (10178)
Le taux d'addiction		0 à 2.8 %	6 (2003)
Le taux de mésusage		14 % [0-63]	14 (10411)
Apparition d'un effet indésirable		62 % [34-89]	10 (836)
Satisfaction à long terme		77 % [44- 90]	5 (1390)
Amélioration de plus de 50 %		44 % [26-98]	4 (732)

Le **tableau 3** présente le suivi au long cours des patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse sous opioïdes forts dans les études de cohorte.

Le **tableau 4** synthétise le traitement minimal de première intention à envisager avant l'introduction des opioïdes forts.

**RECO 1 : Les opioïdes forts ont montré une efficacité modérée dans le soulagement des DCNC dans les étiologies suivantes (PREUVES MODÉRÉES) :**

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

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

**Accord Fort**

**RECO 2 : Il est recommandé d'introduire les opioïdes forts uniquement après : (AVIS d'EXPERT)**

1. Un diagnostic précis de l'étiologie des douleurs chroniques.
2. Échec des traitements médicamenteux recommandés en première intention donnés aux doses maximum efficaces tolérées (voir **Tableau 4**).
3. Prise en charge globale du patient comprenant au minimum une prise charge psychologique chez les patients présentant une comorbidité dépressive ou anxieuse, une prise en charge sociale, professionnelle et rééducative pour les douleurs arthrosiques et les lombalgies chroniques.
4. Décision et objectifs partagés avec le patient qui est informé des bénéfices attendus et des événements indésirables encourus devant s'intégrer dans un contrat de soin entre le médecin prescripteur et le patient.

**Tableau 4 : Traitement de première intention à envisager avant l'introduction des opioïdes forts** <sup>3, 4, 67</sup>.

<b>Douleur neuropathique</b>	<b>Lombalgie chronique</b>	<b>Arthrose des membres inférieurs</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antidépresseur tricyclique ou antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antalgique de niveau 1</li> <li>• Antalgique de niveau 2</li> <li>• Anti-inflammatoires non stéroïdiens</li> <li>• Traitements locaux</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antalgique de niveau 1</li> <li>• Antalgique de niveau 2</li> <li>• Anti-inflammatoires non stéroïdiens</li> <li>• Traitements locaux</li> </ul>
ET/OU <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antiépileptiques de la classe des gabapentinoïdes utilisés seuls ou en association *</li> <li>• Patch de lidocaïne et/ou de capsaïcine haute concentration (en hospitalier uniquement) dans les douleurs neuropathiques périphériques localisées</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exercices physiques et rééducation</li> <li>• Thérapie cognitivo-comportementale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exercices physiques et rééducation</li> </ul>
Neurostimulation	Rééducation	Avis chirurgical pour arthroplastie
<b>Suivi psychologique en cas de comorbidités associées (dépression ou anxiété).</b>		

\* Ces traitements doivent être prescrits progressivement selon la tolérance et l'efficacité. L'échec du traitement de première intention est défini par l'absence d'efficacité des traitements aux doses maximales ou l'intolérance des traitements entrepris<sup>4</sup>.

## 1.2 Preuves d'inefficacité

### Fibromyalgie

Aucune preuve n'est apportée pour l'efficacité des opioïdes forts dans les douleurs chroniques dites dysfonctionnelles, notamment la fibromyalgie. Il n'y a aucune ECR de bonne qualité dans cette indication. Au contraire, un effet délétère a été récemment rapporté dans une cohorte de 1700 patients souffrant de fibromyalgie suivis pendant 12 mois avec une moindre amélioration du retentissement de la douleur sur la fonction, la dépression, le sommeil et la vie quotidienne par rapport au placebo<sup>85</sup>. Ce résultat confirme une étude de cohorte antérieure de plus petite taille qui montrait un pronostic fonctionnel moins bon chez les patients avec une fibromyalgie recevant des opioïdes, associé à un risque de mésusage de 6 %<sup>86</sup>.

**RECO 3 : Il est recommandé de ne pas utiliser d'opioïdes forts dans le traitement des maladies dites dysfonctionnelles et notamment dans la fibromyalgie (PREUVE FAIBLE).**

**Accord Fort**

### Migraine et céphalée

*A contrario* des anti-inflammatoires non stéroïdiens et des triptans recommandés en première intention dans le traitement de la crise migraineuse<sup>87</sup>, les opioïdes n'ont aucune action sur l'activation trigémino-vasculaire à l'origine de la douleur migraineuse. Par ailleurs, l'efficacité des opioïdes, notamment des opioïdes forts, dans le traitement de la migraine n'a pas été démontrée avec un niveau de preuve suffisant<sup>88</sup>. En effet, les seules preuves disponibles reposent sur des études anciennes datant des années 1990, qui révèlent que la mépéridine en intramusculaire a une efficacité similaire au ketoralac (3 études, N= 123) dans le traitement de crise de la migraine, tout en étant moins efficace que les antiémétiques (4 études, N= 254) et que la dihydroergotamine (4 études, N= 228). Enfin, nous ne disposons d'aucun ECR évaluant les opioïdes forts par voie per os dans la crise de migraine. De plus, les opioïdes forts induisent des nausées/vomissements qui vont majorer la symptomatologie digestive de la crise migraineuse.

Par ailleurs, il a été démontré que l'utilisation des opioïdes est un facteur de risque du développement d'une céphalée chronique quotidienne. Deux ECR évaluant les opioïdes pour des pathologies diverses (colite ulcéreuse, douleurs rhumatoïdes) rapportent une augmentation de l'apparition de céphalées chroniques quotidiennes et/ou de migraines transformées uniquement chez les patients aux antécédents de migraine épisodique<sup>89, 90</sup>. Une large étude de cohorte cas/contrôle aux USA, sur une population souffrant de migraine épisodique ou chronique, rapporte une association entre l'utilisation d'opioïdes et la fréquence de migraine chronique avec un OR de 2 (IC = 1,4-2,8)<sup>91</sup>. L'ensemble de ces données justifie de ne pas recommander l'utilisation des opioïdes forts dans le traitement de la crise migraineuse.

L'utilisation des opioïdes forts a été proposée depuis plus d'une vingtaine d'années dans le traitement prophylactique de la migraine réfractaire, notamment dans la migraine chronique. Une telle utilisation, fréquente aux USA, ne repose sur aucune preuve. L'évaluation à long terme d'une telle utilisation des opioïdes forts est en sa défaveur démontrant un rapport bénéfice/risque très défavorable, avec notamment un risque de mésusage dans cette indication évalué à 50 %<sup>44</sup>. Il est donc recommandé de ne pas utiliser de façon prophylactique les opioïdes forts dans la migraine réfractaire, notamment dans la migraine chronique.

L'utilisation des opioïdes forts dans le traitement des céphalées primaires non migraineuses, notamment les céphalées de tension et les céphalées trigémino-autonomiques, ne peut s'appuyer sur aucune donnée factuelle. Il ne peut donc pas être recommandé d'utiliser les opioïdes forts dans les céphalées de tension et les céphalées trigémino-autonomiques.

L'utilisation des opioïdes forts dans le traitement des céphalées secondaires peut se discuter lorsque cette utilisation est de courte durée, car la céphalée secondaire est elle-même de courte durée. Une telle utilisation n'est possible qu'en s'assurant que l'étiologie à l'origine de cette céphalée secondaire ne contre-indique pas l'utilisation des opioïdes forts du fait de leur potentiel à augmenter la pression intracrânienne.

**RECO 4 : Il est recommandé de ne pas utiliser d'opioïdes forts dans le traitement des céphalées primaires et notamment de la migraine (PREUVES MODÉRÉES)**

**Accord Fort**

D'autres situations de DCNC plus rares sont rencontrées en médecine ambulatoire en dehors de celles abordées dans ces recommandations. Il s'agit notamment des rhumatismes inflammatoires en échec de traitement, des douleurs chroniques chez les drépanocytaires, des pancréatites chroniques ou des douleurs chroniques liées à une endométriose. Devant l'absence de preuves et la particularité de chaque situation, nous conseillons au médecin généraliste de ne prendre la décision d'introduire un opioïde fort qu'en cas d'impasse thérapeutique et conjointement avec le spécialiste suivant le malade.

### 1.3 Quelles preuves sur la durée et la posologie ?

Les preuves des ECR sur l'utilisation des opioïdes forts dans les DCNC sont limitées à une durée maximum de 16 semaines (moyenne de 5 semaines)<sup>21</sup>, une posologie maximum de 300 mg d'équivalent sulfate de morphine par jour<sup>21</sup> et une dose médiane de 150 mg/j. L'analyse des cohortes rapporte une décroissance spontanée des prescriptions au cours du temps. Si la médiane de persistance de prescription est de 81 % [47 à 90] à 3 mois<sup>42, 85, 92-95</sup>, elle n'est plus que de 70 % [27 à 94] à 6 mois<sup>41, 43, 85, 92, 94-100</sup> et de 40 % [10 à 80] à 12 mois<sup>42, 44, 85, 88, 92-95, 98, 100-103</sup>. Le nombre médian de patients qui obtiennent une antalgie d'au-moins 50 % à long terme est de 46 %<sup>41, 43, 44, 92</sup>. Les posologies moyennes rapportées en fin de suivi vont de 11 à 266 mg d'équivalent morphine avec une médiane à 76 mg<sup>41, 43, 86, 92-95, 97, 100, 102-106</sup> et 44 à 90 % des patients interrogés en fin de suivi se disent satisfaits de leur traitement opioïde<sup>43, 94, 97, 107, 108</sup> (**Tableau 3**). Une revue systématique sur l'utilisation des opioïdes chez des seniors (> 60 ans) rapporte que pour ceux qui poursuivent les traitements au-delà de 6 mois, la posologie médiane qui permet d'obtenir un soulagement de 50 % est de 63 mg équivalent-morphine par jour<sup>109</sup>.

En ce qui concerne les personnes ayant une fonction rénale altérée, il est suggéré de débiter le traitement à une posologie plus faible et de préférer les molécules ayant un métabolisme hépatique conduisant à des métabolites inactifs (notamment le fentanyl transdermique). Chez la personne âgée, un contrôle de la fonction rénale est souhaitable tous les 6 mois si la clairance de la créatinine est supérieure à 60ml/min, plus régulièrement en-deçà<sup>110</sup>. Lors de l'initiation d'un traitement par opioïde fort, le patient doit être informé que le traitement sera arrêté en cas de non atteinte des objectifs fixés (par lui-même en concertation avec son médecin) et/ou en cas d'apparition d'effets indésirables incompatibles avec la poursuite du traitement opioïde au long court (**Tableau 5**).

**RECO 5 : Il n'est pas recommandé de poursuivre un opioïde fort au-delà de 3 mois en l'absence de bénéfice sur au-moins un des aspects suivants (PREUVES MODÉRÉES) :**

- Soulagement de la douleur
- Amélioration de la fonction
- Amélioration de la qualité de vie

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

**Accord Fort**

Les preuves des ECR sur l'utilisation des opioïdes forts dans les DCNC sont limitées à une durée maximum de 16 semaines, une posologie maximale de 300 mg et une médiane de 150 mg d'équivalent sulfate de morphine par jour. Les études de cohortes rapportent que pour les patients qui poursuivent le traitement à long terme (2/3 à 6 mois et 1/3 à 1 an), l'efficacité et la satisfaction sont bonnes. L'efficacité des opioïdes forts au long cours est obtenue avec des doses modérées, inférieure à 100 mg d'équivalent morphine /j. La majoration de la posologie ne semble pas apporter de bénéfice supplémentaire.

**RECO 6 : Il est recommandé de ne pas dépasser 150 mg d'équivalent morphine/j. Un avis spécialisé est recommandé au-delà de 150 mg (Avis d'experts).**

**Accord Fort**

Au delà de 150 mg/j d'équivalent morphine, un avis est recommandé auprès d'un centre de prise en charge de la douleur chronique, mais peu bien évidemment être demandé en-deçà. Dans le cas de difficultés pour obtenir un rendez-vous rapide, le patient peut être adressé au médecin spécialiste en rapport avec sa pathologie. Le **tableau 6** fournit les équivalences de dose entre les différents opioïdes forts et les doses maximales devant conduire à un avis spécialisé.

**Tableau 5 : Informations à donner aux patients avant l'initiation d'un traitement par opioïdes forts**

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

**Tableau 6 : Tableau équivalent-morphine et dose au-delà de laquelle il est recommandé de demander un avis <sup>111, 112</sup>**

<b>Molécules</b>	<b>Dose équivalente quotidienne</b>	<b>Dose au-delà de laquelle il est recommandé de prendre un avis spécialisé</b>
Morphine	60 mg/jour	150 mg/jour
Oxycodone	40 mg/jour	100 mg/jour
Fentanyl base	25 µg/heure	62,5 µg/heure
Hydromorphone	20 mg/jour	50 mg/jour

## 1.4 Quelles preuves sur la comparaison des différents opioïdes forts ?

Une méta-analyse en réseau a été réalisée pour comparer l'efficacité et la tolérance de différents opioïdes forts administrés par voie orale ou transdermique <sup>113</sup>. Cette méta-analyse, qui a combiné les étiologies, est néanmoins intéressante pour notre question car 70 % des études concernaient des douleurs non cancéreuses. Au total, 56 études ont été incluses :

Morphine vs. placebo : n=3

Morphine vs. autre opioïde : n=13

Morphine vs. fentanyl vs. méthadone : n=1

Oxycodone vs. autre opioïde : n=4

Opioïde fort vs. placebo : n=34

À l'issue de cette méta-analyse en réseau, il n'apparaît pas de différence claire entre les différents opioïdes forts per os, que ce soit en termes d'efficacité ou en termes de risque iatrogène. Le fentanyl en patch trans-dermique présente le risque de sortie d'étude pour effets indésirables le plus bas et cela est significatif par rapport à la morphine <sup>113</sup>.

**RECO 7 : Tous les opioïdes forts semblent similaires en terme d'efficacité, quelle que soit l'indication. À ce jour, il n'est pas recommandé d'utiliser un opioïde fort plus qu'un autre (PREUVES MODÉRÉES).**

Toutefois le choix doit prendre en considération :

- La facilité de titration
- Le coût (**Tableau 7**)
- Les effets indésirables présentés par le patient
- Les données actuelles de la science
- Les AMM
- Le remboursement du traitement

**Accord Fort**

**Tableau 7 : Opiïodes forts disponibles en France par voie per os ou transdermique indiqués dans le traitement des DCNC ; (AMM, Remboursement, Prix)**

DCI	Nom commercial	Voie d'administration
Buprénorphine	Temgésic, Génériques (Arrow, Biogaran) <i>Subutex</i>	SL
Fentanyl base	Durogesic, Matrifen, Génériques (Actavis, Biogaran, EG, Mylan, Ranbaxy, Ratiopharm, Sandoz, Teva, Winthrop, Zentiva)	TD
Hydromorphone	Sophidone	PO
Morphine sulfate LI	Actiskenan, Oramorph, Sevredol	PO
Morphine sulfate LP	Moscontin, Skénan	PO
Oxycodone LI	Oxynorm, Oxynormoro	PO
Oxycodone LP	Oxycontin	PO
Tapentadol LP	Palexia	PO

**Opiïodes non injectables disposant d'une AMM en France au 31/10/2014**

DC : Douleurs Chroniques ; DCI : Dénomination commune internationale ; DDD : Defined Daily Dose ; LP : libération prolongée ; LI : libération immédiate ; PO : per os ; SL : sub-linguale ; TD : Trans-dermique.

Les quatre niveaux de SMR sont les suivants, les trois premiers seulement donnant lieu à un avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables :

– SMR important : Remboursement à 65 %.

– SMR modéré : Remboursement à 30 %.

– SMR faible : Remboursement à 15 %

Insuffisant : Avis défavorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables.

AMM	Remboursement pour les DCNC	Prix/jour pour 1 DDD
Douleurs intenses, en particulier douleurs post-opératoires, douleurs néoplasiques ; <i>Traitement substitutif des pharmaco-dépendances majeures aux opiacés</i>	65 %	3 € pour Temgésic 0,2 mg 1,2 € pour Subutex à 0,4 mg 1,11 € pour génériques à 0,4 mg
Douleurs chroniques sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes	Non (65 % uniquement pour douleurs du cancer)	2,25 €
Douleurs intenses d'origine cancéreuse en cas de résistance ou d'intolérance aux opioïdes forts	Non (65 % dans l'AMM)	4,74 € pour Sophidone 4 mg
Idem morphine LP	65 %	2,21 € pour Actiskenan 10 mg 5,55 € pour Oramorph 10 mg 2,36 € pour Sevredol 10 mg
Douleurs persistantes intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, en particulier douleurs d'origine cancéreuse	65 %	2,14 € pour Skenan 30 mg 2,25 € pour Moscontin 30 mg
Idem Oxycodone LP	Idem Oxycodone LP	11,46 € pour Oxynorm ou Oxynormo
Douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes forts ; en particulier dans les douleurs d'origine cancéreuse	65 % pour DC cancéreuses ou neuropathiques <b>Non remboursé</b> dans les DC rhumatologique	3,96 € pour Oxycontin 15mg
Douleurs chroniques sévères de l'adulte d'origine cancéreuse	Non	Prix non défini

\*Pour le Fentanyl sublingual ou trans-muqueux, les biodisponibilités de tous les produits ne sont pas strictement équivalentes. De plus, les dosages proposés ne sont pas toujours les mêmes. De ce fait, la comparaison directe des prix pour 1 DDD est difficile.

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

### 2.1 Effets indésirables communs

La synthèse de 21 méta-analyses (**Tableau 2**) montre qu'un patient sur 5 à 12 traités par opioïdes forts, arrêtera son traitement à cause des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquents sont la constipation, la nausée, la somnolence, les vomissements et les vertiges. Un patient sur 3 traités présentera une constipation malgré un traitement laxatif, 1 patient sur 6 des nausées, 1 patient sur 7 une somnolence<sup>20, 22, 25, 26, 37</sup>. Les sorties d'études pour effets indésirables sont moins fréquentes pour les formes de fentanyl en patch<sup>20</sup>. La synthèse des cohortes (**Tableau 3**) montre que l'apparition d'au-moins 1 effet indésirable lié au traitement par opioïde est rapportée chez 34 à 89 % des patients [médiante = 62 %]<sup>43, 92-96, 102, 105, 108</sup>. Un effet indésirable est le motif de l'arrêt pour 0 à 44 % des traitements tandis que l'inefficacité est évoquée dans 5 à 19 % des cas.<sup>41-43, 85, 92-94, 96, 97, 102, 109</sup>

**RECO 8 : L'arrêt de traitement par opioïdes forts pour effets indésirables est plus fréquent que l'arrêt pour inefficacité. Il est fortement recommandé de prévenir les effets indésirables les plus fréquents (constipations, nausées, vomissements) par un traitement symptomatique anticipé, systématiquement proposé sur l'ordonnance \*\* (AVIS D'EXPERTS).**

**Accord Fort**

\*\* NB: Les antiémétiques devront être prescrits, si besoin, et uniquement pour des durées courtes. Nous rappelons que l'utilisation de dompéridone expose à un risque d'effets indésirables cardiaques rares, mais potentiellement graves notamment à fortes doses. En février 2014, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a rappelé les modalités de bon usage de la dompéridone. L'Agence européenne du médicament préconise de limiter désormais la posologie à une prise de 10 mg, 1 à 3 fois par jour chez l'adulte. La durée maximale du traitement ne doit généralement pas dépasser une semaine. La métopimazine (vogalene) est l'antiémétique semblant avoir le meilleur profil de tolérance à l'heure actuelle.

## 2.2 Mésusage et addiction

### 2.2.1 Problématique

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

Par ailleurs, face à un doute sur un mésusage d'un antalgique opioïde, plus particulièrement lors d'une augmentation des consommations, associée ou non à un nomadisme médical voire pharmaceutique, trois situations cliniques doivent être recherchées : (1) La « pseudo-addiction » caractérisée par une augmentation de posologie mais dans un contexte d'aggravation du processus douloureux qui nécessite une nouvelle adaptation du traitement, (2) l'hyperalgésie induite par les opioïdes, plus difficile à diagnostiquer et caractérisée par une hypersensibilisation douloureuse aggravée par une augmentation de l'antalgique et nécessitant le plus souvent la diminution, voire l'arrêt du médicament opioïde, et enfin (3) l'accoutumance, ou tolérance, qui se traduit par la nécessité d'augmenter les posologies pour obtenir de nouveau un soulagement acceptable de la douleur. Ces trois situations cliniques ne sont pas toujours faciles à distinguer. En cas de doute, un avis en consultation spécialisée douleur est nécessaire.

Au-delà même de l'addiction aux antalgiques opioïdes, la notion de dépendance physique, effet indésirable relativement fréquent avec ces médicaments, se caractérise par une accoutumance (ou tolérance) et un syndrome de sevrage à l'arrêt ou à la diminution du traitement. Cette dépendance physique peut exister indépendamment d'un mésusage ou d'une addiction, mais s'avère problématique dans le cas d'un changement de thérapeutique. Ce syndrome

de sevrage peut apparaître aussi bien à l'arrêt des opioïdes faibles (tramadol, codéine, poudre d'opium), que forts (morphine, oxycodone, fentanyl ...).

Prévenir ou dépister le mésusage est une façon de prévenir l'apparition d'une réelle addiction, maladie chronique d'autant plus difficile à traiter qu'elle est associée à une pathologie douloureuse chronique voire une comorbidité psychiatrique.

### 2.2.2 Les preuves

La prévalence de l'addiction aux opioïdes antalgiques chez les patients douloureux chroniques a fait l'objet de nombreuses études, notamment dans les pays anglo-saxons, mais ces études rapportent une grande hétérogénéité des résultats selon les modalités d'évaluation. Les risques d'addiction sont faibles et estimés à 0,27 % dans une méta-analyse évaluant les opioïdes en ouvert après 6 mois d'administration chez des patients sélectionnés (sans risque d'addiction ou de mésusage à l'inclusion) <sup>23</sup>. Le risque de comportement déviant quant à l'utilisation des opioïdes forts a été estimé entre 5 et 24 % chez les lombalgiques chroniques.

La synthèse des cohortes, évaluant le traitement sur un plus long terme que les méta-analyses, rapporte un taux d'addiction évalué dans 6 études qui varie de 0 à 2,8 % <sup>92, 94, 96, 97, 102, 108</sup>, un taux d'abus évalué dans 5 études de 0 à 1,3 % <sup>92, 96, 97, 114, 115</sup> et un taux de mésusage rapporté dans 14 études allant de 0 % à 63 % avec une médiane de 14 % <sup>44, 86, 96, 97, 102, 103, 108, 114-120</sup>. Les facteurs de risque de mésusage des opioïdes forts retrouvés dans l'analyse des cohortes sont (**Tableau 8**) : un jeune âge dans 6 études <sup>103, 114, 116, 117, 119, 121</sup>, une maladie psychiatrique présente au moment de la prescription dans 1 étude <sup>116</sup> ou une détresse psychologique chez les femmes <sup>107</sup>, des problèmes légaux et comportementaux chez les hommes <sup>107</sup>, une prescription pour lombalgie dans 1 étude <sup>116</sup> ou suite à un accident de la circulation dans 1 étude <sup>118</sup>, un antécédent de mésusage de substance <sup>116</sup>, un antécédent d'addiction à l'alcool <sup>121</sup>, un tabagisme actif <sup>116</sup> et une consommation actuelle de produits illicites <sup>122</sup>, une prescription d'opioïdes faibles >1 DDD/j avant opioïdes forts dans 1 étude <sup>103</sup>, un sexe masculin dans 3 études <sup>117, 121, 122</sup>

**Tableau 8 : Facteurs de risques de mésusage les plus fréquemment répertoriés dans la littérature**

• Age jeune
• Sexe masculin
• Maladie psychiatrique présente au moment de la prescription
• Problèmes légaux et comportementaux chez les hommes
• Antécédent de mésusage de substance
• Antécédent d'addiction à l'alcool
• Tabagisme actif
• Consommation de produits illicites
• Prescription d'opioïdes faibles >1 DDD/j avant opioïdes forts

DDD = Defined daily dose correspond à la posologie quotidienne indiquée, définie par l'OMS ([www.whooc.no/ddd](http://www.whooc.no/ddd)). Par exemple pour le tramadol le DDD est de 300 mg / jour.

### 2.2.3 Précautions à prendre

Concernant l'évaluation du mésusage chez les patients douloureux chroniques traités par antalgiques opioïdes, deux approches sont envisageables : celle préalable à la première prescription évaluant le risque de développer un mésusage et celle du repérage d'une situation de mésusage en cours de traitement.

#### Évaluer le risque de mésusage

Pour le dépistage des patients à risque, deux outils peuvent être utilisés. L'Opioid Risk Tool (ORT) est un outil <sup>123</sup> qui évalue rapidement, en cinq questions, le risque potentiel d'addiction (**Tableau 9**). Sa rapidité de passation (moins de 1 minute) et de cotation en font potentiellement un outil particulièrement adapté à un usage en soins primaires (**Tableau 9**). Cet outil permet notamment de discriminer les patients à haut risque de ceux à bas risque de mésusage <sup>114</sup>. Ceux dépistés comme à haut risque auraient une forte probabilité de développer un comportement aberrant relatif à sa consommation d'antalgique opioïdes<sup>124</sup>. Une limite de cet outil est la fiabilité de la question relative aux antécédents familiaux d'abus de substances. Un autre auto-questionnaire de qualité métrologique légèrement supérieure, mais de passation plus longue (14 items), est le Screener and Opioid Assessment for Patient with Pain – Revised (SOAPP-R) <sup>125, 126</sup>.

**RECO 9 : Il est fortement recommandé de rechercher des facteurs de risque de mésusage des opioïdes avant toute prescription d'opioïdes forts (PREUVES FORTES).**

Les facteurs de risque de mésusage sont connus. Ils sont répertoriés dans le tableau 8. L'outil « Opioid Risk Tool » est un outil de dépistage simple et rapide qui permet de dépister le risque potentiel d'addiction. L'existence de facteurs de risque n'interdit pas la prescription, mais justifie une attention et un suivi renforcés.

**Accord Fort**

**Tableau 9 : Évaluation du risque de mésusage : « Opioid Risk Tool »<sup>123</sup>**

Appréciation du risque relié aux analgésiques opiacés		Femme	Homme
<b>1) Antécédent familial d'abus d'une substance</b>	Alcool	[ ] <sub>1</sub>	[ ] <sub>3</sub>
	Drogues illicites	[ ] <sub>2</sub>	[ ] <sub>3</sub>
	Autre	[ ] <sub>4</sub>	[ ] <sub>4</sub>
<b>2) Antécédent personnel d'abus d'une substance</b>	Alcool	[ ] <sub>3</sub>	[ ] <sub>3</sub>
	Drogues illicites	[ ] <sub>4</sub>	[ ] <sub>4</sub>
	Médicaments d'ordonnance	[ ] <sub>5</sub>	[ ] <sub>5</sub>
<b>3) Âge (sujets de 16 à 45 ans)</b>		[ ] <sub>1</sub>	[ ] <sub>1</sub>
<b>4) Antécédent de violence sexuelle pendant l'enfance</b>		[ ] <sub>3</sub>	[ ] <sub>0</sub>
<b>5) Trouble psychologique</b>	Trouble de l'attention, trouble bipolaire, trouble obsessionnel compulsif, schizophrénie	[ ] <sub>2</sub>	[ ] <sub>2</sub>
	Dépression	[ ] <sub>1</sub>	[ ] <sub>1</sub>
<b>Cotation : Faible (0 à 3)</b>			
<b>Modéré (1 à 7)</b>			
<b>Élevé (8 +)</b>			

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

## Repérage du mésusage

Deux outils de repérage présentant de bonnes qualités métrologiques peuvent être proposés. Le *Prescription Opioid Misuse Index* (POMI) validé dans le mésusage d'oxycodone aux USA semble être un outil pertinent pour un dépistage rapide (auto-questionnaire en 6 questions et de cotation simple) d'un mésusage en cours de traitement<sup>127</sup>. Sa rapidité de passation et de cotation en font potentiellement un outil particulièrement adapté à un usage en soins primaires (**Tableau 10**). La *Current Opioid Misuse Measure* (COMM) est un auto-questionnaire de passation plus longue (10 minutes), mais de cotation simple et permettant une description plus détaillée d'un potentiel comportement de mésusage. Cet outil serait peut-être plus adapté à des consultations spécialisées d'algologie permettant, notamment, de repérer les patients devant bénéficier d'un suivi conjoint avec un médecin addictologue. Les éléments orientant vers un mésusage sont répertoriés dans le **tableau 11**.

**RECO 10 : Lors du suivi d'un patient sous traitement opioïde fort au long cours, il est recommandé de rechercher un mésusage lors de chaque renouvellement d'ordonnance (PREUVES FAIBLES).**

**Accord Fort**

**Tableau 10 : Prescription Opioid Misuse Index (POMI) – Auto-questionnaire de dépistage d'un comportement de mésusage d'un antalgique opioïde (version française non validée)**

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

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

**Tableau 11 : Éléments évocateurs d'une addiction aux opioïdes forts**

Comportements évocateurs d'un abus de prescription d'opioïdes	DSM –V : Utilisation inadaptée d'une substance conduisant à une dégradation ou à une détresse cliniquement significative se manifestant par au moins 2 des signes suivants :
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Multiples prescripteurs</li> <li>• Consultations fréquentes aux urgences</li> <li>• Intolérances multiples aux analgésiques non opioïdes et refus de poursuivre les autres analgésiques</li> <li>• Augmentation des doses fréquentes</li> <li>• Augmentation des doses en dehors d'une prescription médicale</li> <li>• Appels fréquents pour demande de prise de RDV fréquents et plus précoces que prévu</li> <li>• Fréquente insuffisance de médicaments</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La substance est souvent prise en quantité plus importante et pendant une période plus longue que prévue.</li> <li>• Il y a un désir persistant ou des effets infructueux pour arrêter ou contrôler l'usage de la substance.</li> <li>• Beaucoup de temps est passé à se procurer la substance, à la consommer ou à récupérer de ses effets.</li> <li>• L'usage répété de la substance aboutit à l'incapacité de remplir des obligations majeures au travail, à l'école ou à la maison.</li> <li>• L'usage de la substance est poursuivi malgré des problèmes sociaux ou interpersonnels persistants ou récurrents, causés ou aggravés par les effets de la substance.</li> <li>• D'importantes activités sociales, professionnelles ou de loisir sont arrêtées ou réduites à cause de l'usage de la substance.</li> <li>• Usage répété de la substance dans des situations dans lesquelles celui-ci est physiquement dangereux.</li> <li>• L'usage de la substance est poursuivi malgré l'existence de problèmes physiques ou psychologiques persistants ou récurrents ou vraisemblablement provoqués ou aggravés par la substance.</li> <li>• *Tolérance, définie par l'un ou l'autre des signes suivants :             <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Besoin d'augmenter notablement les quantités de substance pour atteindre l'intoxication ou les effets désirés.</li> <li>b. Effet notablement diminué lors de l'usage continu des mêmes quantités de substance.</li> </ul> </li> <li>• *Sevrage se manifestant par l'un des signes suivants :             <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Syndrome de sevrage caractéristique de la substance.</li> <li>b. La même substance (ou une substance étroitement apparentée) est consommée pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage</li> </ul> </li> <li>• Existence d'un craving ou d'un désir fort ou d'une pulsion à consommer une substance</li> </ul>

\* Les items diagnostiques de tolérance et de syndrome de sevrage présents dans le nouveau DSM-5 ne doivent pas être cotés si la molécule antalgique opioïde est prescrite. Ils correspondent à une réponse physiologique normale fréquemment observée lors des traitements au long cours avec ces médicaments.

## Prise en charge

La prise en charge des patients présentant un mésusage ou une addiction n'est pas bien codifiée. Un suivi plus rapproché avec un encadrement plus strict des prescriptions par le médecin algologue, voire un suivi conjoint avec un médecin addictologue seraient les stratégies les plus pertinentes pour adapter, voire arrêter la thérapeutique opioïde. En cas de réelle addiction à un antalgique opioïde, l'instauration d'un traitement de substitution aux opioïdes peut s'avérer être une alternative efficace <sup>128</sup>.

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

À titre indicatif, il peut s'agir d'un addictologue, d'un centre d'évaluation et de traitement de la douleur ou d'un psychiatre.

**Accord Fort**

**RECO 12 : Chez les patients traités par opioïdes forts pour une DCNC, il est recommandé de prendre un avis spécialisé dans les situations suivantes (AVIS D' EXPERT) :**

**Avant la prescription :**

1. En l'absence d'étiologie précise expliquant les douleurs chroniques.

**Accord fort**

2. En cas de comorbidité psychiatrique associée. **Accord fort**

3. Devant la présence de facteurs de risque de mésusage. **Accord fort**

**Pendant la prescription :**

4. Face à une douleur qui persiste malgré une augmentation de la consommation d'opioïde. **Accord relatif**

5. Au-delà de 3 mois de traitement. **Accord relatif**

6. Au-delà de 150 mg d'équivalent morphine. **Accord fort**

**Tableau 12 : Synthèse des situations pour lesquelles un avis spécialisé est nécessaire**

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

Ce tableau reprend les situations pour lesquelles un avis spécialisé est nécessaire.

### 2.3 Usage des formes à libération immédiate

Concernant les opioïdes à libération immédiate (LI), une méta analyse de 2009 a étudié l'intérêt du recours à cette forme d'opioïdes <sup>129</sup>. Les auteurs ont comparé les études autorisant le recours à des formes LI dans les douleurs chroniques non cancéreuses versus les études sans recours à des formes LI. Sur les 48 études retenues et analysées, les auteurs n'ont pas trouvé de différence significative dans l'analgésie obtenue chez les patients ayant recours à des formes LI et chez les patients n'en n'ayant pas l'usage.

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

**Accord Fort**

Une étude comparant les formes à libération rapide d'oxycodone (LI) et les formes de fentanyl transmuqueux rapporte un taux de comportements aberrants incluant surconsommation et doses excessives de traitement comparable entre ces deux formes et affectant 20 % des patients <sup>114</sup>.

Concernant le fentanyl transmuqueux, 5 études randomisées contrôlées ont été retrouvées <sup>129-133</sup>. Trois études ont comparé le fentanyl transmuqueux à un placebo et 2 études à de l'oxycodone LI. Le fentanyl transmuqueux est plus efficace que le placebo dans l'analgésie obtenue pour des accès douloureux paroxystiques chez les patients présentant des DCNC. Le fentanyl transmuqueux semble apporter une analgésie plus rapide que l'oxycodone LI. Cependant, la qualité méthodologique de ces 5 études est faible. En effet, ces études sont des essais d'enrichissement. De plus, seuls 10 accès paroxystiques douloureux ont été évalués. Des études observationnelles, des travaux de thèses et la pratique quotidienne dans les centres d'évaluation et de traitement de la douleur rapportent des problèmes de mésusage et d'addiction de plus en plus fréquemment rencontrés avec le fentanyl transmuqueux <sup>134</sup>. Le fentanyl ne possède pas d'indication de l'AMM dans la DCNC. L'ANSM, se basant sur le suivi national de Pharmacovigilance et d'Addictovigilance de 16 mois (août 2011 à décembre 2012) a, dans un point d'information datant de septembre 2013, fait un rappel des effets indésirables et de la nécessité de bien respecter les indications pour le fentanyl transmuqueux <sup>135</sup>. Ce communiqué met en avant l'augmentation importante du mésusage des spécialités à base de fentanyl transmuqueux. L'ensemble de ces éléments ne permet donc pas de retenir l'usage du fentanyl transmuqueux pour la prise en charge des douleurs chroniques non cancéreuses.

### 3. Conclusion

Pour conclure, l'ensemble des preuves disponibles sur les bénéfices et les risques de l'utilisation des opioïdes forts au long court dans les DCNC met en évidence la nécessaire évaluation de la balance bénéfique/risque. Cette balance est propre à chaque individu et peut évoluer au cours du traitement. Il est important de souligner que la prise en charge de la DCNC nécessite une prise en charge globale incluant les approches psychologiques et la rééducation physique. Cette prise en charge s'inscrit obligatoirement dans le temps. Les opioïdes forts sont un traitement médicamenteux à proposer après échec des

traitements médicamenteux de première intention. Idéalement, les opioïdes forts prennent place dans la DCNC sur une durée limitée (3 mois) et à des doses modérées (inférieures à 150 mg équivalent morphine /jour). En dehors de ce cadre, les preuves de la littérature scientifique sont faibles. La poursuite du traitement ne peut se faire que si la balance est en faveur du bénéfice. Il s'agit d'une appréciation globale, qui repose sur un échange avec le patient et une évaluation clinique des risques et bénéfices.

À titre indicatif, le **tableau 13** regroupe les principaux éléments à évaluer. En cas de difficulté à évaluer le bénéfice/risque à la poursuite des opioïdes forts, il est conseillé d'adresser à un spécialiste. Les CETD ont pour rôle d'apporter leur expertise par une évaluation complète et un avis multidisciplinaire. Selon les cas, ils pourront soit proposer une prise en charge complémentaire, soit accompagner le médecin traitant dans sa démarche. Les centres d'addictologie (Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie, consultations hospitalières) peuvent aider et accompagner un patient avec une addiction ou un mésusage avéré.

# Références

1. France. Sénat (1958-....) N, L. (1994). Prendre en charge la douleur. Journaux officiels. 1994
2. Perrot S, Bannwarth B, Bertin P, et al. Utilisation de la morphine dans les douleurs rhumatologiques non cancéreuses: les recommandations de Limoges. *Rev Rhum* 1999; **66**: 651-7
3. Vergne-Salle P, Laroche F, Bera-Louville A, Marty M, Javier RM, Perrot S. Les opioïdes forts dans les douleurs ostéo-articulaires non cancéreuses: revue de la littérature et recommandations pour la pratique clinique:«Les recommandations de Limoges 2010. *Douleurs: Evaluation-Diagnostic-Traitement* 2012; **13**: 259-75
4. Martinez V, Attal N, Bouhassira D, Lantéri-Minet M. Les douleurs neuropathiques chroniques: diagnostic, évaluation, traitement en médecine ambulatoire. Recommandation pour la pratique clinique de la Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur. *Douleur et analgésie* 2010; **23**: 51-66
5. Betses M, Brennan T. Abusive Prescribing of Controlled Substances - A Pharmacy View. *N Engl J Med* 2013
6. Edlund MJ, Martin BC, Fan MY, Devries A, Braden JB, Sullivan MD. Risks for opioid abuse and dependence among recipients of chronic opioid therapy: results from the TROUP study. *Drug Alcohol Depend* 2010; **112**: 90-8
7. Okie S. A flood of opioids, a rising tide of deaths. *N Engl J Med* 2010; **363**: 1981-5
8. Sullivan MD, Edlund MJ, Fan MY, Devries A, Brennan Braden J, Martin BC. Trends in use of opioids for non-cancer pain conditions 2000-2005 in commercial and Medicaid insurance plans: the TROUP study. *Pain* 2008; **138**: 440-9
9. Franklin GM. Opioids for chronic noncancer pain. A position paper of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2014; **83**: 1277-84
10. HAS. Elaboration de recommandations de bonne pratique. Recommandations pour la pratique clinique. Guide méthodologique. *Saint-Denis La Plaine* 2010
11. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; **64**: 401-6
12. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011; **64**: 383-94
13. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol* 2011; **64**: 395-400
14. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence-imprecision. *J Clin Epidemiol* 2011; **64**: 1283-93
15. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence-indirectness. *J Clin Epidemiol* 2011; **64**: 1303-10
16. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence-inconsistency. *J Clin Epidemiol* 2011; **64**: 1294-302
17. Farrar JT, Young JP, Jr., LaMoreaux L, Werth JL, Poole RM. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* 2001; **94**: 149-58
18. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences.*, 1988
19. Juni P, Reichenbach S, Dieppe P. Osteoarthritis: rational approach to treating the individual. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; **20**: 721-40
20. Clark AJ, Ahmedzai SH, Allan LG, et al. Efficacy and safety of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine in patients with cancer and chronic non-cancer pain. *Current Medical Research and Opinion* 2004; **20**: 1419 - 28
21. Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: A meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ* 2006; **174**: 1589 - 94

22. Kalso E, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain*, 2004; 372-80
23. Noble M, Treadwell JR, Tregear SJ, et al. Long-term opioid management for chronic noncancer pain. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2010; CD006605
24. Noble M, Tregear SJ, Treadwell JR, Schoelles K. Long-Term Opioid Therapy for Chronic Noncancer Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety. *Journal of Pain and Symptom Management* 2008; 35: 214 - 28
25. Chaparro LE, Wiffen PJ, Moore RA, Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 7: CD008943
26. Eisenberg E, McNicol E, Carr DB. Opioids for neuropathic pain. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2006; CD006146
27. Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Efficacy of mu-opioid agonists in the treatment of evoked neuropathic pain: Systematic review of randomized controlled trials. *European Journal of Pain* 2006; 10: 667 - 76
28. Finnerup NB, Otto M, Jensen TS, Sindrup SH. An evidence-based algorithm for the treatment of neuropathic pain. *MedGenMed Medscape General Medicine* 2007; 9
29. McNicol ED, Midbari A, Eisenberg E. Opioids for neuropathic pain. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2013; CD006146
30. Snedecor SJ, Sudharshan L, Cappelleri JC, Sadosky A, Mehta S, Botteman M. Systematic Review and Meta-Analysis of Pharmacological Therapies for Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. *Pain Pract* 2013
31. Wong M-c, Chung JWY, Wong TKS. Effects of treatments for symptoms of painful diabetic neuropathy: systematic review. *BMJ (Clinical research ed)*, 2007; 87
32. Avouac J, Gossec L, Dougados M. Efficacy and safety of opioids for osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis and Cartilage* 2007; 15: 957 - 65
33. Bjordal JM, Klovning A, Ljunggren AE, Slordal L. Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *European Journal of Pain* 2007; 11: 125 - 38
34. Chung JWY, Zeng Y, Wong TKS. Drug therapy for the treatment of chronic nonspecific low back pain: Systematic review and meta-analysis. *Pain Physician* 2013; 16: E685 - E704
35. Gehling M, Hermann B, Tryba M. Meta-analysis of dropout rates in randomized controlled clinical trials: opioid analgesia for osteoarthritis pain. *Schmerz* 2011; 25: 296-305
36. Martell BA, O'Connor PG, Kerns RD, et al. Systematic review: Opioid treatment for chronic back pain: Prevalence, efficacy, and association with addiction. *Annals of Internal Medicine* 2007; 146: 116 - 27
37. Nuesch E, Rutjes AW, Husni E, Welch V, Juni P. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2009; CD003115
38. Chaparro LE, Furlan AD, Deshpande A, Mailis-Gagnon A, Atlas S, Turk DC. Opioids compared to placebo or other treatments for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 8: CD004959
39. Chaparro LE, Wiffen PJ, Moore RA, Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2013; CD008943
40. Papaleontiou M, Henderson Jr CR, Turner BJ, et al. Outcomes associated with opioid use in the treatment of chronic noncancer pain in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Geriatrics Society* 2010; 58: 1353 - 69
41. Collado F, Torres LM. Association of transdermal fentanyl and oral transmucosal fentanyl citrate in the treatment of opioid naive patients with severe chronic noncancer pain. *J Opioid Manag* 2008; 4: 111-5
42. Gatti A, Mammucari M, Sabato E, Masucci L, Sabato AF. Adherence and long-term effect of oxycodone/paracetamol in chronic noncancer pain: a retrospective study. *Adv Ther* 2011; 28: 418-26

43. Rauck R, Ma T, Kerwin R, Ahdieh H. Titration with oxymorphone extended release to achieve effective long-term pain relief and improve tolerability in opioid-naive patients with moderate to severe pain. 2008; 777-85
44. Saper JR, Lake AE, 3rd, Hamel RL, et al. Daily scheduled opioids for intractable head pain: long-term observations of a treatment program. *Neurology* 2004; **62**: 1687-94
45. Cloutier C, Taliano J, O'Mahony W, et al. Controlled-release oxycodone and naloxone in the treatment of chronic low back pain: a placebo-controlled, randomized study. *Pain Res Manag* 2013; **18**: 75-82
46. Gordon A, Callaghan D, Spink D, et al. Buprenorphine transdermal system in adults with chronic low back pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study, followed by an open-label extension phase. *Clin Ther* 2010; **32**: 844-60
47. Hale ME, Dvergsten C, Gimbel J. Efficacy and safety of oxymorphone extended release in chronic low back pain: results of a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study. *J Pain* 2005; **6**: 21-8
48. Katz N, Rauck R, Ahdieh H, et al. A 12-week, randomized, placebo-controlled trial assessing the safety and efficacy of oxymorphone extended release for opioid-naive patients with chronic low back pain. *Curr Med Res Opin* 2007; **23**: 117-28
49. Vondrackova D, Leyendecker P, Meissner W, et al. Analgesic efficacy and safety of oxycodone in combination with naloxone as prolonged release tablets in patients with moderate to severe chronic pain. *J Pain* 2008; **9**: 1144-54
50. 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. *J Pain* 2006; **7**: 937-46
51. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005; **352**: 1324-34
52. Hanna M, O'Brien C, Wilson MC. Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. *Eur J Pain* 2008; **12**: 804-13
53. Harke H, Gretenkort P, Ladleif HU, Rahman S, Harke O. The response of neuropathic pain and pain in complex regional pain syndrome I to carbamazepine and sustained-release morphine in patients pretreated with spinal cord stimulation: a double-blinded randomized study. *Anesth Analg* 2001; **92**: 488-95
54. Huse E, Larbig W, Flor H, Birbaumer N. The effect of opioids on phantom limb pain and cortical reorganization. *Pain* 2001; **90**: 47-55
55. Khoromi S, Cui L, Nackers L, Max MB. Morphine, nortriptyline and their combination vs. placebo in patients with chronic lumbar root pain. *Pain* 2007; **130**: 66-75
56. Raja SN, Haythornthwaite JA, Pappagallo M, et al. Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2002; **59**: 1015-21
57. Rowbotham MC, Twilling L, Davies PS, Reisner L, Taylor K, Mohr D. Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *N Engl J Med* 2003; **348**: 1223-32
58. Simpson DM, Messina J, Xie F, Hale M. Fentanyl buccal tablet for the relief of breakthrough pain in opioid-tolerant adult patients with chronic neuropathic pain: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2007; **29**: 588-601
59. Watson CP, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998; **50**: 1837-41
60. Watson CP, Moulin D, Watt-Watson J, Gordon A, Eisenhoffer J. Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* 2003; **105**: 71-8
61. Wu CL, Agarwal S, Tella PK, et al. Morphine versus mexiletine for treatment of postamputation pain: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Anesthesiology* 2008; **109**: 289-96

62. Zin CS, Nissen LM, O'Callaghan JP, Duffull SB, Smith MT, Moore BJ. A randomized, controlled trial of oxycodone versus placebo in patients with postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy treated with pregabalin. *J Pain* 2010; **11**: 462-71
63. Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY, et al. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin* 2011; **27**: 151-62
64. Vinik AI, Shapiro DY, Rauschkolb C, 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
65. Afilalo M, Morlion B. Efficacy of tapentadol ER for managing moderate to severe chronic pain. *Pain Physician* 2013; **16**: 27-40
66. Biondi D, Xiang J, Benson C, Etropolski M, Moskovitz B, Rauschkolb C. Tapentadol immediate release versus oxycodone immediate release for treatment of acute low back pain. *Pain Physician* 2013; **16**: E237-E46
67. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015
68. Chen L, Vo T, Seefeld L, et al. Lack of correlation between opioid dose adjustment and pain score change in a group of chronic pain patients. *J Pain* 2013; **14**: 384-92
69. Caldwell JR, Hale ME, Boyd RE, et al. Treatment of osteoarthritis pain with controlled release oxycodone or fixed combination oxycodone plus acetaminophen added to nonsteroidal antiinflammatory drugs: a double blind, randomized, multicenter, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 1999; **26**: 862-9
70. Caldwell JR, Rapoport RJ, Davis JC, et al. Efficacy and safety of a once-daily morphine formulation in chronic, moderate-to-severe osteoarthritis pain: results from a randomized, placebo-controlled, double-blind trial and an open-label extension trial. *J Pain Symptom Manage* 2002; **23**: 278-91
71. Hartrick C, Van Hove I, Stegmann JU, Oh C, Upmalis D. Efficacy and tolerability of tapentadol immediate release and oxycodone HCl immediate release in patients awaiting primary joint replacement surgery for end-stage joint disease: a 10-day, phase III, randomized, double-blind, active- and placebo-controlled study. *Clin Ther* 2009; **31**: 260-71
72. Kivitz A, Ma C, Ahdieh H, Galer BS. A 2-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging, phase III trial comparing the efficacy of oxymorphone extended release and placebo in adults with pain associated with osteoarthritis of the hip or knee. *Clin Ther* 2006; **28**: 352-64
73. Langford R, McKenna F, Ratcliffe S, Vojtassak J, Richarz U. Transdermal fentanyl for improvement of pain and functioning in osteoarthritis: a randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006; **54**: 1829-37
74. Markenson JA, Croft J, Zhang PG, Richards P. Treatment of persistent pain associated with osteoarthritis with controlled-release oxycodone tablets in a randomized controlled clinical trial. *Clin J Pain* 2005; **21**: 524-35
75. Matsumoto AK, Babul N, Ahdieh H. Oxymorphone extended-release tablets relieve moderate to severe pain and improve physical function in osteoarthritis: results of a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III trial. *Pain Med* 2005; **6**: 357-66
76. Rauck R, Rapoport R, Thippawong J. Results of a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose assessment of once-daily OROS(R) hydromorphone ER in patients with moderate to severe pain associated with chronic osteoarthritis. *Pain Pract* 2013; **13**: 18-29
77. Roth SH, Fleischmann RM, Burch FX, et al. Around-the-clock, controlled-release oxycodone therapy for osteoarthritis-related pain: placebo-controlled trial and long-term evaluation. *Arch Intern Med* 2000; **160**: 853-60
78. Zautra AJ, Smith BW. Impact of controlled-release oxycodone on efficacy beliefs and coping efforts among osteoarthritis patients with moderate to severe pain. *Clin J Pain* 2005; **21**: 471-7

79. Hale ME, Ahdieh H, Ma T, Rauck R. Efficacy and safety of OPANA ER (oxymorphone extended release) for relief of moderate to severe chronic low back pain in opioid-experienced patients: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Pain* 2007; **8**: 175-84
80. Steiner DJ, Sitar S, Wen W, 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. *J Pain Symptom Manage* 2011; **42**: 903-17
81. Afilalo M, Etropolski MS, Kuperwasser B, et al. Efficacy and safety of Tapentadol extended release compared with oxycodone controlled release for the management of moderate to severe chronic pain related to osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study. *Clin Drug Investig* 2010; **30**: 489-505
82. Buynak R, Shapiro DY, Okamoto 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 Opin Pharmacother* 2010; **11**: 1787-804
83. NCT00486811 Cgl.
84. Lange B, Kuperwasser B, Okamoto A, et al. Efficacy and safety of tapentadol prolonged release for chronic osteoarthritis pain and low back pain. *Adv Ther* 2010; **27**: 381-99
85. Peng X, Robinson RL, Mease P, et al. Long-Term Evaluation of Opioid Treatment in Fibromyalgia. *Clin J Pain* 2014
86. Fitzcharles M-A, Faregh N, Ste-Marie PA, Shir Y. Opioid use in fibromyalgia is associated with negative health related measures in a prospective cohort study. *Pain Res Treat* 2013; **2013**: 898493
87. Lanteri-Minet M, Valade D, Geraud G, Lucas C, Donnet A. Société française d'Etude des Migraines et céphalées. Guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. *Rev Neurol* 2013; **169**: 14-29
88. Friedman BW, Kapoor A, Friedman MS, Hochberg ML, Rowe BH. The relative efficacy of meperidine for the treatment of acute migraine: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Emerg Med* 2008; **52**: 705-13
89. Wilkinson SM, Becker WJ, Heine JA. Opiate use to control bowel motility may induce chronic daily headache in patients with migraine. *Headache* 2001; **41**: 303-9
90. Bahra A, Walsh M, Menon S, Goadsby PJ. Does chronic daily headache arise de novo in association with regular use of analgesics? *Headache* 2003; **43**: 179-90
91. Bigal ME, Serrano D, Reed M, Lipton RB. Chronic migraine in the population: burden, diagnosis, and satisfaction with treatment. *Neurology* 2008; **71**: 559-66
92. Gatti A, Longo G, Sabato E, Sabato AF. Long-term controlled-release oxycodone and pregabalin in the treatment of non-cancer pain: an observational study. *Eur Neurol* 2011; **65**: 317-22
93. Harden RN, Gagnon CM, Graciosa J, Gould EM. Negligible analgesic tolerance seen with extended release oxymorphone: a post hoc analysis of open-label longitudinal data. *Pain Med* 2010; **11**: 1198-208
94. Mystakidou K, Parpa E, Tsilika E, et al. Long-term management of noncancer pain with transdermal therapeutic system-fentanyl. *J Pain* 2003; **4**: 298-306
95. Tassain V, Attal N, Fletcher D, et al. Long term effects of oral sustained release morphine on neuropsychological performance in patients with chronic non-cancer pain. *Pain* 2003; **104**: 389-400
96. Cowan DT, Allan L, Griffiths P. A pilot study into the problematic use of opioid analgesics in chronic non-cancer pain patients. *International journal of nursing studies* 2002; **39**: 59 - 69
97. Pappagallo M, Campbell JN. Chronic opioid therapy as alternative treatment for post-herpetic neuralgia. *Ann Neurol* 1994; **35 Suppl**: S54-6
98. Gore M, Sadosky AB, Leslie DL, Tai KS, Emery P. Therapy Switching, Augmentation, and Discontinuation in Patients with Osteoarthritis and Chronic Low Back Pain. *Pain Practice* 2012; **12**: 457 - 68
99. Stulman J, Wisnivesky J, Yamada E. Chronic opioid therapy in chronic non-cancer pain in primary care: Patients, prescribers and long term follow-up. *Journal of General Internal Medicine* 2010; **25**: S238 - S9

100. Cowan DT, Wilson-Barnett J, Griffiths P, Allan LG. A survey of chronic noncancer pain patients prescribed opioid analgesics. *Pain Med* 2003; **4**: 340-51
101. Krebs EE, Lurie JD, Fanciullo G, et al. Predictors of Long-Term Opioid Use Among Patients With Painful Lumbar Spine Conditions. *Journal of Pain* 2010; **11**: 44 - 52
102. Portenoy RK, Farrar JT, Backonja M-M, et al. Long-term use of controlled-release oxycodone for noncancer pain: results of a 3-year registry study. *Clin J Pain* 2007; **23**: 287-99
103. Fredheim OMS, Borchgrevink PC, Mahic M, Skurtveit S. A pharmacoepidemiological cohort study of subjects starting strong opioids for nonmalignant pain: A study from the Norwegian Prescription Database. *Pain* 2013; **154**: 2487 - 93
104. Buntin-Mushock C, Phillip L, Moriyama K, Palmer PP. Age-dependent opioid escalation in chronic pain patients. *Anesth Analg* 2005; **100**: 1740-5
105. Chao J. Retrospective analysis of Kadian (morphine sulfate sustained-release capsules) in patients with chronic, nonmalignant pain. *Pain Med* 2005; **6**: 262-5
106. Sehgal N, Colson J, Smith HS. Chronic pain treatment with opioid analgesics: Benefits versus harms of long-term therapy. *Expert Review of Neurotherapeutics*; **13**: 1201 - 20
107. Jamison RN, Link CL, Marceau LD. Do pain patients at high risk for substance misuse experience more pain? A longitudinal outcomes study. *Pain Med* 2009; **10**: 1084-94
108. Watson CPN, Watt-Watson JH, Chipman ML. Chronic noncancer pain and the long term utility of opioids. *Pain Res Manag* 2004; **9**: 19-24
109. Papaleontiou M, Henderson Jr CR, Turner BJ, et al. Outcomes associated with opioid use in the treatment of chronic noncancer pain in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Geriatrics Society* 2013; **58**: 1353 - 69
110. Niscola P, Scaramucci L, Vischini G, et al. The use of major analgesics in patients with renal dysfunction. *Curr Drug Targets* 2010; **11**: 752-8
111. Hanks GW, Conno F, Cherny N, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001; **84**: 587-93
112. Mercadante S, Caraceni A. Conversion ratios for opioid switching in the treatment of cancer pain: a systematic review. *Palliat Med* 2011; **25**: 504-15
113. Bekkering GE, Soares-Weiser K, Reid K, et al. Can morphine still be considered to be the standard for treating chronic pain? A systematic review including pair-wise and network meta-analyses. *Current Medical Research and Opinion* 2011; **27**: 1477 - 91
114. Passik SD, Narayana AK, Janka L. Aberrant drug-related behavior observed during a long-term clinical study involving patients taking chronic opioid therapy for persistent pain and fentanyl buccal tablet for breakthrough pain. *Pain Medicine* 2010; **11**: 320
115. Proctor SL, Estroff TW, Empting LD, Shearer-Williams S, Hoffmann NG. Prevalence of substance use and psychiatric disorders in a highly select chronic pain population. *J Addict Med* 2013; **7**: 17-24
116. Colburn JL, Jasinski DR, Rastegar DA. Long-term opioid therapy, aberrant behaviors, and substance misuse: comparison of patients treated by resident and attending physicians in a general medical clinic. *J Opioid Manag* 2012; **8**: 153-60
117. Katz NP, Sherburne S, Beach M, et al. Behavioral monitoring and urine toxicology testing in patients receiving long-term opioid therapy. *Anesth Analg* 2003; **97**: 1097-102, table of contents
118. Manchikanti L, Ailnani H, Koyyalagunta D, et al. A systematic review of randomized trials of long-term opioid management for chronic non-cancer pain. *Pain Physician* 2013; **14**: 91 - 121
119. White KT, Dillingham TR, Gonzalez-Fernandez M, Rothfield L. Opiates for chronic nonmalignant pain syndromes: can appropriate candidates be identified for outpatient clinic management? *Am J Phys Med Rehabil* 2009; **88**: 995-1001
120. Jamison RN, Butler SF, Budman SH, Edwards RR, Wasan AD. Gender differences in risk factors for aberrant prescription opioid use. *J Pain* 2010; **11**: 312-20
121. Weisner CM, Campbell CI, Ray GT, et al. Trends in prescribed opioid therapy for non-cancer pain for individuals with prior substance use disorders. *Pain* 2009; **145**: 287-93

122. Leider HL, Dhaliwal J, Davis EJ, Kulakodlu M, Buikema AR. Healthcare costs and nonadherence among chronic opioid users. *Am J Manag Care* 2011; **17**: 32-40
123. Webster LR, Webster RM. Predicting aberrant behaviors in opioid-treated patients: preliminary validation of the Opioid Risk Tool. *Pain Med* 2005; **6**: 432-42
124. Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, Miaskowski C, Passik SD, Portenoy RK. Opioids for chronic noncancer pain: prediction and identification of aberrant drug-related behaviors: a review of the evidence for an American Pain Society and American Academy of Pain Medicine clinical practice guideline. *J Pain* 2009; **10**: 131-46
125. Butler SF, Budman SH, Fernandez K, Jamison RN. Validation of a screener and opioid assessment measure for patients with chronic pain. *Pain* 2004; **112**: 65-75
126. Butler SF, Budman SH, Fernandez KC, et al. Development and validation of the Current Opioid Misuse Measure. *Pain* 2007; **130**: 144-56
127. Knisely JS, Wunsch MJ, Cropsey KL, Campbell ED. Prescription Opioid Misuse Index: a brief questionnaire to assess misuse. *J Subst Abuse Treat* 2008; **35**: 380-6
128. Roux P, Sullivan MA, Cohen J, et al. Buprenorphine/naloxone as a promising therapeutic option for opioid abusing patients with chronic pain: reduction of pain, opioid withdrawal symptoms, and abuse liability of oral oxycodone. *Pain* 2013; **154**: 1442-8
129. Devulder J, Jacobs A, Richarz U, Wiggett H. Impact of opioid rescue medication for breakthrough pain on the efficacy and tolerability of long-acting opioids in patients with chronic non-malignant pain. *Br J Anaesth* 2009; **103**: 576-85
130. Ashburn MA, Slevin KA, Messina J, Xie F. The efficacy and safety of fentanyl buccal tablet compared with immediate-release oxycodone for the management of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with chronic pain. *Anesth Analg* 2011; **112**: 693-702
131. Farrar JT, Messina J, Xie F, Portenoy RK. A novel 12-week study, with three randomized, double-blind placebo-controlled periods to evaluate fentanyl buccal tablets for the relief of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with noncancer-related chronic pain. *Pain Med* 2010; **11**: 1313-27
132. Portenoy RK, Messina J, Xie F, Peppin J. Fentanyl buccal tablet (FBT) for relief of breakthrough pain in opioid-treated patients with chronic low back pain: a randomized, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin* 2007; **23**: 223-33
133. Webster LR, Slevin KA, Narayana A, Earl CQ, Yang R. Fentanyl buccal tablet compared with immediate-release oxycodone for the management of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with chronic cancer and noncancer pain: a randomized, double-blind, crossover study followed by a 12-week open-label phase to evaluate patient outcomes. *Pain Med* 2013; **14**: 1332-45
134. Zaug N. Risques des abus et dépendances au Fentanyl Nancy, 2010
135. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Fentanyl-transmuqueux-Rappel-de-ses-effets-indesirables-et-de-la-necessite-de-bien-respecter-ses-indications-Point-d-information>.



