

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

**Recommandations de bonne pratique clinique
par consensus formalisé**

**Promoteur : Société Française d'Evaluation et de Traitement de la Douleur
(SFETD)**



Janvier 2016

Groupe de pilotage

Nom	Discipline	Lieu d'exercice
Valeria MARTINEZ (Coordinatrice)	Anesthésiste- Algologue	MD, PhD, PH CETD 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 CETD Timone, Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille
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

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

Groupe de cotation

NOM	Prénom	Représente	Lieu d'exercice		Mode d'exercice
Chauvin	Martine	Représentante malade (AFVD)			
Collin	Elisabeth	Médecin généraliste/Algologue/CHU	Paris	hôpital	public
Dahan	Etienne	Rhumatologue/CHU	Strasbourg	hôpital	public
Deelens	Rodrigue	Médecin généraliste/ Algologue/CH	Caen	ville	public
Dousset	Virginie	Neurologue/Algologue/CHU	Bordeaux	hôpital	public
Eschalièr	Bénédicte	Médecin généraliste	Clermont-Ferrand	hôpital	public
Gautier	Jean-Michel	IRD CHU	Montpellier	hôpital	public
Jubin	Isabelle	IRD collégiale douleur AP/HP	Paris	hôpital	public
Mathieu	Sylvain	Rhumatologue	Clermont-Ferrand	hôpital	public
Menart	Katell	Médecin généraliste/ soins palliatifs	Ceyras	ville	public/ libéral
Olivier	Michel	Anesthésie/ Algologue CHU	Toulouse	hôpital	public
Pichon	François	Médecine interne	Paris	ville	libéral
Radat	Françoise	Psychiatre	Bordeaux	ville	libéral
Rat	Patrice	Gériatre	Marseille	ville	public
Zonens	Francine	Gériatre/algologue/ Ville	Paris	ville	public

Groupe de lecture

Nom	Prénom	Spécialité	Ville	Mode d'exercice
Attal	Nadine	Neurologue	Boulogne	CHU
Bera	Anne	Rhumatologue	Lille	CHU
Caravias	Jose-louis	Médecine interne	Argenteuil	CHG
Chiquet	Romain	Généraliste	Lille	CHRU
Douay	Ludovic	Urgentiste	Amiens	CHU
Gascoin	Jean-Claude	Généraliste	Meulan	Ville
Guichard	Leah	Anesthésiste	Garches	CHU
Istria	Jacques	Urgentiste	Toulon	CH
Lajoie	Jean-Louis	Généraliste	Besançon	Ville
Mezaib	Karima	Généraliste	Paris	CHU
Micallef	Joëlle	Pharmacologue	Marseille	CHU
Michel-Dhaine	Céline	Généraliste	Les Mureaux	CHG
Minello	Christian	Anesthésiste	Dijon	CHU
Negre	Isabelle	Anesthésiste	Paris	CHU
Pouplin	Sophie	Rhumatologue	Rouen	CHU
Rostaing	Sylvie	Anesthésiste	Paris	CHU
Serra	Eric	Psychiatre	Amiens	CHU
Tuzzolino	Véronique	Gériatre	Marseille	CHU
Wood	Chantal	Pédiatre	Limoges	CHU

Introduction

Depuis le premier rapport de 1994 sur la prise en charge insuffisante de la douleur ¹, avec notamment une sous-utilisation des morphiniques, la prescription des antalgiques à base d'opioïdes a bien changé. Les indications de prescriptions se sont assouplies et se sont étendues aux douleurs chroniques non cancéreuses (DCNC) avec notamment en France les recommandations de Limoges portant sur les douleurs ostéo-articulaires publiées en 1999 et réévaluées en 2010 ^{2,3}. La place des opioïdes a également été définie au sein des recommandations pour la prise en charge de la douleur neuropathique⁴. 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 ⁵⁻⁸. Déjà, les recommandations deviennent plus strictes aux USA en raison du nombre de décès et de comorbidités engendrées par la mauvaise utilisation des opioïdes forts⁹. 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 formalisé¹⁰. 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 GRADE¹¹⁻¹⁶. 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 % Taux de patient avec un soulagement de plus de 30 % Diminution de l'intensité de la douleur Amélioration de la fonction Amélioration de la qualité de vie	Arrêt pour effets indésirables Effets indésirables rapportés Risque de mésusage Risque d'addiction 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^{10, 17}, 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 Echelle numérique de 100 points ¹⁷	Différence moyenne standardisée ^{18,19}	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 GRADE¹¹⁻¹⁶. 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

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

3) LE DEGRE 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)¹⁰

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 variées²⁰⁻²⁴, 5 concernaient uniquement des douleurs neuropathiques²⁵⁻³¹, 4 des douleurs d'arthrose³²⁻³⁸ et 3 des lombalgies chroniques^{34, 36, 39}. 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^{21, 23, 26, 29, 32-34, 36, 37, 40}. 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 ans⁴⁰. 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 %⁴¹⁻⁴⁴ (**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 quotidienne⁴⁵⁻⁶². 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 neuropathiques²⁵⁻³¹ (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 MODEREES). Une amélioration modérée de la qualité du sommeil est retrouvée dans la douleur neuropathique²⁹ (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^{51, 54-58}. 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^{63, 64}. 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 placebo⁶⁵, mais aussi efficace que l'oxycodone⁶⁶ 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 spécifiquement⁶⁷.

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^{32, 33, 37, 68} (PREUVES FORTES). L'amélioration de la fonction dans les douleurs d'arthrose des membres est modérée^{37, 38} (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 AINS⁶⁹⁻⁷⁸. Deux articles ont inclus des arthroses des membres inférieurs très évoluées candidates à une chirurgie prothétique avec malgré tout un effet antalgique modéré^{71, 73}. 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^{34, 36, 39} (PREUVES FORTES). Il faut traiter entre 4 et 6 malades présentant des lombalgies chroniques pour obtenir un patient amélioré de plus de 30 %^{28, 29, 38}. Il existe une efficacité modérée dans l'amélioration de la fonction (PREUVES MODEREES), et nous ne disposons pas de preuve concernant la qualité de vie.

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 ^{45-50, 79, 80}. La moitié des études ont inclus des patients déjà sous opioïdes forts ^{45-47, 79}. 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 ^{47-49, 79, 80}. Une étude combinant les résultats de trois ECR ⁸¹⁻⁸³, 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 ⁸⁴. Dans la lombalgie, la durée des ECR ne dépasse pas 12 semaines.

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%	Diminution de la douleur	Amélioration de la fonction	Amélioration de la QDV
DCNC variées	44 % soulagé à 6 mois ⊕⊕⊖⊖	ND	Effet modéré ⊕⊕⊕⊖	Effet modéré ⊕⊕⊕⊕	Effet modéré QDV mental Non détectable QDV physique ⊕⊕⊖⊖
DN	46 % soulagé vs 30 % NNT = 5.9 ⊕⊕⊕⊖	57 % soulagé vs 34 % NNT = 4 ⊕⊕⊕⊖	Effet modéré ⊕⊕⊕⊕	ND	Effet modéré sommeil ⊕⊕⊖⊖
Lombalgie chronique	37 % soulagé vs 23 % NNT = 4 ⊕⊖⊖⊖	48 % soulagé vs 32 % NNT = 6 ⊕⊕⊕⊖	Effet modéré ⊕⊕⊕⊕	Effet modéré ⊕⊕⊕⊖	ND
Arthrose des membres	ND	ND	Effet modéré ⊕⊕⊕⊕	Effet modéré ⊕⊕⊕⊕	ND
Fibromyalgie	ND	ND	Pas d'effet ⊕⊖⊖⊖	Pas d'effet ⊕⊖⊖⊖	Dégradation QDV ⊕⊖⊖⊖
Céphalée migraine	ND	ND	ND	ND	ND

DCNC : douleur chronique non cancéreuse, DN : douleur neuropathique, NNT : nombre nécessaire à traiter, ND : non déterminé, 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 %.

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	Effets indésirables Exprimé en NNH	Addiction	Mésusage
DCNC variées	PO 22.9 % TD 12.1 % ⊕⊕⊕⊕	PO 10.3 % TD 7.6 % ⊕⊕⊕⊕	Constipation = 3.4 Sédation = 5.3 Nausée = 5 Vomissement = 8.1 Vertige =8 ⊕⊕⊕⊕	0 à 2.8 % ⊕⊕⊕⊕	ND
DN	13 % vs 4 %, NNH = 12.5 ⊕⊕⊕⊕	12 % vs 2 %, NNH = 11.5 ⊕⊕⊕⊕	Constipation =4 Sédation = 7 Nausée = 6 Vomissement = 12 ⊕⊕⊕⊕	⊕⊕⊕⊕	ND
Lombalgie chronique	NNH = 6 ⊕⊕⊕⊕	NNH = 5 ⊕⊕⊕⊕	Constipation =9 Sédation = 16 Nausée = 8 ⊕⊕⊕⊕	ND	5 à 24 % ⊕⊕⊕⊕
Arthrose des membres	NNH =15 ⊕⊕⊕⊕	ND	Un effet secondaire = 12 ⊕⊕⊕⊕	ND	ND
Fibromyalgie	ND	ND	ND	ND	6 % ⊕⊕⊕⊕
Céphalée Migraine	ND	ND	ND	ND	50 % ⊕⊕⊕⊕

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

Tableau 3 : Synthèse des preuves apportées par les cohortes

		Médiane [min-max]	Nombre d'études (nombre de patients)
La persistance de prescription	à 3 mois	81 % [47- 90]	6 (2368)
	à 6 mois	70 % [27-94]	11 (2832)
	à 12 mois	41 % [10-80]	12 (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)

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

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

- les douleurs arthrosiques des membres inférieurs ;
- les lombalgies chroniques réfractaires (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. Echec 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.

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

Tableau 4 : Traitement de première intention à envisager avant l'introduction des opioïdes forts^{3, 4, 67}.

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

*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 entrepris⁴.

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 placebo⁸⁵. 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 %⁸⁶.

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,⁸⁷ 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 suffisant⁸⁸. 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 ^{89, 90}. 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) ⁹¹. 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 % ⁴⁴. 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 MODEREES)

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)²¹, une posologie maximum de 300 mg d'équivalent sulfate de morphine par jour²¹ 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^{42, 85, 92-95}, elle n'est plus que de 70 % [27 à 94] à 6 mois^{41, 43, 85, 92, 94-100} et de 40 % [10 à 80] à 12 mois^{42, 44, 85, 88, 92-95, 98, 100-103}. Le nombre médian de patients qui obtiennent une antalgie d'au-moins 50 % à long terme est de 46 %^{41, 43, 44, 92}. Les posologies moyennes rapportées en fin de suivi vont de 11 à 266 mg d'équivalent morphine avec une médiane à 76 mg^{41, 43, 86, 92-95, 97, 100, 102-106} et 44 à 90 % des patients interrogés en fin de suivi se disent satisfaits de leur traitement opioïde^{43, 94, 97, 107, 108} (**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 ¹⁰⁹.

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 ¹¹⁰. 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 MODEREES**) :

Soulagement de la douleur

Amélioration de la fonction

Amélioration de la qualité de vie

"A 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

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

<p>Bénéfices attendus des opioïdes forts</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>
<p>Effets indésirables</p>	<p>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).</p> <p>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.</p>
<p>Risques les plus redoutés : mésusage et addiction</p>	<p>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.</p> <p>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).</p> <p>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.</p>
<p>Poursuite du traitement</p>	<p>Le traitement sera poursuivi si l'amélioration de la douleur et de la qualité de vie quotidienne est plus importante que les inconvénients.</p> <p>Le traitement sera stoppé en cas d'addiction, de mésusage, de manque d'efficacité ou d'effets indésirables difficiles à contrôler.</p>

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 6 : Tableau équivalent-morphine et dose au-delà de laquelle il est recommandé de demander un avis^{111, 112}

Molécules	Dose équivalente quotidienne	Dose au-delà de laquelle il est recommandé de prendre un avis spécialisé
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 ¹¹³. 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

A 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 ¹¹³.

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

Toutefois le choix doit prendre en considération :

- La facilité de titration
- 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 : Opiïdes forts disponibles en France par voie per os ou transdermique indiqués dans le traitement des DCNC; (AMM, Remboursement, Prix)

DCI	Nom commercial	Voie d'administration	AMM	Remboursement pour les DCNC	Prix/jour pour 1 DDD
Buprénorphine	Temgésic, Génériques (Arrow, Biogaran) <i>Subutex</i>	SL	Douleurs intenses, en particulier douleurs post-opératoires, douleurs néoplasiques ; <i>Traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés</i>	65 %	3€ pour Temgésic 0,2mg 1,2€ pour Subutex à 0,4mg 1,11€ pour génériques à 0,4mg
Fentanyl base	Durogesic, Matrifen, Génériques (Actavis, Biogaran, EG, Mylan, Ranbaxy, Ratiopharm, Sandoz, Teva, Winthrop, Zentiva)	TD	Douleurs chroniques sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes	Non (65 % uniquement pour douleurs du cancer)	2,25€
Hydromorphone	Sophidone	PO	Douleurs intenses d'origine cancéreuse en cas de résistance ou d'intolérance aux opioïdes forts	Non (65 % dans l'AMM)	4,74€ pour Sophidone 4mg
Morphine sulfate LI	Actiskenan, Oramorph, Sevredol	PO	Idem morphine LP	65 %	2,21€ pour Actiskenan 10mg 5,55€ pour Oramorph 10mg 2,36€ pour Sevredol 10mg
Morphine sulfate LP	Moscontin, Skénan	PO	Douleurs persistantes intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, en particulier douleurs d'origine cancéreuse.	65 %	2,14€ pour Skenan 30mg 2,25€ pour Moscontin 30mg
Oxycodone LI	Oxynorm, Oxynormoro	PO	Idem Oxycodone LP	Idem Oxycodone LP	11,46€ pour Oxynorm ou Oxynormoro
Oxycodone LP	Oxycontin	PO	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 Non remboursé dans les DC rhumatologiques	3,96€ pour Oxycontin 15mg
Tapentadol LP	Palexia	PO	douleurs chroniques sévères de l'adulte d'origine cancéreuse	Non	Prix non défini

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.

*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^{20, 22, 25, 26, 37}. Les sorties d'études pour effets indésirables sont moins fréquentes pour les formes de fentanyl en patch²⁰. 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 [médiane = 62 %]^{43, 92-96, 102, 105, 108}. 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.⁴¹⁻

43, 85, 92-94, 96, 97, 102, 109

RECO 8 : Les effets indésirables digestifs sont fréquents sous opioïdes forts (**PREUVES FORTES**). L'arrêt de traitement par opioïdes forts pour effets indésirables est plus fréquent que l'arrêt pour inefficacité. Il est fortement recommandé de prévenir les effets indésirables les plus fréquents (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 irréprensible 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) ²³. 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 % ^{92, 94, 96, 97, 102, 108}, un taux

d'abus évalué dans 5 études de 0 à 1,3 %^{92, 96, 97, 114, 115} et un taux de mésusage rapporté dans 14 études allant de 0 % à 63 % avec une médiane de 14 %^{44, 86, 96, 97, 102, 103, 108, 114-120}. Les facteurs de risque de mésusage des opioïdes forts retrouvés dans l'analyse des cohortes sont (**Tableau 8**) : un jeune âge dans 6 études^{103, 114, 116, 117, 119, 121}, une maladie psychiatrique présente au moment de la prescription dans 1 étude¹¹⁶ ou une détresse psychologique chez les femmes¹⁰⁷, des problèmes légaux et comportementaux chez les hommes¹⁰⁷, une prescription pour lombalgie dans 1 étude¹¹⁶ ou suite à un accident de la circulation dans 1 étude¹¹⁸, un antécédent de mésusage de substance¹¹⁶, un antécédent d'addiction à l'alcool¹²¹, un tabagisme actif¹¹⁶ et une consommation actuelle de produits illicites¹²², une prescription d'opioïdes faibles >1 DDD/j avant opioïdes forts dans 1 étude¹⁰³, un sexe masculin dans 3 études^{117, 121, 122}

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). 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.

Evaluer le risque de mésusage

Pour le dépistage des patients à risque, deux outils peuvent être utilisés. L'Opioid Risk Tool (ORT) est un outil ¹²³ 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 ¹¹⁴. Ceux dépistés comme à haut risque auraient une forte probabilité de développer un comportement aberrant relatif à sa consommation d'antalgique opioïdes¹²⁴. 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) ^{125, 126}.

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 : Evaluation du risque de mésusage : « Opioid Risk Tool »¹²³

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

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

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 traitement¹²⁷. 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)

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

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

Tableau 11 : Eléments 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"> • Multiples prescripteurs • Consultations fréquentes aux urgences • Intolérances multiples aux analgésiques non opioïdes et refus de poursuivre les autres analgésiques • Augmentation des doses fréquentes • Augmentation des doses en dehors d'une prescription médicale • Appels fréquents pour demande de prise de RDV fréquents et plus précoces que prévu • Fréquente insuffisance de médicaments 	<ul style="list-style-type: none"> • La substance est souvent prise en quantité plus importante et pendant une période plus longue que prévue. • Il y a un désir persistant ou des effets infructueux pour arrêter ou contrôler l'usage de la substance. • Beaucoup de temps est passé à se procurer la substance, à la consommer ou à récupérer de ses effets. • L'usage répété de la substance aboutit à l'incapacité de remplir des obligations majeures au travail, à l'école ou à la maison. • 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. • D'importantes activités sociales, professionnelles ou de loisir sont arrêtées ou réduites à cause de l'usage de la substance. • Usage répété de la substance dans des situations dans lesquelles celui-ci est physiquement dangereux. • L'usage de la substance est poursuivi malgré l'existence de problèmes physiques ou psychologiques persistants ou récurrents vraisemblablement provoqués ou aggravés par la substance. • *Tolérance, définie par l'un ou l'autre des signes suivants : <ul style="list-style-type: none"> a. Besoin d'augmenter notablement les quantités de substance pour atteindre l'intoxication ou les effets désirés. b. Effet notablement diminué lors de l'usage continu des mêmes quantités de substance. • *Sevrage se manifestant par l'un des signes suivants : <ul style="list-style-type: none"> a. Syndrome de sevrage caractéristique de la substance. b. La même substance (ou une substance étroitement apparentée) est consommée pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage <ul style="list-style-type: none"> • Existence d'un craving ou d'un désir fort ou d'une pulsion à consommer une substance

* 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

128

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

A 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 bénéfice/risque difficile à évaluer	Consultation spécialisée douleur
Poursuite d'un traitement par opioïde fort au-delà de 3 mois	Consultation spécialisée douleur
Présence d'éléments évocateurs d'addiction sous traitement	Addictologue
Impossibilité d'arrêt de traitement malgré l'absence d'amélioration de la douleur, de la fonction ou de la qualité de vie	Addictologue
Comorbidité psychiatrique sévère	Psychiatre

Le Tableau 12 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 ¹²⁹. 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 relatif

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 ¹¹⁴.

Concernant le fentanyl transmuqueux, 5 études randomisées contrôlées ont été retrouvées ¹²⁹⁻¹³³. 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 ¹³⁴. 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 (aout 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 ¹³⁵. 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.

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

Accord fort

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 bénéfice/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.

A 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.

RECO 15 : Il est recommandé d'évaluer à chaque renouvellement d'ordonnance les bénéfices et les risques de la poursuite du traitement par opioïdes forts (**AVIS D'EXPERT**) (Tableau 13). Cette évaluation conditionnera la poursuite du traitement. Cela a été spécifié au patient lors de l'initiation du traitement pas opioïdes forts.

Accord fort

Tableau 13 : Eléments à considérer pour évaluer le bénéfice/risque

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

Ces recommandations s’adressent à tous les prescripteurs prenant en charge des DCNC. Elles sont en accord avec les recommandations spécifiques déjà publiées, mais ont une portée plus générale. Elles seront réactualisées d’ici 5 ans pour prendre en compte les nouvelles données scientifiques, certaines recommandations étant de simples avis d’experts qui peuvent évoluer en fonction des études à venir.

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, Lanteri-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, Thiphawong 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 CgI.
- 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, Ailinani 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 DEPENDANCES 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>.

Annexe 1 : Equation de recherche

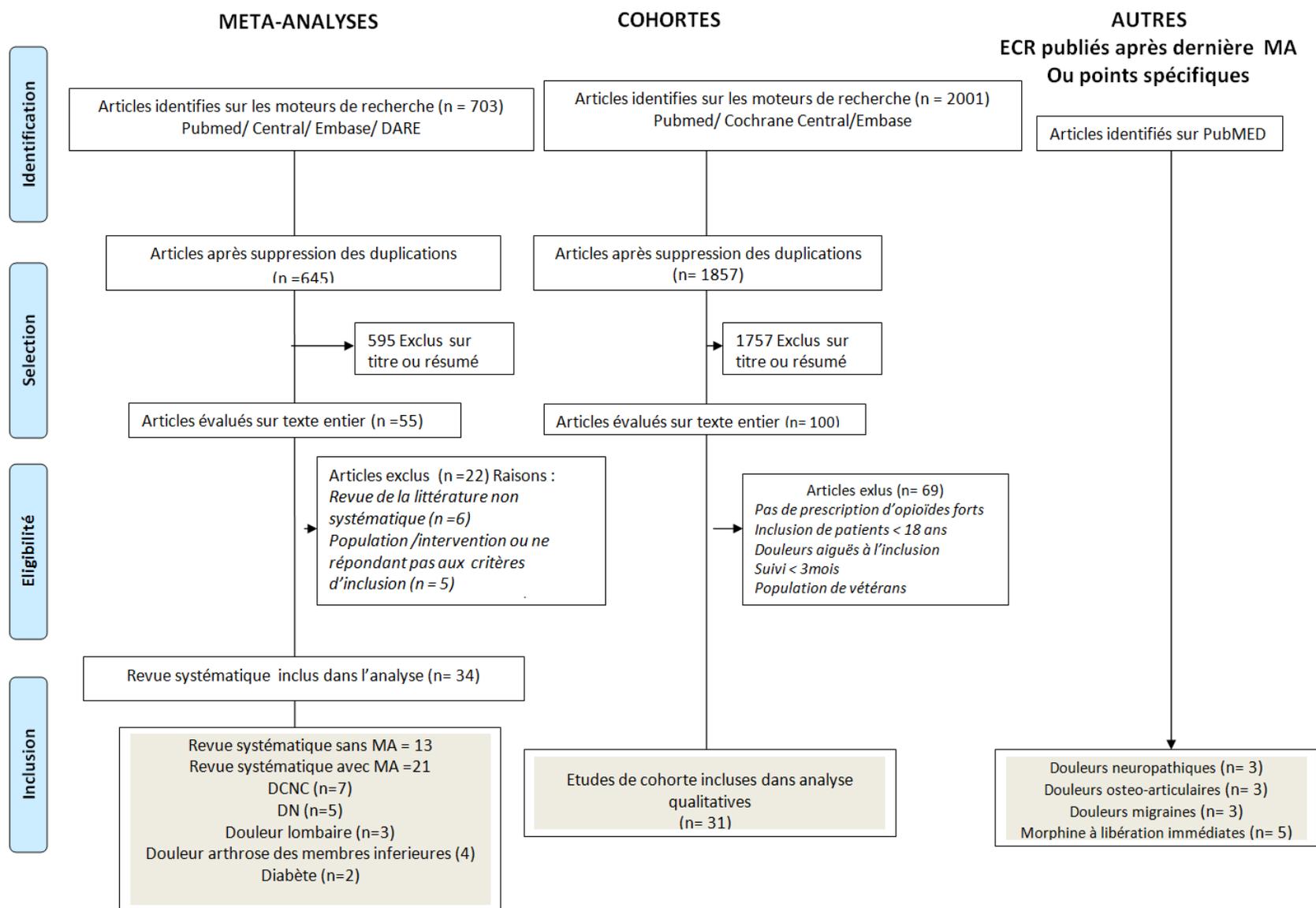
Equation de recherche pour les méta-analyse

((((((pain[Title/Abstract]) AND (((((metaanalysis[Title/Abstract]) OR systematic review[Title/Abstract]) OR meta-analysis[Title/Abstract]) OR quantitative review[Title/Abstract])) AND (((opioid or morphine or fentanyl or hydromorphone or oxycodone[Title/Abstract]))) NOT (((postoperative[Title/Abstract]) OR post-operative[Title/Abstract]) OR surgery[Title/Abstract]) or surgical[Title/Abstract]))) NOT ((children or child or infant[Title/Abstract]))

Equation de recherche pour les cohortes

((cohort[Title/Abstract]) OR "cohort studies"[Title/Abstract]) OR epidemiologic[Title/Abstract]) OR epidemiological[Title/Abstract]) OR "national survey"[Title/Abstract]) OR "observational study"[Title/Abstract]) OR "population survey"[Title/Abstract]) OR registry[Title/Abstract])) AND ("Chronic pain"[Title/Abstract] OR "nonmalignant pain"[Title/Abstract])OR "chronic nonmalignant pain"[Title/Abstract] OR "noncancer"[Title/Abstract] OR "non-cancer pain"[Title/Abstract] OR "back pain"[Title/Abstract] OR "low back aches"[Title/Abstract] OR "osteoarthritis"[Title/Abstract] OR "Complex Regional Pain Syndromes"[Title/Abstract] OR "neuropathic pain"[Title/Abstract] OR "neuralgia"[Title/Abstract] OR "reflex sympathetic dystrophy"[Title/Abstract] OR "Fibromyalgia"[Title/Abstract] OR "phantom limb pain"[Title/Abstract] OR "musculoskeletal disease"[Title/Abstract]) OR "Arthritis"[Title/Abstract] OR "Neck pain"[Title/Abstract] OR "joint disease"[Title/Abstract] OR "arthropathy"[Title/Abstract] OR "multiple sclerosis"[Title/Abstract] OR "Arthritis"[MeSH Terms]) OR "Chronic pain"[MeSH Terms]) OR back pain[MeSH Terms])) AND ((morphine[Title]) OR oxycodone[Title]) OR fentanyl[Title]) OR hydromorphone[Title]) OR opioid[MeSH Terms]) OR opioid[Title]) OR morphine[Title]) OR morphine[MeSH Terms]) OR opioate[Title])

Annexe 2 : diagramme d'identification et de sélection des études



Annexe 3.1 : Synthèse des méta-analyses sur l'utilisation des opioïdes dans les DCNC

Auteurs-année	Population	Interventions	Type d'études Incluses dans MA	Critères évalués (Nbres etudes, Nbres patients)	Caracteristiques des etudes incluses.	Principaux résultats
Papaleontiou 2013 (1)	Adulte	Forme orale et TD Opioïde faible et fort	RCT avec âge moyen > 60 ans	Douleur intensité (18; 4870) Fonction (9;2757) QDV (4;1484) Sommeil (6, 1454)	MEQ 63mg/j (24-165)	Réduction de la douleur nociceptive (Modérée) Réduction de la douleur neuropathique (Forte) Amélioration QDV (Faible)
Lange 2010 A completer	Adulte	tapentadol	3 RCT de l'industrie pharmaceutique poolée	Douleur intensité (3 ; 2998) QDV (3; 2998) Impression globale au changement	MEQ 100 mg/j	Tapentadol = oxycodone, Réduction de la douleur (Modérée) Tapentadol > oxycodone
Noble 2010* (2)	Adulte	Forme orale et TD Opioïde faible et fort	RCT avec suivi > 6 mois et cohortes	Douleur intensité (4,755) Douleur proportion < 50% (2,442) Arrêt pour effets 2 ^{nde} (11 PO, 5TD) Arrêt pour inefficacité (3 PO ; 5 TD) Addiction (2) QOL (3) Fonction (3)	MEQ 30-180 mg Age (46 à 74 ans) Durée (19 mois à 10 ans)	Réduction de la douleur (Modérée) 44,3 % rapporte réduction de plus de 50% Arrêt pour effets 2 ^{nde} : PO 22.9% ; TD 12.1 % Arrêt pour inefficacité : PO 10.3% TD 7.6% Addiction 0.27% Pas de conclusion possible pour QOL et fonction
Noble * 2008	ND	Forme orale et TD Opioïde faible et fort	RCT avec suivi > 6 mois	Douleur intensité (3po, 1TD) Arrêt pour effets 2 ^{nde} (6 PO, 3TD) Arrêt pour inefficacité (7 PO ; 5 TD)	6-29 mois	Arrêt pour effets 2 ^{nde} : PO 11.9% ; TD 5.8 % Arrêt pour inefficacité : PO 33% TD 17% Parmi ceux qui poursuivent amélioration douleur 64 %, efficacité ++
Furlan 2006 (1)	Adulte	Forme oral vs TD Opioïdes forts Opioïdes faibles	RCT avec DCNC > 6 mois	Douleur intensité (7,746) Fonction (5,418) Addiction (3)	Age (40-71 ans) MEQ (15-300 mg/j) Durée (6-13 sem)	Réduction de la douleur (Modérée) Amélioration fonction (Faible) Efficacité comparable DN et DNN tous opioïdes confondus Opioïdes forts supérieures aux autres analgésiques (NSAIDS, ADT) p mais pas pour fonction Cumulative MA montre efficacité n'est plus a démontrer depuis 2002 Pas de conclusion possible pour addiction
Clark 2004	Adulte	Forme oral vs TD Opioïdes forts	RCT avec suivi >28j	Douleur intensité (2,563) Effets 2 ^{nde} (4,1773) Arrêt pour effets 2 ^{nde} (2 ;356)	Age (20-91 ans) Durée (1-13 mois) MEQ 15-30 mg ou 25mg/h	Efficacité identique Fentanyl patch et Forme orale Fentanyl patch moins d'effets 2 ^{nde} (constipation , nausée, Somnolence) Pas de différence entre patch et orale sur l'arrêt de TT
Kalso 2004	Adulte	Opioïdes forts	RCT	Douleur intensité (11,1025) Effets 2 ^{nde} (8,1114) Arrêt pour effets 2 ^{nde} (8 ;1012) Arrêt pour inefficacité (6 ;874)	MED moyenne 30–120 mg morphine, 20–45 mg oxycodone, and 15 mg methadone	Efficacité diminution 30 % (Modérée) Comparable DN et arthrose Effets secondaires fréquents : 80 % au moins 1 effet (constipation> nausée, somnolence) Pas de conclusion possible pour QOL et fonction

Annexe 3.2 : Synthèse des méta-analyses sur l'utilisation des opioïdes dans les douleurs neuropathiques

Auteurs-année	Population	Interventions	Type d'études	Critères évalués (Nbres études, Nbres patients)	Caracteristiques des études incluses.	Principaux résultats
McNicol * 2013 (2)	Tous	Forme orale et TD Opioïde faible et fort Opioïd agonist pure	RCT DN pure	Douleur proportion < 33% (6,727) Douleur proportion < 50% (5,305) Douleur intensité (9,725) Evoked pain (2,148) Arrêt pour effets 2 ^{nde} (7, 867) Arrêt pour inefficacité (5, 723) QOL (2, 142) BPI (2, 145)	Plus de 18 ans MEQ 15-160 mg	57 % diminution de 33 % douleur vs 34 % placebo, NNT = 4 46 % diminution de 50 % douleur vs 30 % placebo, NNT = 5,9 Arrêt pour effets 2 ^{nde} 13% vs 4%, NNH = 12.5 Arrêt pour inefficacité : 12% vs 2%, NNH = 11.5 Constipation NNH=4 Sédation NNH= 7 Nausée NNH = 6 Vomissement = 12 Pas de conclusion possible pour QOL
Chaparro 2012	Adulte	Combinaison opioïdes forts + autres analgésiques	RCT	Douleur proportion < 50% (2,423) Arrêt pour effets 2 ^{nde} (2,432)	Age ? 20-260 MEQ	opioïdes forts + gabapentine > gabapentine RR 2,76 mais augmentation sortie études pour effets 2 ^{nde} RR 1.3
Finnerup 2010 (Mise à jour de 2007)	Adulte	Opiodes forts et faibles	RCT	Douleur proportion < 33% (8, 467) Arrêt pour effets 2 ^{nde} (8, 467)	Age ? MEQ ?	NNT = 2,1 pour DN variées NNT = 5,1 DN traumatique NNH = 17
Eisenberg 2006	Tous	Forme orale et TD Opioïde faible et fort Opioïd agonist pure	RCT DN pure	Douleur intensité (7,608) Evoked pain (2,148) Effets 2 ^{nde} (6, 548)	Pas d'infos	Efficacité estimée faible : -13 points par rapport à placebo sur échelle de 100 Constipation NNH = 4 Sédation NNH= 6.2 Nausée NNH = 4 Vomissement =8.3 Vertiges NNH = 7.1
Eisenberg 2005	Adulte	Forme oral vs TD Opioïdes forts	RCT	D. provoquée (allodynie) (2, 148)	Aucune info	Efficacité estimée: -23points par rapport à placebo sur échelle de 100

Annexe 3.3 : Synthèse des méta-analyses sur l'utilisation des opioïdes dans les lombalgies chroniques

Auteurs –année	Population	Interventions	Type d'études incluses	Critères évalués (Nbres etudes, Nbres patients)	Caractéristiques Population et intervention des études incluses.	Principaux résultats
Chung 2013 ^{oo} (1)	Adulte Lombalgie chronique	Forme orale Opioïde faible et fort (1)	RCT	Intensité douleur (4,1308) Arrêt pour effets 2 nd e (4,1308) Satisfaction(2,954)	Age ? Durée (3-24sem) MEQ 40mg	Opioides forts apportent augmentation de la satisfaction globale de 59 % et des effets secondaires de 72%
Chaparro 2013 (1) (biblio Oct 2012) Etude importante++++	Adulte Lombalgie chronique>4 sem	Formes non injectables Tramadol, buprénorphine Morphine, Hydrocodone Oxycodone, Tapentadol	RCT	Douleur proportion < 33% (3,819) Douleur proportion < 50% (2,750) Douleur intensité (6,1887) Fonction (4,1375) effets 2 nd e (5, 2346)	Moyenne des études (min-max) Age (45-53 ans) Durée (4-15sem) MEQ (58-243 mg)	Réduction de la douleur (Modérée) Amélioration fonction (Faible) Augmentation constipation 11% Augmentation nausée 12% Augmentation somnolence 6%
Martell 2007	Adulte Lombalgie chronique	Acetaminofene AINS Chondroïtine sulfate Glucosamine sulfate Codeine Tramadol Oxycodone Oxymorphone Sulfate de morphine	SR	Intensité douleur (6,1122) Addiction (?)	MEQ (10-200 mg)	Opioides efficaces sur l'efficacité à court terme mais pas évident après 16 semaines de douleurs Pas de différence entre les opioïdes Risque de comportement déviant 5 à 24%

Annexe3.4 : Synthèse des méta-analyses sur l'utilisation des opioïdes dans douleur d'arthrose

Auteurs –année	Population	Interventions	Type d'études incluses	Critères évalués (Nbres etudes, Nbres patients)	Caractéristiques Population et intervention des études incluses.	Principaux résultats
Gehling 2011	Adulte Arthrose	AINS, tramadol, buprénorphine, Hydrocodone Oxycodone, Tapentadol Fentanyl	RCT	(19, 5707) Sortie d'étude Sortie pour effets secondaires Sortie pour inefficacité Intensité douleur	Moyenne des études (min-max) Durée (1.4-12sem) MEQ (30-200 mg)	Sortie d'étude augmentée de 50% Sortie pour effet secondaire augmente facteur 6 Sortie pour inefficacité diminuer d'un facteur 4 Réduction douleur (Modérée)
Nuesch 2009 Etude importante++++	Adulte Arthrose hanche et genou	Codeine, Fentanyl transdermique, Morphine Oxycodone, Oxymorphone	RCT	Intensité douleur (10, 2268) Fonction (7, 1794) Effets secondaires (10, 2403) Symptômes de sevrage (1, 499)	Mediane des études (min-max) Durée (3j-3m) MEQ (13-160 mg)	Réduction de la douleur (Modérée) Amélioration fonction (Modérée) Augmentation de 55 % effets secondaires, augmentation d'un facteur 4 arrêt tt pour effets 2 ^{nde} , d'un facteur 3 arrêt TT pour effets 2 ^{nde} graves.
Avouac 2007	Adulte Arthrose	Codeine, Propoxyphene, Tramadol, Oxycodone, Oxymorphone, Fentanyl Sulfate de morphine	RCT	Intensité douleur (6, 2368) Fonction (1, 295) Effets secondaires (6, 2368)	Age (54-70 ans) Durée (2-13 sem) MEQ (30-240 mg)	Plus efficace que le placebo pour intensité et fonction Pas d'opioïde fort meilleur qu'un autre NNH=4 pour les opioïdes forts contre 9 pour palier 2
Bjordal 2007	Adulte Arthrose	Paracétamol AINS (oral et topique) Infiltration de cortisone Chondriline sulfate Glucosamine sulfate Codeine Tramadol Oxycodone Oxymorphone Sulfate de morphine	RCT	Intensité douleur (3, 774) Effets secondaires (?)	Age 61.5 ans	AINS et opioïdes faibles et forts sont plus efficaces pour les douleurs modérées à sévères Mais plus d'effets secondaires avec les opioïdes

Annexe 3.5 : Synthèse des méta-analyses sur l'utilisation des opioïdes dans les DN diabétique, résultats après utilisation minimum de 7 jours

Auteurs-année	Population	Interventions	Type d'études	Critères évalués (Nbres etudes, Nbres patients)	Caracteristiques des etudes incluses.	Principaux résultats
Snedecor 2013 (MA en reseau)	Tous	RCT opioïdes forts et autres TTs	RCT	Intensité douleur (2) Réduction 50% (2) Réduction 30% (2) Arrêt (2) Effets 2 ^{nde} (1)	2 études évaluant oxycodone,	TT opioïdes forts à la 3ème place en efficacité derrière, valproate de sodium et venlafaxine
Wong 2007	Adulte	Opioïdes forts et faibles	RCT	Réduction 30% (2) Arrêt pour effets 2 ^{nde} (3)	2 études évaluant oxycodone, 1 études évaluant trama dol	efficacité (Important) OR arrêt pour effets 2 ^{nde} =(Important)

Annexe 4 : Tableau de synthèse des études de cohortes sélectionnées

Auteurs-année	Population: N	Suivi moyen (mois); Prospectif / Rétrospectif	Type de douleurs	Molécules évaluées	Effet	Principaux résultats
Buntin-Mushock 2005	206	26 Rétrospectif	Toutes DCNC	Tous opioïdes	0 /Faible	Effet faible mais significatif chez les patients âgés (>60 ans) Inefficacité chez les jeunes (<50 ans) malgré des posologies nettement plus élevées Posologie initiale moyenne de 0,45 DDD et finale de 2,66 DDD
Chao 2005	68	12 Rétrospectif	Toutes DCNC	Morphine	Modérée	Diminution moyenne de l'EVA de 2,8/10 (soit 37%) Posologie finale de 0,82 DDD 17,5% reçoivent plus de 1,2 DDD
Colburn 2012	333	>3 Rétrospectif	Toutes DCNC	Tous opioïdes	ND	18% de mésusage avec comme facteurs de risque : Etre suivi par un interne plutôt que par un médecin sénior (tendance), antécédent de mésusage de substance, âge<50, tabagisme actif, maladie psychiatrique actuelle, lombalgie 2,7% d'overdose
Collado 2008	215	6 Prospectif	Toutes DCNC	Fentanyl	Important	94% de persistance de prescription à 6 mois. 98% des patients traités ont une diminution de l'EVA de 50% Posologie finale à 1,06 DDD ; seuls 2% reçoivent plus de 1,2 DDD 40% de constipation, 40% de somnolence, 37% de nausées, 6% arrêt pour EI
Cowan 2003	104	14 Prospectif	Toutes DCNC	Tous opioïdes	ND	56% de persistance de prescription à 6 mois et 37% à 12 mois 2,8% d'addiction, 17% de signes de sevrage 77% ont au moins 1 EI (44% arrêt pour EI)
Cowan 2002	22	16 Prospectif	Toutes DCNC	Morphine	ND	68% de persistance de prescription à 6 mois. Posologie finale à 0,7 DDD ; seuls 9% reçoivent plus de 1,2 DDD Pas de mésusage ni d'abus, 25% de signes de sevrage 40% ont au moins 1 EI (9% arrêt pour EI) 18% ont été améliorés par les opioïdes
Fitzcharles 2013	131	26 Prospectif	Fibromyalgie	Tous opioïdes	0	Posologie finale à 0,5 DDD 6% de mésusage Pronostic fonctionnel moins bon chez les patients recevant des opioïdes
Fredheim 2013	7229	18 Rétrospectif	Toutes DCNC	Tous opioïdes	ND	42% de persistance de prescription à 12 mois et 24% à 5 ans Posologie initiale moyenne de 0,64 DDD et finale de 1,17 DDD 3,8% de mésusage avec comme facteurs de risque : Age<60, opioïdes faibles>1DDD/j avant opioïdes forts Les personnes recevant de fortes posologies d'opioïdes sont également celles qui reçoivent de fortes doses de benzodiazépines
Gatti 2011a	1015	12 Prospectif	Toutes DCNC	Oxycodone + Pregabaline	Important	86% de persistance de prescription à 3 mois, 79% à 6 mois et 77% à 12 mois (16% d'arrêt pour EI) Diminution moyenne de l'EVA de 80% après un an de traitement Posologie initiale moyenne de 0,13 DDD et finale de 0,11 DDD

Annexe 4 : Tableau de synthèse des études de cohortes sélectionnées

						Absence d'addiction
Gatti 2011b	231	7 Rétrospectif	Toutes DCNC	Oxycodone + Paracetamol	Modérée	77% de persistance de prescription à 3 mois et 10% à 12 mois Posologie initiale moyenne de 0,11 DDD et finale de 0,11 DDD 44% des patients traités ont une diminution de l'EVA de 50%, diminution moyenne de l'EVA de 46% Absence d'abus
Gore 2012	292	12 Rétrospectif	Arthrose +Lombalgies	Tous opioïdes	ND	27% de persistance de prescription à 6 mois et 15% à 12 mois
Harden 2010	153	12 Prospectif (post hoc)	Arthrose	Oxymorphone	Faible	47% de persistance de prescription à 3 mois et 41% à 12 mois (diminution de l'EVA de 58% chez les patients toujours traités à 12 mois) Posologie initiale moyenne de 0,77 DDD (43mg) et finale de 1,10 DDD (61mg/j). 28% de tolérance 39% d'arrêt pour EI
Jamison 2010	613	5 Prospectif	Toutes DCNC	Tous opioïdes	Importante	75% sont satisfaits, soulagement lié au traitement évalué à 52% 34% de mésusage avec comme facteurs de risques : problèmes légaux et comportementaux chez les hommes ; détresse psychologique chez les femmes
Jensen 2006	160	120 Prospectif	Toutes DCNC	Tous opioïdes	ND	60% de persistance de prescription à 10 ans (prescription initiale dans un centre tertiaire)
Katz 2003	122	>3 Rétrospectif	Toutes DCNC	Tous opioïdes	ND	43% de mésusage avec comme facteurs de risques : sexe masculin et âge <40 Le meilleur repérage du mésusage est obtenu en combinant suivi clinique et tests toxicologiques urinaires
Krebs 2010	892	24 Prospectif	Toutes DCNC	Tous opioïdes	ND	25% de persistance de prescription à 12 mois (associée à tabagisme et refus de prise en charge chirurgicale)
Leider 2011	2100	>12 Rétrospectif	ND	Tous opioïdes	ND	79% ne respectaient pas strictement la prescription d'opioïdes avec comme facteur de risque de non-adhérence le sexe masculin et la consommation de drogues
Manchikanti 2006	500	Opioides >3 Transversal	Toutes DCNC	Tous opioïdes	ND	9% de mésusage avec comme facteurs de risques : accident de la circulation à l'origine de la douleur
Mystakidou 2003	529	12 Prospectif	Toutes DCNC	Fentanyl transcutané	Important	90% sont satisfaits 90% de persistance de prescription à 3 mois, 88% à 6 mois et 33% à 12 mois (5% d'arrêt pour EI) Posologie initiale moyenne de 0,5 DDD et finale de 0,92 DDD Absence d'addiction ou de syndrome de sevrage EI initiaux diminuent avec le temps

Annexe 4 : Tableau de synthèse des études de cohortes sélectionnées

Pappagalo 1994	20	6 Prospectif	Neuropathique post-zostérienne	Morphine et Oxycodone	Important	88% satisfaits avec diminution de l'EVA d'au moins 30% (diminution moyenne de 5/10 sur l'EVA) 80% de persistance de prescription à 6 mois (10% d'arrêts pour EI) Posologie finale de 0,45 DDD Absence d'addiction, abus ou mésusage
Passik 2010 (Abstract)	728	18 Rétrospectif	Toutes DCNC	Fentanyl trans-muqueux	ND	22% de mésusage et 1% d'abus
Peng 2014	1700	12	Fibromyalgie	Tous opioïdes	-	5% d'arrêt pour inefficacité et 5% pour effets indésirables 88% de persistance de prescription à 3 mois, 85% à 6 mois et 78% à 12 mois
Portenoy 2007	233	18 Prospectif	Toutes DCNC	Oxycodone	Modérée	61% de persistance de prescription à 12 mois (88% ont au moins 1 EI ; 17% d'arrêts pour EI) Posologie initiale moyenne de 0,47 DDD et finale de 0,80 DDD (22% reçoivent plus de 1,2 DDD) Absence d'addiction. 6% de mésusage. Diminution de la douleur de 38%
Proctor 2013	153	>3 Rétrospectif	Toutes DCNC	Tous opioïdes	ND	19% de mésusage et 1,3% d'abus
Radcliff 2013	542	48 Prospectif	Lombalgies	Tous opioïdes	Modérée	16% de persistance de prescription à 4 ans Pas d'amélioration de la qualité de vie ni de la fonction Réduction de la douleur d'environ 40% à 12 mois
Rauck 2008	126	6 Prospectif	Toutes DCNC	Oxymorphone	Important	48% de persistance de prescription à 6 mois 57% satisfaits avec diminution de l'EVA d'au moins 50% chez 48% Posologie initiale moyenne de 0,09 DDD (5mg d'oxymorphone) et finale de 0,50 DDD (28mg/j) 84% ont présenté au moins 1 EI (33% d'arrêt)
Saper 2004	160	36 Prospectif	Céphalées chroniques	Tous opioïdes	Modérée	26% avec diminution de l'EVA d'au moins 50% (efficacité en général obtenue dès le 1 ^{er} mois) 50% de mésusage (violation dose, prescription perdue, multisourcing) : plus fréquent la première année de prescription
Stulman 2010 (Abstract)	69	>3 Rétrospectif	Toutes DCNC	Tous opioïdes	ND	70% de persistance de prescription à 6 mois
Tassain 2003	28	12 Prospectif	Toutes DCNC	Morphine	Faible	64% de persistance de prescription à 3 mois, 57% à 6 mois et 36% à 12 mois Posologie initiale moyenne de 0,62 DDD et finale de 0,72 DDD 89% ont présenté au moins 1 EI Pas d'altération cognitive sous opioïdes 26% de réduction de l'EVA à 3 mois
Watson 2004	102	96 Prospectif	Toutes DCNC	Tous opioïdes	Faible	44% sont satisfaits, effet positif sur la fonction 1% d'addiction et 10% de mésusage 47% ont présenté au moins 1 EI

Annexe 4 : Tableau de synthèse des études de cohortes sélectionnées

Weisner 2009	12517	>4 Rétrospectif	Toutes DCNC	Tous opioïdes	ND	Mésusage et risque de prescription a long cours plus importante si âge jeune et/ou sexe masculin et/ou antécédent d'addiction à l'alcool
White 2009	65	>3 Rétrospectif	Toutes DCNC	Tous opioïdes	ND	63% de mésusage avec comme facteurs de risques : âge<56

DCNC : douleur chronique non cancéreuse, **DDD** : Defined Daily Dose ; **EI** : Effet indésirable ; **ND** : Non défini

Annexe 5 : Synthèse de la sélection finale des méta-analyses et classification GRADE pour chaque critère d'évaluation

Critères de jugement	Type de douleur	Reference à la meta-analyse	Date dernière recherche	Nombre d'études	Nombres de patients	Risk of biais	Heterogenité	Preuve direct	Imprecision	Autres	commentaires sur biais	GRADE
						na	na	na	na	na		
Soulagement > 50%	DCNC, après 6 mois de traitement	Noble 2010	mai-09	2	442	na	na	na	na	na	population sélectionnée	(++)
Soulagement > 50%	Douleur lombaire chronique	Chaparro 2013	oct-12	2	750	oui	oui	non	non	oui	biais d'attrition, taille échantillon non optimale, biais de randomisation	(+)*
Soulagement > 50%	Douleur neuropathique	McNicol 2013	oct-12	5	305	non	non	non	oui	non	taille échantillon non optimale	(+++)
Soulagement > 30%	Douleur lombaire chronique	Chaparro 2013	oct-12	3	819	oui	non	non	non	non	biais d'attrition, taille échantillon non optimale	(+++)*
Soulagement > 30%	Douleur neuropathique	McNicol 2013	oct-12	6	727	non	non	non	oui	non	taille échantillon non optimale	(+++)
Intensité douleur	Arthrose membres inférieures	Nuesch 2009	juil-08	7	2089	non	non	non	non	non		(++++)*
Intensité douleur	DCNC divers	Papaleontiou 2010	janv-09	18	4870	non	non	non	non	non		(++++)
Intensité douleur	Douleur neuropathique	McNicol 2013	oct-12	9	725	non	non	non	non	non		(++++)
Fonction	Arthrose membres inférieures	Nuesch 2009	juil-08	5	1626	non	non	non	non	non		(++++)*
Fonction	DCNC divers	Papaleontiou 2010	janv-09	9	2757	non	non	non	non	non		(++++)
Qualité de vie	DCNC divers	Papaleontiou 2010	janv-09	4	1484	oui	non	non	non	non	Biais de sélection probable sur ce critère	(+++)
Qualité de vie	Douleur neuropathique	McNicol 2013	oct-12	2	142	non	oui	non	oui	non	taille échantillon non optimale, hétérogénéité	(+++)
Effets secondaire	Arthrose membres inférieures	Nuesch 2009	août-08	3	1014	oui	non	non	non	non	Biais de sélection probable sur ce critère	(+++)*
Effets secondaires	DCNC divers	Kalso 2004	sept-03	8	1160	non	non	non	non	non		(+++)
Effets secondaires	Douleur lombaire chronique	Chaparro 2013	oct-12	5	2346	non	non	non	non	non		(+++)
Effets secondaires	Douleur neuropathique	McNicol 2013	oct-12	10	1114	non	non	non	non	non		(+++)
Arrêt pour effets secondaires	DCNC, après 6 mois de traitement	Noble 2010	mai-09	12	2475	na	na	na	na	na	population sélectionnée	(++)

Arrêt pour effets secondaires	Arthrose membres inférieures	Nuesch 2009	sept-08	7	2089	non	non	non	non	non		(++++)*
Arrêt pour effets secondaires	DCNC divers	Kalso 2004	sept-03	8	1160	non	non	non	non	non		(++++)
Arrêt inefficacité	douleur arthrose	Gehling 2011	déc-09	?	?	non	oui	non	oui	non	hétérogénéité, nombre de patients inclus pas claire	(++)
Arrêt inefficacité	DCNC, après 6 mois de traitement	Noble 2010	mai-09	11	2475	na	na	na	na	na	population sélectionnée	(++)
Addiction	DCNC, après 6 mois de traitement	Noble 2010	mai-09	7	2613	na	na	na	na	na	population sélectionnée	(+)

* Evaluation GRADE effectuée par les auteurs de la méta-analyse

Annexe 6 : Synthèse des cotations

Propositions avec un accord fort et/ ou relatif du groupe d'expert et retenues en tant que recommandation dans

l'argumentaire :

Recommandation	Vote premier tour médiane (min-max) 15 experts	Vote deuxième tour médiane (min-max) 11 experts tous présent à la réunion entre les deux tours	Accord
RECO 1	2(2-9)	8(4-9)*	Fort
RECO 2	9(6-9)		Fort
RECO 3	9(8-9)		Fort
RECO 4	8(0-9)		Fort
RECO 5	8(0-9)	9(7-9)	Fort
RECO 6	5(0-9)	9(7-9)	Fort
RECO 7	9(6-9)		Fort
RECO 8	9(3-9)	9(8-9)	Fort
RECO 9	9(6-9)		Fort
RECO 10	9(5-9)		Fort
RECO 11	8(0-9)	9(8-9)	Fort
RECO 12.1	9(0-9)	9(6-9)	Fort
RECO 12.2	9(2-9)	8(5-9)	Relatif
RECO 12.3	5(0-9)	9(5-9)	Relatif
RECO 12.4	5(0-9)	9(4-9)*	Fort
RECO 12.5	2(0-9)	9(4-9)*	Fort
RECO 12.6	9(2-9)	9(4-9)*	Fort
RECO 13	9(3-9)	9(5-9)	Relatif
RECO 14	9(0-10)	9(7-9)	Fort
RECO 15	9(7-9)		Fort

*un seul expert <5 qui a été exclu, les autres(7-9)

Les règles de cotation selon celles présentées par l'HAS en 2010

Propositions avec absence de consensus non retenues dans l'argumentaire

<p>Proposition 16</p> <p>Lors de l'initiation d'un traitement par opioïde fort le patient doit être informé qu'en cas de non atteinte des objectifs fixés (par lui même et son médecin) et /ou le développement d'effets indésirables incompatibles avec la poursuite du traitement opioïde au long court, le traitement sera arrêté. Il est recommandé d'arrêter un opioïde fort au-delà de 3 mois de traitement en cas :</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'inefficacité du traitement sur la douleur (diminution de l'intensité, reprise d'une fonction, amélioration de la qualité de vie), - d'apparition d'un épuisement de l'effet du traitement nécessitant des augmentations de doses itératives et fréquentes, en dehors d'une aggravation de la pathologie somatique responsable de l'état algique, - de la persistance d'effets indésirables importants non contrôlés par les médicaments appropriés, - de survenue de comportement(s) incompatible(s) avec une prescription au long cours : non observance du programme thérapeutique global, non respect de la prescription (dose, horaire), mésusage itératif, développement d'une dépendance psychique. 	<p>Proposition proposée par le groupe d'expert après le premier tour puis présentée au vote du deuxième tour, Médiane 8(3-9) avec deux experts qui ont coté <5 = Absence de consensus</p> <p>Les raisons avancées ont été les suivantes :</p> <p>Doublon avec les recommandations 5 et 12 Compréhension difficile Trop longue</p>
<p>Proposition 13 bis</p> <p>Après une phase de titration, avec des formes à libération immédiate chez les personnes fragiles, Il est recommandé d'utiliser de préférence les formes à libération prolongée dans les DCNC (PREUVES MODERES).</p>	<p>Médiane 7(2-9) avec deux experts qui ont coté <5 = Absence de consensus au 2^{ème} tour</p> <p>Proposition exclue en faveur de la formulation de la recommandation 13</p>
<p>Proposition 13 ter</p> <p>Il est recommandé d'utiliser de préférence les formes à libération prolongée dans les DCNC (PREUVES MODERES). L'utilisation des formes à libération immédiate ne peut se justifier que dans le cadre d'une titration chez les sujets fragile</p>	<p>Médiane 7(1-9) avec deux experts qui ont coté <5 = Absence de consensus au 2^{ème} tour</p> <p>Proposition exclue en faveur de la formulation de la recommandation 13</p>
<p>Proposition 12.2 bis</p> <p>Il est recommandé d'adresser le patient pour un avis spécialisé afin de reconsidérer le diagnostic et sa physiopathologie face à une douleur qui persiste malgré une augmentation de la consommation d'opioïde : (AVIS D'EXPERT)</p>	<p>Médiane 9(2-9) avec deux experts qui ont coté <5 = Absence de consensus au 2^{ème} tour</p> <p>Proposition exclue en faveur de la formulation de la recommandation 12.1 et 12.2</p>
<p>Proposition 12.1 bis</p> <p>Il n'est pas recommandé d'introduire les opioïdes forts en l'absence d'étiologie précise expliquant les douleurs chroniques (AVIS D'EXPERT). Dans ce cas, il est conseillé d'adresser le patient dans un centre d'évaluation et de traitement de la douleur pour avis.</p>	<p>Médiane 9(4-9) avec deux experts qui ont coté <5 = Absence de consensus au 2^{ème} tour</p> <p>Proposition exclue en faveur de la formulation de la recommandation 12.1</p>

Propositions classées incertaines non retenues au premier tour

<p>Proposition 6b Il est recommandé de ne pas dépasser 300 mg d'équivalent morphine/j (PREUVES FORTES). Un avis spécialisé est recommandé dès 150mg et s'impose au-delà de 300mg (Avis d'experts).</p>	<p>Proposition proposée par le groupe d'expert après le premier tour puis présentée au vote du deuxième tour, Médiane 5(0-9) = Incertaine</p> <p>Les raisons avancées ont été les suivantes :</p> <p>-300 mg d'équivalent morphine/j , posologie maximum trop élevée dans une pratique de ville</p>
<p>Proposition 14 bis Il n'est pas recommandé d'utiliser les formes de fentanyl transmuqueux à libération rapide dans la prise en charge des DCNC (PREUVES FAIBLES)</p>	<p>Médiane 0(0-9) = Incertaine Proposition exclue en faveur de la formulation de la recommandation 14</p>
<p>Proposition 12. 5bis Il est recommandé d'adresser le patient dans un centre d'évaluation et de traitement de la douleur pour avis dans les situations suivantes : (AVIS D'EXPERT) : Aucune recommandation sur la durée</p>	<p>Médiane 2(0-9) = Incertaine Proposition exclue en faveur de la formulation de la recommandation 12.3 La majorité des experts ont estimés qu'il était nécessaire de donner un délai de temps au delà duquel les patients un avis spécialisé été nécessaire</p>
<p>Proposition 12.7 Il est recommandé d'adresser le patient dans un centre d'évaluation et de traitement de la douleur pour avis dans les situations suivantes : (AVIS D'EXPERT) : Au delà de 300 mg d'équivalent morphine/j</p>	<p>Médiane 5(0-9) = Incertaine Proposition exclue en faveur de la formulation de la recommandation 12.5 La majorité des experts ont estimés qu'il était nécessaire de donner des doses maximum plus basse Cependant, il a été soulevé la difficultés d'absorber le nombre important de patient par les CETD</p>

