



Comité d'évaluation des
pratiques médicales en matière
de médicaments

Réunion de consensus – 6 décembre 2018

L'usage rationnel des opioïdes en cas de douleur chronique



Rapport du jury
Texte court

Promoteur

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

et

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

Président : M. VERMEYLEN

Vice-président : G. HANS

Secrétaire : H. BEYERS

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

Comité d'organisation

Président (Expert) : G. HANS

Secrétaire : H. BEYERS (INAMI)

Expert : R. FONTAINE

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

Président du jury : I. LEUNCKENS

Membres CEM : P. DIELEMAN, K. VAN HAECHT

Groupe bibliographique

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

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

Experts (orateurs)

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

Préparation pratique

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

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

Réunion de consensus

6 décembre 2018

L'usage rationnel des opioïdes en cas de douleur chronique

Rapport du jury
Texte court

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

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

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

Composition du jury

Représentants des médecins

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

Représentants des organismes assureurs

Steven Brabant
Thomas De Groot

Représentants des pharmaciens

Dieter De Meestere
Charlotte Verrue

Représentants d'autres professionnels de la santé

Susan Broekmans
Nadine Chard'homme
Els De Reuwe

Représentant du public

Eddy Claes

Soutien logistique durant les réunions du jury

Herman Beyers (INAMI)

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| ABRÉVIATIONS UTILISÉES | 1 |
| INTRODUCTION | 2 |
| <i>i.1. Méthodologie de la réunion de consensus</i> | <i>4</i> |
| <i>i.2. GRADE.....</i> | <i>5</i> |
| <i>i.3. Aperçu des spécialités.....</i> | <i>6</i> |
| CONCLUSIONS | 7 |
| 1. <i>Quelle est la définition d'une douleur chronique ? Quels types de douleurs chroniques faut-il distinguer ?.....</i> | <i>7</i> |
| 2. <i>Quelles sont les différences importantes dans la prise en charge d'une douleur aiguë et d'une douleur chronique, particulièrement dans le domaine du traitement médicamenteux (principes généraux) ?.....</i> | <i>9</i> |
| 3. <i>Quelle est la place d'un traitement par opioïdes dans une prise en charge bio-psycho-sociale de la douleur chronique ?.....</i> | <i>10</i> |
| 3.1. <i>L'approche bio-psycho-sociale de la douleur chronique</i> | <i>10</i> |
| 3.2. <i>La place des opioïdes.....</i> | <i>10</i> |
| 4. <i>Quelle est l'efficacité des différents opioïdes et diffère-t-elle selon les types de douleurs chroniques traités ?.....</i> | <i>12</i> |
| 5. <i>Quel est le profil des effets indésirables des différents opioïdes en cas de douleur chronique ?</i> | <i>13</i> |
| 5.1. <i>Généralités</i> | <i>13</i> |
| 5.2. <i>Effets indésirables liés à des produits spécifiques.....</i> | <i>14</i> |
| 6. <i>Existe-t-il des contre-indications précises pour les différents opioïdes. Quelle est l'importance de la forme galénique ?.....</i> | <i>16</i> |
| 6.1. <i>Contre-indications</i> | <i>16</i> |
| 6.1.1. <i>Risques d'interactions pharmacologiques</i> | <i>16</i> |
| 6.1.2. <i>Risques d'abus ou addiction.....</i> | <i>16</i> |
| 6.1.3. <i>Comorbidités.....</i> | <i>16</i> |
| 6.2. <i>Forme galénique : effet</i> | <i>17</i> |
| 7. <i>Faut-il prêter une attention plus particulière à certaines catégories de patients (insuffisance hépatique, rénale, personnes âgées, adolescents) ?</i> | <i>18</i> |
| 7.1. <i>Patients atteints d'une insuffisance hépatique</i> | <i>18</i> |
| 7.2. <i>Patients atteints d'insuffisance rénale</i> | <i>19</i> |
| 7.3. <i>Personnes âgées.....</i> | <i>20</i> |
| 7.4. <i>Adolescents</i> | <i>21</i> |
| 8. <i>Quelles sont les précautions à observer et quel suivi (monitoring de développement de tolérance et d'hyperalgésie aux opioïdes) est nécessaire avec les différents opioïdes ? Existe-t-il des différences entre les opioïdes ?</i> | <i>22</i> |
| 9. <i>Dans quelles situations cliniques (syndromes cliniques), une rotation des opioïdes est-elle indiquée ?</i> | <i>24</i> |
| 10. <i>Dans quelles situations / indications une déprescription des opioïdes est-elle indiquée et quelles sont les modalités d'une déprescription ?</i> | <i>25</i> |
| 11. <i>Comment organiser la prévention, la détection et le traitement des syndromes d'abus des opioïdes ?</i> | <i>26</i> |
| CONCLUSION GÉNÉRALE..... | 28 |



Abréviations utilisées

| | |
|-------|---|
| AFMPS | Agence fédérale des médicaments et des produits de santé |
| AINS | Anti-inflammatoires non-stéroïdiens (NSAID - Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) |
| ANAES | Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé |
| ASC | L'aire sous la courbe (AUC - Area Under the Curve) |
| BPCO | Bronchopneumopathie Chronique Obstructive (COPD - Chronic obstructive pulmonary disease) |
| BPI | Brief Pain Inventory |
| CBIP | Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique |
| CEM | Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments |
| DCNC | Douleurs chroniques non cancéreuses |
| EBM | Médecine Factuelle (Evidence-Based Medecine) |
| HAS | Haute Autorité de Santé |
| IASP | International Association for the Study of Pain |
| INAMI | Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité |
| mg | Milligramme (10^{-3} g) |
| mL | Millilitre (10^{-3} L) |
| MME | Morphine milligram equivalent |
| NST | Nombre de Sujets à Traiter (NNT = Number Needed to Treat) |
| OMS | Organisation mondiale de la santé |
| RCT | Etude clinique randomisée (Randomized Controlled Trial) |
| SDRC | Syndrome douloureux régional complexe |
| SF-36 | 36-item Short Form Health Survey |
| SFETD | Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur |
| SNRI | Selective Serotonin and Noradrenalin Reuptake Inhibitor (IRSN - Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline) |
| SSRI | Selective serotonin reuptake inhibitor (ISRS - Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine) |
| TCA | Tricyclic antidepressants (ATC - Antidépresseurs tricycliques) |
| TD | Transdermique |
| TDS | Système transdermique |

Introduction

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

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

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

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

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

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



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

Le texte ci-après présente les conclusions d'un jury indépendant multidisciplinaire (**texte court**). Il n'exprime donc pas forcément le point de vue de l'organisateur de la conférence de consensus, en l'occurrence l'INAMI ou le Ministère des Affaires Sociales.

Le **texte complet (long)** des conclusions, l'étude systématique de la littérature, les textes des experts et la méthodologie peuvent être consultés sur le site Internet de l'INAMI (<http://www.riziv.fgov.be/fr/publications/Pages/reunions-consensus-rapports-jury.aspx>).

Ce texte complet contient également les références de la littérature et/ou des experts.

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



i.1. Méthodologie de la réunion de consensus

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

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

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

i.2. GRADE

Niveaux de preuve

GRADE A. Niveau de preuve élevé

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

GRADE B. Niveau de preuve modéré

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

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

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

Niveaux de recommandation

Forte recommandation

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

Faible recommandation

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

i.3. Aperçu des spécialités

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



Conclusions

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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



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

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

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

Plus encore que la douleur aiguë, la douleur chronique est un phénomène complexe, aux interactions dynamiques entre les facteurs sociaux, psychologiques et biomédicaux. D'un point de vue mécanique, la douleur chronique est presque toujours une forme mixte incluant différentes composantes de la douleur. Le degré de chronicité s'accompagne d'une augmentation de la douleur nociplastique, de la neuroplasticité inadaptée et des troubles cognitifs. Dans ce genre de cas, il est recommandé d'adopter une stratégie de traitement multidisciplinaire et multimodale. La pharmacothérapie ne représente qu'une partie de l'approche multimodale de la douleur chronique. En cas de douleur chronique, l'efficacité des analgésiques classiques est significativement plus faible que contre la douleur aiguë et les NST se situent entre 4 et 8 (peu efficaces).

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

“Our mistake is to treat chronic pain as it were acute or end of life pain” - J. Ballantyne BMJ 2016



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

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

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

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

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

3.2. La place des opioïdes

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

Les opioïdes n'ont qu'une place limitée dans le traitement multimodal de certains syndromes douloureux chroniques, et même dans ce cas-là, ils ne sont que rarement le premier choix. À l'heure actuelle, les preuves scientifiques concernant leur valeur ajoutée en cas de traitement longue durée (plus de 3 mois) manquent.

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



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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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



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

5.1. Généralités

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

Les rares effets indésirables signalés pour lesquels l'étude documentaire ne recense que peu de preuves et que le jury ne peut recommander sont les suivants : hypogonadisme, troubles de la reproduction chez les femmes, dysfonction érectile et suppression de la testostérone chez les hommes, effets dysimmunitaires.

5.2. Effets indésirables liés à des produits spécifiques

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

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

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



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

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



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

6.1. Contre-indications

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

6.1.1. Risques d'interactions pharmacologiques

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

6.1.2. Risques d'abus ou addiction

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

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

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

6.1.3. Comorbidités

Généralités

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

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



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

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

Spécifiques à une molécule

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

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

6.2. Forme galénique : effet

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

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

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

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

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

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



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

7.1. Patients atteints d'une insuffisance hépatique

Le problème de l'insuffisance hépatique est qu'il n'existe pas de formule permettant de mesurer la gravité de l'insuffisance fonctionnelle et d'en déduire des ajustements posologiques.

L'utilisation d'opioïdes peut accélérer le développement de l'encéphalopathie hépatique, en particulier en présence d'une insuffisance hépatique importante associée à une hypertension portale et à une insuffisance rénale.

Tous les opioïdes doivent être administrés à une dose plus faible et à un intervalle de dose plus long au départ, car la fenêtre thérapeutique est plus étroite dans cette sous-population. (*Avis d'expert, forte recommandation*)

Le choix et le dosage de l'opioïde sont déterminés par le type de métabolisme, l'impact de l'effet de premier passage, la disponibilité sur le marché belge, le prix de revient et le remboursement. (*Avis d'expert, forte recommandation*)

Produits

Morphine : La biodisponibilité peut augmenter en raison de la diminution du mécanisme du premier passage. Cependant, la glucuronidation ne change pas, ce qui veut dire que l'accumulation sera plus lente (aucune réduction importante).

Il faut donc commencer par des doses plus faibles, puis augmenter lentement en surveillant la sédation, la dépression respiratoire et l'hypotension. Si l'insuffisance hépatique augmente progressivement, l'intervalle d'administration peut être prolongé. (*Avis d'expert, forte recommandation*)

Les préparations à libération prolongée ne sont pas recommandées (*avis d'expert, forte recommandation*). En Belgique, aucune morphine à libération immédiate orale (commercialisée) n'est remboursée.

L'hydromorphone est métabolisée par glucuronidation et peut donc être justifiée pour cette population. Elle est 5 fois plus puissante que la morphine, ce qui signifie qu'une faible dose de 1,3 mg peut être administrée.

L'hydromorphone orale à libération immédiate (1,3 et 2,6 mg) étant remboursée en Belgique, il s'agit d'une alternative moins chère (que la morphine orale non remboursée) pour les patients atteints d'insuffisance hépatique. (*Avis d'expert, forte recommandation*)



Fentanyl : Les patchs (TDS) ne sont pas recommandés en raison d'une résorption imprévisible. Le besoin peut parfois s'imposer si l'administration orale devient impossible. Il peut aussi s'agir d'un choix justifié en cas de combinaison avec une insuffisance rénale. (*Avis d'expert, forte recommandation*)

Produits à éviter (*Avis d'expert, forte recommandation*)

Tramadol, Oxycodone, Codéine, Buprénorphine, Méthadone

7.2. Patients atteints d'insuffisance rénale

Non seulement la clairance de l'opioïde diminue, mais on peut aussi constater une accumulation de ses métabolites, actifs ou non. Il n'existe pas de relation univoque entre la fonction rénale d'un patient et l'élimination des métabolites opioïdes, de sorte qu'il est impossible de formuler une recommandation concrète de réduction de dose. On se fonde sur la recherche pharmacocinétique, les préférences des patients et l'expérience de la pratique clinique. En général, les problèmes liés à l'usage des opioïdes sont rares tant que la clairance se situe entre 89 et 30 mL/minute, moyennant une réduction de la dose ou une prolongation de l'intervalle posologique.

Produits pouvant être utilisés en toute sécurité (*Avis d'expert, forte recommandation*)

Le fentanyl et la buprénorphine peuvent être proposés comme choix possible chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Fentanyl: Ce produit à courte durée d'action est rapidement métabolisé dans le foie et seulement 5 à 10% sont excrétés sous forme inchangée dans l'urine. Par conséquent, il n'y a pas d'accumulation cliniquement pertinente.

Le prescripteur doit avoir suffisamment d'expérience avec cet opioïde puissant. Il faut commencer par une préparation à libération immédiate. L'administration transdermique ne devrait être amorcée qu'après avoir obtenu un contrôle de la douleur par voie pérorale ou parentérale, en raison du risque de dépression respiratoire.

Les patients dont les taux d'urée sont élevés présentent déjà une diminution de la vigilance, ce qui veut dire qu'il faut réduire la dose.

Buprénorphine : elle est métabolisée via le foie en un métabolite inactif et en norbuprénorphine faible, qui ne traverse pas la barrière hématoencéphalique et ne provoque donc pas d'effets indésirables neurologiques.

La dose transdermique peut être la même que chez les patients sans insuffisance rénale et peut également être appliquée chez les patients sous hémodialyse. On observe parfois une meilleure tolérance qu'avec le fentanyl. En cas de douleur paroxystique, on peut associer une voie d'administration sublinguale.

Opioïdes devant être utilisés avec la prudence nécessaire (*Avis d'expert, forte recommandation*)

Tramadol: Il est recommandé d'allonger l'intervalle posologique à 12 heures chez les patients présentant une clairance <30 mL/minute et d'éviter le tramadol en cas de clairance <10 mL/minute.



Oxycodone: est métabolisé dans le foie en oxymorphone et noroxycodone. L'oxycodone et ses métabolites présentent des valeurs ASC accrues. Le fabricant recommande de réduire la dose de 50 %.

Méthadone: Il n'y a pas d'accumulation en cas d'insuffisance rénale. Le fabricant déconseille son utilisation ou recommande des doses qui ne sont pas commercialisées sur le marché belge. Le jury recommande de limiter l'usage de la méthadone en cas d'insuffisance rénale aux spécialistes de la douleur sous contrôle strict.

Produits à éviter chez les patients atteints d'insuffisance rénale (*Avis d'expert, forte recommandation*)

L'utilisation de codéine, de morphine et d'hydromorphone est déconseillée en cas d'insuffisance rénale grave.

7.3. Personnes âgées

L'efficacité et l'innocuité à long terme n'ont pas encore été déterminées avec précision.

Il existe un risque de sous-traitement de la douleur en raison des facultés de communication réduites de certains, comme les patients atteints de démence. Dans ce cas, il est conseillé d'utiliser, de façon répétée, un niveau d'hétéro-évaluation adapté (par ex. Painad - Algoplus). (*Avis d'expert, forte recommandation*)

Le risque d'effets indésirables est plus élevé. Par conséquent, la forme d'administration et la surveillance accrue (suivi clinique) sont importantes. (*Avis d'expert, forte recommandation*)

En combinaison avec la fragilité, l'apparition de vertiges, l'altération des fonctions cognitives et sensorielles, la confusion et la sédation entraînent un risque accru de chute. Il y a aussi un effet négatif sur l'appétit et la constipation est plus fréquente.

Avant de commencer un traitement aux opioïdes, le jury recommande plusieurs choses :

- Évaluer correctement la gravité de la douleur et envisager des solutions alternatives. (*Avis d'expert, forte recommandation*)
- Cartographier la comorbidité et la médication actuelle et se demander si l'on peut s'attendre à des effets indésirables ou à des interactions. La dépression et le traitement aux antidépresseurs doivent être envisagés avec la plus grande prudence et il est préférable de mettre en place un soutien psychologique (*Avis d'expert, forte recommandation*).
- Déterminer qui prendra en charge le traitement aux opioïdes, si le patient peut le prendre en charge lui-même ou si un prestataire de soins doit s'en occuper. (*Avis d'expert, forte recommandation*)

Pour la posologie chez les personnes âgées, le mot d'ordre est le suivant : « **Start low, go slow** ». Il est préférable de commencer par une faible dose d'une la forme à libération immédiate. Dans une phase ultérieure, l'opioïde peut être administré comme médicament de secours. Il n'est pas recommandé de commencer avec une dose trop élevée parce qu'elle pourrait entraîner des effets indésirables. (*Avis d'expert, forte recommandation*)

Chez les personnes âgées, il faut également tenir compte des problèmes de déglutition ou de cachexie, pour lesquels la voie d'administration (orale, transdermique) doit être adaptée. Les préparations orales sont préférables. Toutefois, les préparations à libération lente ne peuvent pas être écrasées. Dans ce cas, on peut se tourner vers des gouttes ou des comprimés dispersibles. La préférence va toutefois



aux patchs de fentanyl. Dans les épisodes de douleurs intenses, une préparation à libération immédiate peut être administrée comme médicament de secours. *(Avis d'expert, forte recommandation)*

L'information sur le produit mentionne que les patchs ne doivent pas être coupés, mais il faut malgré tout l'envisager, car cela permet un titrage plus prudent. *(Avis d'expert, forte recommandation)*

7.4. Adolescents

L'analyse de la littérature présentée contient extrêmement peu de données et les guides de pratique clinique ne portent que sur l'utilisation des opioïdes chez les adultes.

Chez les adolescents, on constate un risque accru d'abus pendant le traitement (20%) et à un âge plus avancé dans le cas d'un traitement chronique. *(Avis d'expert)*

Le jury recommande que les mécanismes de contrôle suivants soient intégrés :

Laisser les spécialistes du traitement de la douleur chronique chez les adolescents entamer les thérapies aux opioïdes pour ce groupe d'âge *(Avis d'expert, forte recommandation)*

- Avec la **morphine**, avec laquelle nous avons le plus d'expérience, il faut tenir compte du (sur)poids (lean body mass).
- Il faut tenir compte du fait que l'**oxycodone** est légèrement plus puissante et a une demi-vie plus longue.
- Pour obtenir un contrôle prolongé de la douleur, le **fentanyl** peut être utilisé après avoir commencé avec de la morphine ou de l'oxycodone une fois atteint un steady state et un bon contrôle de la douleur.
- En raison de la toxicité mortelle décrite, il faut faire preuve de prudence avec la **codéine** et le **tramadol**.

Limiter le nombre d'ordonnances à une période donnée (et à un nombre précis de boîtes) et évaluer régulièrement la durée du traitement. *(Avis d'expert, forte recommandation)*

Limiter la prescription et l'administration d'opioïdes à un seul canal. Concrètement, cela signifie un médecin régulier/médecin prescripteur et un pharmacien ! *(Avis d'expert, forte recommandation)*

Selon la situation - en consultation - confier la gestion du médicament à un parent ou à une autre personne responsable. *(Avis d'expert, forte recommandation)*



8. Quelles sont les précautions à observer et quel suivi (monitoring de développement de tolérance et d'hyperalgésie aux opioïdes) est nécessaire avec les différents opioïdes ? Existe-t-il des différences entre les opioïdes ?

Le jury suit l'avis de l'expert selon lequel un certain nombre de précautions doivent être prises avant de passer au traitement par opioïdes :

- Établir un diagnostic étiologique correct à partir d'une approche bio-psycho-sociale de la douleur
- Optimisation de la pharmacothérapie non opioïde et du traitement non médicamenteux
- Équilibre entre les avantages du traitement et les risques potentiels
- Construire une relation thérapeutique avec le patient
 - Examen des facteurs de risque possibles de dépendance
 - Définir l'importance d'une approche bio-psycho-sociale
 - Informer sur les risques potentiels
 - Fixer des objectifs réalistes
 - D'emblée, il faut préciser que le traitement par opioïdes est limité dans le temps, aussi longtemps qu'il est nécessaire (la dose la plus faible possible et le traitement le plus court possible).
 - L'utilisation à long terme des opioïdes n'est possible que dans un cadre bien défini et dans le cadre d'un traitement multimodal de la douleur.

Une fois la thérapie commencée, les considérations suivantes doivent être prises en compte :

- Commencer par la dose la plus faible possible et augmenter lentement.
- Prévoir un suivi rapide et régulier : un premier contact (téléphonique) dans la semaine, une consultation physique dans les 4 semaines, puis au moins tous les 3 mois.
- Monitorer les effets indésirables, de l'hyperalgésie et de la toxicité, en plus du suivi de la gestion de la douleur.
- Prévenir la possibilité d'une altération des facultés au volant (ne pas conduire pendant les 2 premières semaines après le début du traitement ; ne pas conduire si le patient ressent des effets indésirables qui peuvent altérer les facultés au volant, comme la somnolence).
- Mettre en garde en cas de consommation simultanée d'alcool, de benzodiazépines,
- Chez les patients ayant des antécédents de cancer, dépister une récurrence possible ou l'apparition d'un nouveau cancer

Une approche multidisciplinaire est recommandée, suivant laquelle un prescripteur unique prescrit la dose la plus faible possible (titration jusqu'à 50 - 90 MME/jour (« morphine milligram equivalent »)), en collaboration avec un pharmacien, en tenant compte de tous les facteurs psychosociaux nécessaires. (*Forte recommandation*)



Étant donné les risques associés aux propriétés pharmacologiques et pharmacodynamiques spécifiques de l'administration transdermique, il est recommandé que le fentanyl TD et la buprénorphine TD soient initiés par des médecins possédant l'expertise requise. L'usage de la méthadone n'est recommandé que sous la supervision d'un spécialiste ou de médecins possédant l'expertise requise. (*Forte recommandation*)



9. Dans quelles situations cliniques (syndromes cliniques), une rotation des opioïdes est-elle indiquée ?

La rotation des opioïdes consiste à remplacer un opioïde par un autre.

Le but de la rotation des opioïdes est d'améliorer l'analgésie et de limiter les effets indésirables.

Les conditions cliniques pour lesquelles il existe une indication de rotation des opioïdes sont les suivantes :

- Permettre un changement de voie d'administration
- Faciliter une réduction de la dose
- Combattre des effets indésirables insupportables (neurotoxicité, hyperalgie, développement rapide et inattendu de la tolérance)
- Améliorer l'analgésie chez les patients dont la douleur chronique n'est pas suffisamment maîtrisée et qui répondent à toutes les conditions du traitement aux opioïdes

Le jury recommande que la rotation des opioïdes ne soit effectuée que par des personnes possédant une expertise clinique pertinente. (*Forte recommandation*)



10. Dans quelles situations / indications une déprescription des opioïdes est-elle indiquée et quelles sont les modalités d'une déprescription ?

Lors de chaque consultation de suivi, il faut se demander si la « déprescription » est à l'ordre du jour. *(Forte recommandation)*

La réduction du traitement aux opioïdes est recommandée dans les situations suivantes :

- Absence d'amélioration de la douleur et/ou du fonctionnement
- Situations à haut risque (≥ 50 MME/jour ; combinaison avec des benzodiazépines)
- Non-respect du plan de traitement
- Signes d'abus de substances
- Effets indésirables graves
- À la demande du patient et après en avoir interrogé les raisons

Il convient de déterminer individuellement pour chaque patient un schéma de réduction.

On préférera le milieu hospitalier pour une réduction rapide, alors que pour la pratique ambulatoire, une diminution progressive plus lente est recommandée en consultation avec les personnes concernées. *(Forte recommandation)*

Exemple de réduction lente :

Les lignes directrices recommandent une réduction de la dose d'environ 10 % par mois en cas d'arrêt progressif lent.

Lorsque la dose la plus faible possible est atteinte, l'intervalle entre les prises doit être augmenté.

Si le traitement se limite à la dose la plus faible une fois par jour, le médicament peut être complètement arrêté.



11. Comment organiser la prévention, la détection et le traitement des syndromes d'abus des opioïdes ?

Le jury suit *l'avis de l'expert* à ce sujet.

La **prévention** des abus peut être organisée à trois niveaux.

1. Choix de l'opioïde
 - a. Après le titrage, il est recommandé de privilégier une préparation orale à action lente et prolongée (car les médicaments à action rapide et courte présentent un risque accru de dépendance).
 - b. Toujours fixer la dose la plus faible possible et la durée de traitement la plus courte possible.
 - c. Le cas échéant, préférer les préparations qui, en raison de leur forme galénique spécifique, empêchent d'utiliser la préparation autrement que pour son but initial (éviter de la solubilité, ajout de naloxone, etc.).
2. Aspects liés au médecin
 - a. Disposer de compétences actuelles en matière de dépistage, de stratification des risques et de monitoring pour le début et la poursuite du traitement.
 - b. Passer suffisamment de temps avec le patient pour établir une relation thérapeutique et assurer le suivi de la thérapie.
3. Caractéristiques du patient
 - a. Dépistage du risque de dépendance à l'aide d'outils validés de dépistage et de stratification des risques. Le jury recommande que ces outils soient traduits dans les différentes langues nationales et validés dans le contexte belge.
 - b. Détection de l'abus d'autres substances telles que l'alcool et les benzodiazépines
 - c. Après une bonne information, la volonté d'assurer le suivi du plan de traitement prévu dans le contrat entre les différents acteurs et le patient, y compris l'autorisation de partager les données d'utilisation avec les différents prestataires de soins impliqués dans une relation thérapeutique avec le patient.
 - d. Impliquer la famille et les soignants dans le plan de traitement moyennant l'autorisation nécessaire et dans la mesure du possible.

Détection d'abus

- Sur la base du comportement du patient, qui peut indiquer un usage problématique :
 - Fréquence trop élevée des consultations
 - Shopping médical
 - Signes d'intoxication pendant la consultation
 - Pressions sur le prescripteur
 - Exagération des douleurs
 - Limitations fonctionnelles prononcées
 - Étiologie peu claire de la douleur
- Surveillance biologique régulière (ex. urine)



- Via un système central d'enregistrement et de communication numérique qui permet une collaboration intensive entre les différents acteurs qui traitent le patient (centres de traitement de la douleur, centres de traitement de la dépendance, médecins généralistes et pharmaciens de première ligne).

Traitement des abus :

- L'aiguillage des centres de première ligne de traitement de la douleur vers des centres spécialisés devrait être rendu aussi accessible que possible. Il faudrait prévoir le financement nécessaire à cet effet.
- Mieux organisé par des experts psychiatriques spécialisés en toxicomanie et par les centres spécialisés en collaboration avec les centres de traitement de la douleur.
- Le suivi peut être assuré en coopération avec la première ligne, dans laquelle des accords clairs sont établis entre les différents acteurs (voir ci-dessus : contrat écrit, accords écrits concernant les prescripteurs et un agenda qui stipule qui est chargé de réévaluer le patient à des moments précis).

Conclusion générale

Tout d'abord, le jury constate que l'échelle de la douleur de l'OMS date de 1986, qu'elle n'est pas fondée sur des données probantes et qu'elle n'est que peu valable pour la douleur cancéreuse. Elle peut encore être utilisée pour le contrôle de la douleur dans les soins palliatifs axés sur les symptômes et chez les patients en phase terminale d'un cancer.

En plus, le jury formule un certain nombre de conclusions plus spécifiques avec implementation clinique:

La vision selon laquelle l'approche bio-psycho-sociale et l'analgésie non opioïde devraient être exploitées au maximum avant d'envisager les opioïdes devrait constituer un élément important de la formation des futurs médecins. Une plus grande attention devrait également être accordée aux soins, à l'approche et au traitement des patients souffrant de douleur chronique dans l'éducation, y compris dans la formation de tous les professionnels de la santé.

Le jury n'a trouvé aucune recherche sur l'application (optimale) de l'approche bio-psycho-sociale qui prend en compte les interactions dynamiques entre les facteurs biologiques, sociaux et psychologiques au niveau individuel. Là encore, des recherches plus poussées, qui constituent un rempart méthodologique, s'imposent pour pouvoir recommander des traitements spécifiques.

Le jury est d'accord avec la recommandation de l'expert d'utiliser des instruments de mesure multidimensionnels (par ex. BPI et SF-36) pour mesurer les résultats des traitements de la douleur chronique, car ils s'inscrivent davantage dans une approche bio-psycho-sociale de la douleur.

En ce qui concerne la prescription d'opioïdes, le jury recommande

- d'éviter la prescription d'opioïde autant que possible chez les patients non-cancéreux
- d'optimiser les traitements non médicamenteux et par médicaments non opioïdes en premier lieu
- de considérer le traitement opioïde comme un traitement de durée la plus courte possible avec le dosage le plus faible possible
- de toujours informer des risques du médicament et des effets indésirables et
- d'évaluer systématiquement et les bénéfices à l'aide d'outils validés, et les risques et les effets indésirables du médicament opioïde à chaque consultation

Pour le jury une approche multidisciplinaire par tous les praticiens de la santé concernés est à privilégier (médecin généraliste, spécialiste, infirmier, psychologue, pharmacien, e.a.).

Le jury préconise une vigilance spéciale chez les personnes âgées, chez les personnes souffrants d'insuffisance rénale ou hépatique.



Il n'existe pratiquement aucune recherche dans la littérature qui évalue l'utilisation à long terme des opioïdes. Afin de rendre possible une prescription fondée sur des données probantes, le jury recommande que l'on prête attention à cette question dans les recherches futures.

Le jury recommande que l'utilisation à long terme des opioïdes dans la douleur chronique s'inscrive toujours dans une approche bio-psycho-sociale. D'autres formes de soulagement de la douleur doivent être utilisées en cas d'absence d'analgésie et/ou d'effets secondaires trop importants.

Le jury conseille une demande d'avis de spécialiste, formé en algologie et spécifiquement en douleur chronique, chez les enfants et les adolescents, en cas de (plus grand risque de) mésusage de l'opioïde, de consommation d'alcool ou de benzodiazépines, etc.

Le jury recommande également de consulter un spécialiste de la thérapie de la douleur dans les cas (difficiles) de rotation des opioïdes (à la méthadone) et avant de traiter la douleur neuropathique avec des opioïdes. Il ressort clairement de la décision du jury que les opioïdes ne sont pas recommandés pour ce type de douleur.

Le jury recommande aux autorités compétentes d'améliorer l'accessibilité des centres contre la douleur, à la fois en les implantant à une distance raisonnable pour tous les patients et en augmentant la capacité d'accueil, afin que chaque patient puisse obtenir un rendez-vous rapidement. Il devrait également être possible de référer les patients présentant un risque d'addiction à des experts en dépendance rapidement.

Un dépistage systématique des mésusages est également jugé nécessaire par le jury.

Afin d'éviter le mésusage il faut privilégier généralement les opioïdes à longue durée d'action (sauf chez les patients fragiles (personnes âgées, insuffisants rénaux, insuffisants hépatiques)) et per os.

Au cours de la conférence, il a été suggéré que les ordonnances d'opioïdes pour un patient donné soient confiées à un seul médecin et exécutées par un seul pharmacien.

Le suivi de l'abus d'opioïdes peut être assuré par des experts en toxicomanie en collaboration avec la première ligne et avec des accords clairs conclus entre les différents acteurs (cf. ci-dessus : contrat écrit, accords écrits concernant les prescripteurs et agenda qui précise qui réévaluera le patient à des moments précis).

La population souffrant de douleur chronique présente de nombreuses comorbidités psychiatriques, c'est pourquoi le jury estime qu'il est crucial d'accorder plus d'attention à ce groupe dans les études et d'inclure ces patients dans les recherches futures.

Dans ce contexte, le jury propose d'assurer et d'organiser une bonne coordination et des accords entre les cliniques de la douleur et les soins de prise en charge de la dépendance. Il est urgent de soutenir et d'intensifier cette collaboration, afin de réduire les abus et les longs délais d'attente dans la pratique.

Le jury recommande de signaler à l'AFMPS autant d'effets indésirables que possible via https://www.fagg-afmps.be/nl/notification_effets/ https://www.afmps.be/fr/notification_effets

Le jury aimerait demander à tous les médecins, omnipraticiens et spécialistes de suivre ces recommandations lorsqu'ils prescrivent des opioïdes pour la douleur chronique et de demander conseil le plus souvent possible à leurs collègues experts avant de commencer un traitement aux opioïdes.

Le jury tient aussi à souligner qu'en raison de l'importance de la vision biopsychosociale partagée, davantage de temps et d'attention devraient être accordés à des consultations avec les médecins. Un soutien organisationnel et financier devrait permettre d'y parvenir.