

Comment les prescrire?

Opioïdes dans les douleurs chroniques non-cancéreuses

Marie Besson, Jules Desmeules

Hopitaux Universitaires de Geneve

Même si les évidences sont minces, il est fréquent et parfois légitime en pratique d'avoir recours aux opioïdes chez un patient qui a mal, dont la qualité de vie et la fonction sont altérés par la douleur et qui ne répond pas aux antalgiques non opioïdes. Quelques points et recommandations sont à considérer pour une prescription rationnelle et sûre.

Introduction

La prévalence de la douleur chronique non cancéreuse, quelle que soit son origine, se situe en Suisse autour de 20% [1]. Avec le vieillissement de la population, ainsi que les progrès de la médecine permettant la rémission de maladies cancéreuses, au prix parfois de douleurs résiduelles attribuées à certains traitements oncologiques, on s'attend à ce que cette prévalence augmente encore. La prise en charge de la douleur chronique reste un défi pour le praticien, parce qu'on en connaît encore pas précisément les causes et les mécanismes, parce que les traitements médicamenteux antalgiques n'ont souvent qu'une efficacité partielle et parce que les traitements non médicamenteux, thérapies physiques ou soutien psychologique, plébiscités dans la littérature scientifique, ne sont pas toujours disponibles ou aisés à mettre en place et à investir pour les patients.

Depuis les années nonante, suite à l'effort consenti à une meilleure reconnaissance et prise en charge de la douleur, on a assisté à une augmentation drastique des prescriptions d'opioïdes et notamment, par analogie avec ce qui était bien démontrés dans la douleur cancéreuse, pour des douleurs chroniques non cancéreuses. De ce fait, on a également vu apparaître sur le marché du médicament, des nouvelles molécules à action opioïdes, ainsi que de nouvelles formes galéniques, notamment des formes retard, se positionnant comme particulièrement adaptées à un traitement au long cours.

Cette augmentation des prescriptions, quadruplées aux Etats-Unis ces 15 dernières années, est cependant associée à une augmentation proportionnelle des décès par

overdose [2, 3]. Ce constat a soulevé un vaste débat dans la littérature sur la balance risque/bénéfice de la prescription des opioïdes dans la douleur chronique [2, 4], aboutissant à la publication récente de recommandations de bonnes prescriptions, soutenues par les autorités de santé américaines [5].

Même si les évidences sont minces, il est fréquent et parfois légitime en pratique d'avoir recours aux opioïdes chez un patient qui a mal, dont la qualité de vie et la fonction sont altérés par la douleur et qui ne répond pas aux antalgiques non opioïdes. Les points à considérer pour fonder sa prescription ainsi que les recommandations de bonnes prescriptions disponibles dans la littérature (tab. 1) sont résumés dans cet article.

Tableau 1: Recommandations pour la prescription d'opioïdes dans la douleur chronique non cancéreuse (d'après [2, 5]).

1. Indiqués en cas d'échec du traitement non opioïde et non médicamenteux
2. Être attentif aux facteurs de risque de dépendance
3. Définir des objectifs thérapeutiques en termes de douleur et de fonction
4. Définir un calendrier et une stratégie en cas d'échec
5. Discuter des bénéfices attendus et des risques avec le patient
6. Veiller à ce qu'il n'y ait qu'un seul prescripteur
7. Dépister les interactions médicamenteuses
8. Débuter à une dose minimale, avec une augmentation progressive et une titration individualisée
9. Débuter avec des formes rapides, puis passer à une forme retard lorsque la dose est stable
10. Ré-évaluer la balance bénéfique/risque à chaque modification de posologie, celle-ci devrait être évaluée tous les mois
11. En cas d'inefficacité ou de déséquilibre du rapport risque/bénéfice, entamer une diminution progressive

Cet article se base sur un exposé présenté dans le cadre de l'assemblée de printemps SSMIG.

Efficacité des opioïdes dans la douleur chronique non cancéreuse

Il est difficile d'obtenir des données claires sur l'efficacité des opioïdes dans la douleur chronique non cancéreuse, d'abord parce que ce n'est pas une entité homogène, ensuite parce que la plupart des études porte sur une période limitée, rarement au-delà de 12 semaines, ce qui correspond mal aux situations complexes rencontrées en pratique.

En ce qui concerne les lombalgies chroniques, par exemple, on peut citer une récente méta-analyse qui porte sur l'efficacité et son caractère dose-dépendant ainsi que la tolérance aux opioïdes [6]. Les auteurs rapportent une différence d'intensité de la douleur significative à court terme mais jugée cliniquement non pertinente sous différents opioïde à des doses allant de 40 à 240 mg par jour d'équivalent de morphine. 50% des patients enrôlés dans ces études les quittaient en raison d'un manque d'efficacité ou d'effets indésirables [6].

Par ailleurs, pour le traitement des douleurs neuropathiques, les opioïdes sont admis comme 2^{ème} choix après les antiépileptiques et les antidépresseurs dans les recommandations européennes [7].

En substance, il semble utile de retenir que l'efficacité des opioïdes est sans doute marginale en moyenne mais est à évaluer individuellement chez les patients qui les tolèrent et qui n'ont pas répondu ou seulement partiellement au préalable à un traitement non opioïde bien conduit associé à une prise en charge non médicamenteuse.

Effets indésirables à anticiper, surveiller et traiter

Il existe un certain nombre d'effets indésirables, bien décrits sous opioïdes, en lien avec leur activité sur les récepteurs μ , et qui sont donc des effets de classe. Dès lors on doit les attendre avec tous les opioïdes même s'il existe une variabilité interindividuelle marquée dans l'expression clinique de ces effets indésirables.

On peut citer au plan digestif, les nausées, vomissements et la constipation, au niveau central une somnolence voire parfois une confusion et des hallucinations, plus rarement une rétention urinaire et enfin, la dépression respiratoire, qui reste rare, en l'absence de surdosage, de consommation d'autres dépresseurs du système nerveux central ou de pathologies respiratoires. Si la plupart de ces effets indésirables surviennent en début de traitement et tendent à s'atténuer ou à disparaître en raison d'une tolérance, la constipation est quant à elle persistante et nécessite la

prescription d'un traitement laxatif régulier. Les laxatifs de type mucilage et les fibres sont à éviter. Les nausées et vomissements devraient au besoin être prévenus par un traitement antiémétique.

La prescription d'opioïdes au long cours a fait par ailleurs émerger des effets indésirables moins connus, endocrinopathies, risque augmenté de fractures mais surtout la question du risque de dépendance et d'addiction, peu présent lorsque ces antalgiques sont administrés pour des douleurs aiguës ou cancéreuses. Il n'est pas aisé de chiffrer ce risque, mais des données mentionnent que 2 à 5% des patients traités vont présenter une addiction, alors que 20% vont utiliser leur opioïde de manière non conforme à la prescription (doses plus importantes ou au contraire inférieures) [8]. Face à ce problème, il est important d'identifier certains facteurs de risque établis, tels que le jeune âge, une dépendance à une autre substance (alcool ou benzodiazépines notamment), une co-morbidité psychiatrique et finalement, plus que la dose, la durée de l'exposition au traitement opioïde [9]. Au plan pharmacocinétique, il s'agit également d'éviter les formes avec de très courtes demi-vies et passage rapide de la barrière hémato-encéphalique, l'exemple type étant la pethidine. Finalement, il est utile de rappeler qu' hormis l'addiction, il existe une forme de dépendance physique, reflet d'une adaptation de l'organisme à la présence de l'opioïde, qui se manifeste par un syndrome de sevrage à l'arrêt brusque de la substance. Ce sevrage est susceptible de survenir chez tous les patients et il s'agira d'effectuer une diminution progressive des doses, en fin de traitement, afin de l'éviter.

Considérations pharmacocinétiques, pharmacogénétiques et interactions médicamenteuses

Il existe une variabilité interindividuelle importante de la réponse aux opioïdes et la pharmacocinétique a une place importante dans ses déterminants. Les opioïdes sont métabolisés par voie hépatique et hormis la morphine et l'hydromorphone empruntent les voies du système enzymatique des cytochromes p450. L'activité de ces enzymes est soumise à un polymorphisme génétique et on peut diviser la population caucasienne, en particulier pour l'isoenzyme 2D6 largement impliqué dans le métabolisme des opioïdes, en métaboliseurs lents, intermédiaires, extensifs (c'est-à-dire, «normaux») et ultrarapides. La codéine, le tramadol et l'oxycodone sont métabolisés et activés par cette voie, en métabolites nécessaires à l'activité opioïde [10, 11]. Dès lors, selon le profil de métaboliseurs, on peut observer une diminution d'efficacité chez les métaboli-

seurs lents qui produisent moins ou pas de métabolites ou au contraire, des effets indésirables plus marqués chez les métaboliseurs ultrarapides qui en produisent plus.

Il faut également se souvenir que l'activité des cytochromes peut être modifiée par des substances inhibitrices, bon nombre d'antidépresseurs notamment, fréquemment co-prescrits chez les patients présentant des douleurs chroniques.

En pratique, lorsqu'un patient est polymédiqué, une analyse de son traitement à la recherche d'interactions médicamenteuses devrait être effectuée ou en tout cas considérée face à un échec thérapeutique ou à une intolérance.

Considérations galéniques

La plupart des opioïdes existent en formes «rapide» (orales, sublinguales ou même en spray nasale) ou en formes «retard» (orales ou en patch). Si les premières sont très utiles lorsqu'on est en phase de titration ou encore lorsqu'on souhaite prescrire des réserves pour couvrir certaines activités douloureuses, par exemple, les dernières présentent l'avantage, une fois qu'on a trouvé la dose adéquate d'un nombre de prises diminué, favorisant la compliance. L'inconvénient est par contre des effets indésirables prolongés s'ils surviennent. En dehors des galéniques à libération retardée les formes parentérales sont à proscrire lors d'un usage au long cours en raison des risques de pharmacodépendance.

Conclusion

Le débat soulevé par les données épidémiologiques inquiétantes sur la balance bénéfique/risque de l'utilisation des opioïdes dans la douleur chronique est à garder à l'esprit en pratique, lorsqu'on traite des patients qui présentent des douleurs chroniques. L'efficacité des opioïdes et leur tolérance devraient être systématiquement et régulièrement évaluées. La question d'un éventuel arrêt en cas d'échec est aussi à planifier tôt dans la prise en charge. Face à ces situations complexes, le recours à un avis auprès de centres spécialisés dans la prise en charge de douleurs chroniques peut être nécessaire. Néanmoins, sur une base individuelle et en considérant les points discutés dans cet article, les opioïdes peuvent garder une place, à l'heure actuelle, dans la prise en charge des douleurs chroniques non cancéreuses.

- 3 Dart RC, Severtson SG, Bucher-Bartelson B. Trends in opioid analgesic abuse and mortality in the United States. *N Engl J Med.* 2015;372(16):p.1573–4.
- 4 Katz MH. Opioid Prescribing for Chronic Pain: Not for the Faint of Heart. *JAMA Intern Med.* 2016;176(5):p.599–601.
- 5 Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain—United States, 2016. *JAMA.* 2016;315(15):p.1624–45.
- 6 Abdel Shaheed C, et al. Efficacy, Tolerability, and Dose-Dependent Effects of Opioid Analgesics for Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2016;176(7):p.958–68.
- 7 Attal N, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol.* 2010;17(9):p.1113–e88.
- 8 Webster LR, and Webster RM. Predicting aberrant behaviors in opioid-treated patients: preliminary validation of the Opioid Risk Tool. *Pain Med.* 2005;6(6):p.432–42.
- 9 Edlund MJ, et al. Risk factors for clinically recognized opioid abuse and dependence among veterans using opioids for chronic non-cancer pain. *Pain.* 2007;129(3):p.355–62.
- 10 Rollason V, et al. Pharmacogenetics of analgesics: toward the individualization of prescription. *Pharmacogenomics.* 2008;9(7):p.905–33.
- 11 Samer CF, et al. Genetic polymorphisms and drug interactions modulating CYP2D6 and CYP3A activities have a major effect on oxycodone analgesic efficacy and safety. *Br J Pharmacol.* 2010;160(4):p.919–30.

Correspondance:
Marie Besson, M.D
Hopitaux Universitaires
de Geneve
Rue Gabrielle Perret-Gentil 4
CH-1211 Genève
marie.besson[at]hcuge.ch

Références

- 1 Breivik H, et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain.* 2006;10(4): p.287–333.
- 2 Frieden TR, D Houry. Reducing the Risks of Relief-The CDC Opioid-Prescribing Guideline. *N Engl J Med.* 2016;374(16):p.1501–4.