HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDER
LES BONNES PRATIQUES

ARGUMENTAIRE

Bon usage des médicaments opioïdes : antalgie, prévention et prise en charge du trouble de l'usage et des surdoses

Validé par le Collège le 10 mars 2022

Les recommandations de bonne pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données.

Les RBP sont des synthèses rigoureuses de l'état de l'art et des données de la science à un temps donné, décrites dans l'argumentaire scientifique. Elles ne sauraient dispenser le professionnel de santé de faire preuve de discernement dans sa prise en charge du patient, qui doit être celle qu'il estime la plus appropriée, en fonction de ses propres constatations et des préférences du patient.

Cette recommandation de bonne pratique a été élaborée selon la méthode résumée dans l'argumentaire scientifique et décrite dans le guide méthodologique de la HAS disponible sur son site : Élaboration de recommandations de bonne pratique – Méthode Recommandations pour la pratique clinique.

Les objectifs de cette recommandation, la population et les professionnels concernés par sa mise en œuvre sont brièvement présentés en dernière page (fiche descriptive) et détaillés dans l'argumentaire scientifique.

Ce dernier ainsi que la synthèse de la recommandation sont téléchargeables sur www.has-sante.fr.

Grade des recommandations

A	**Preuve scientifique établie** Fondée sur des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1) : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées.
B	**Présomption scientifique** Fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2), comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte.
C	**Faible niveau de preuve** Fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4).
AE	**Accord d'experts** En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.

Descriptif de la publication

Titre	Bon usage des médicaments opioïdes : antalgie, prévention et prise en charge du trouble de l'usage et des surdoses
Méthode de travail	Recommandation pour la pratique clinique (RPC)
Objectif(s)	– Porter une réflexion globale sur les médicaments opioïdes. – Promouvoir le bon usage des médicaments antalgiques opioïdes dans la douleur aiguë et chronique, liée au cancer ou non, chez les patients de plus de 15 ans. – Promouvoir le bon usage des médicaments de substitution aux opioïdes et de la naloxone dans le cadre de la prévention et de la prise en charge du trouble de l'usage et des surdoses des opioïdes.
Cibles concernées	Patients âgés de plus de 15 ans, traités par antalgiques opioïdes pour une douleur aiguë ou chronique, liée à un cancer ou non, ou traités par un médicament de la dépendance physique (« pharmacodépendance ») aux opioïdes et ceux présentant un usage problématique (dont une dépendance physique) des opioïdes prescrits ou illicites. Professionnels amenés à prendre en charge des personnes traitées par médicaments opioïdes et/ou présentant un trouble de l'usage d'opioïdes, tels que les médecins généralistes, médecins urgentistes, rhumatologues, chirurgiens, psychiatres, addictologues, pharmaciens, chirurgiens-dentistes, sages-femmes, infirmiers.
Demandeur	Direction générale de la Santé (DGS), Fédération française d'addictologie (FFA), Autosupport des usagers de drogues (ASUD)
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS)
Pilotage du projet	Coordination : M. Emmanuel Nouyrigat et Mme Karine Petitprez, chefs de projet, service des bonnes pratiques (chef de service : Dr Pierre Gabach). Secrétariat : Mme Jessica Layouni.
Recherche documentaire	De janvier 2009 à septembre 2021 (cf. annexe 2 de l'argumentaire scientifique). Réalisée par Mme Mireille Cecchin, avec l'aide de Sylvie Lascols (chef du service documentation – veille : Mme Frédérique Pagès).
Auteurs	Chargés de projet : Dr Célian Bertin, Clermont-Ferrand ; M. Mathieu Chappuy, Lyon ; Dr Julie Dupouy, Toulouse ; Dr Nathalie Michenot et Dr Sidonie Verdier, Le Chesnay ; Dr Anne-Priscille Trouvin, Paris.
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr. Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
Validation	Version du 10 mars 2022
Actualisation	
Autres formats	L'argumentaire et la synthèse de la recommandation de bonne pratique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr

Sommaire

Introduction 7

1. Contexte épidémiologique et organisationnel 10

1.1. Les opioïdes 10

1.2. Épidémiologie 13

1.2.1. La crise sanitaire nord-américaine 13

1.2.2. Données européennes et françaises 14

1.3. État des lieux sur les pratiques et l'organisation de la prise en charge en France 14

1.3.1. Consommation des antalgiques opioïdes en France 14

1.3.2. Risques sanitaires liés aux opioïdes en France 15

1.3.3. Conditions de prescription et de délivrance des antalgiques opioïdes en France 16

1.3.4. Condition de prescription et de délivrance des médicaments de substitution aux opioïdes en France 16

1.3.5. Système de pharmacosurveillance français (pharmacovigilance et addictovigilance) 17

1.3.6. Mise à disposition de la naloxone 17

2. Bon usage des antalgiques opioïdes en douleur aiguë (non cancéreuse) 19

2.1. Pour les patients naïfs d'opioïdes 19

2.1.1. En médecine de ville 19

2.1.2. Aux urgences 25

2.1.2.1. La place des médicaments antalgiques opioïdes 25

2.1.2.2. La comparaison des différents médicaments antalgiques opioïdes entre eux 25

2.1.2.3. Les modalités d'utilisation des médicaments antalgiques opioïdes 26

2.1.3. En services d'hospitalisation 32

2.2. Chez les patients consommant des médicaments opioïdes, médicaments de substitution aux opioïdes ou substances opioïdes illicites 42

2.2.1. Données de la littérature 42

2.3. Changement de traitement opioïde 49

3. Bon usage des antalgiques opioïdes en douleur chronique non cancéreuse 50

3.1. Bénéfices d'un traitement antalgique opioïde 50

3.1.1. Effets sur la douleur 50

3.1.2. Effets sur la fonction 51

3.1.3. Comparaison des médicaments antalgiques opioïdes 51

3.1.4. Durée du traitement 52

3.2. Risques des traitements antalgiques opioïdes 66

3.2.1. Effets indésirables usuels 66
3.2.2. Comparaisons entre les molécules 67
3.2.3. Mésusage, abus, dépendance, addiction 67
3.3. Précautions à prendre 78

4. Bon usage des médicaments antalgiques opioïdes dans la douleur liée au cancer 104

4.1. Généralités 104
4.2. Évaluation et objectifs du traitement de la douleur 104
4.3. Opioïdes dans le traitement de la douleur liée au cancer 105
4.4. Mise en œuvre d'un traitement opioïde 106
4.4.1. Opioïdes de palier II 106
4.4.2. Opioïdes de palier III 106
4.5. Populations spécifiques 107
4.5.1. Patients âgés 107
4.5.2. Patients insuffisants rénaux 107
4.5.3. Patients insuffisants hépatiques 108
4.5.4. Patients insuffisants respiratoires 108
4.5.5. Patients traités par méthadone ou buprénorphine pour une dépendance aux opioïdes 108
4.6. Évaluation de l'efficacité et de la tolérance 108
4.7. Accès douloureux paroxystiques 109
4.8. Douleurs rebelles 110
4.8.1. Changement d'opioïde ou de voie d'administration 110
4.8.2. Méthadone 111
4.9. Antalgie intrathécale 111
4.10. Patients survivants 111
4.11. Risque de mésusage/addiction 112

5. Prévention du trouble de l'usage et des surdoses d'opioïdes 119

5.1. Rationnel 119
5.1.1. Effets indésirables des opioïdes 119
5.1.2. Évolution du cadre nosographique 120
5.1.3. Populations cibles 121
5.2. Cadre de juste prescription des opioïdes 122
5.2.1. Avant toute prescription d'opioïdes 122
5.2.1.1. Recommandations générales 122
5.2.1.2. En présence d'une prescription d'opioïdes déjà en cours 123
5.2.2. En cas de primoprescription d'opioïde 123
5.2.2.1. Recommandations générales 123

5.2.2.2. Primoprescription d'antalgique opioïde 124
5.2.2.3. Primoprescription de MSO 124
5.2.2.4. Contexte de douleur et TUO associés 125
5.2.3. Avant tout renouvellement potentiel de prescription d'opioïde 125

6. Prise en charge du trouble de l'usage des opioïdes 142
6.1. Modalités de prise en charge du trouble de l'usage des opioïdes 142
6.2. Prise en charge des surdoses 155
6.3. Modalités d'instauration, de suivi et d'arrêt du traitement de substitution aux opioïdes 164
6.3.1. Aspect règlementaire 164
6.3.2. Disposition commune 165
6.3.3. Prérequis : l'analyse urinaire 166
6.3.4. Instauration du traitement de substitution aux opioïdes 170
6.3.5. Suivi du traitement de substitution aux opioïdes 176
6.3.6. Arrêt du traitement de substitution aux opioïdes 182
6.3.7. Cas particulier de la femme enceinte 189
6.4. Perspectives de traitements de substitution aux opioïdes 196
6.4.1. Nouvelles formes galéniques de buprénorphine à libération prolongée 196
6.4.2. Prise en charge alternative aux patients en échec aux traitements de substitution autorisés 201

7. Validation 206
7.1. Avis de la commission 206
7.2. Adoption par le Collège de la HAS 206

Table des annexes 207

Références bibliographiques 282

Participants 295

Abréviations et acronymes 298

Introduction

Contexte d'élaboration de la recommandation

La Haute Autorité de santé (HAS) a été saisie sur le thème de la « prévention et de la prise en charge des surdoses aux opioïdes » par plusieurs demandeurs et sous différentes formes.

Tout d'abord dans le cadre d'une feuille de route intitulée « Prévenir et agir face aux surdoses d'opioïdes. Feuille de route 2019-2022 » (1), rédigée par le bureau de la prévention des addictions de la Direction générale de la santé (DGS), différentes actions ont été envisagées afin d'améliorer les pratiques professionnelles en disposant de recommandations élaborées par la HAS, avec la réalisation :

- de recommandations sur la prévention et la prise en charge des surdoses d'opioïdes : bon usage des antalgiques opioïdes ;
- de recommandations sur les stratégies thérapeutiques pour les personnes présentant une dépendance aux opioïdes (dont antalgiques opioïdes) en intégrant les nouvelles formes pharmaceutiques disponibles ;
- d'une fiche sur le bon usage des médicaments à base de naloxone indiqués dans le traitement des surdoses d'opioïdes ;
- de recommandations sur la prise en charge de la douleur chez les personnes dépendantes aux opioïdes dont les personnes traitées par un médicament de substitution aux opioïdes (MSO).

Parallèlement, la Fédération française des addictions (FFA) a sollicité la HAS afin d'obtenir une aide méthodologique quant à l'organisation d'une audition publique relative aux opioïdes, dont les troubles de leur usage et les MSO.

Enfin, l'association Autosupport des usagers de drogues (ASUD) a déposé une saisine auprès de la HAS concernant l'élaboration de recommandations sur les procédures validées de sorties de traitement de substitution.

Les opioïdes peuvent être des substances illicites (héroïne, nouveaux opioïdes de synthèse, etc.) ou des substances actives utilisées en tant que médicaments. Ces derniers sont utilisés en anesthésie, en antalgie, en tant que traitement de substitution aux opioïdes (TSO) et comme antitussifs. Les deux indications majeures des opioïdes dits « forts » (antalgiques de « palier 3 » selon la classification de l'OMS) (2, 3), dont la morphine est le produit de référence et qui incluent notamment le fentanyl, l'oxycodone, la méthadone et la buprénorphine, sont le « traitement des douleurs intenses et/ou rebelles aux autres antalgiques de niveau plus faible » et le « traitement de substitution aux opioïdes » (buprénorphine et méthadone). Pour les opioïdes dits « faibles » (antalgiques de « palier 2 » selon l'OMS), tels que le tramadol et la codéine, les indications sont le traitement des douleurs d'intensité modérée à sévère, voire légère à modérée (4).

Le recours aux médicaments antalgiques opioïdes a grandement contribué à l'amélioration de la prise en charge de la douleur, qui constitue une priorité de santé publique en France, avec notamment la mise en place depuis 1998 de plans d'action successifs de lutte contre la douleur. Or, notamment dans un contexte douloureux qui peut durer des années ou toute une vie, du fait de leur potentiel d'abus et de dépendance physique élevé, ces médicaments peuvent faire l'objet de troubles de l'usage (allant de l'abus, la dépendance physique à l'addiction caractérisée par une perte de contrôle et le *craving*) et être utilisés hors d'un cadre médical. Dans ce contexte, ils sont associés

à un recours aux soins (consultations, hospitalisations) et à des dommages sanitaires importants tels que des surdoses pouvant conduire jusqu'au décès.

L'enjeu consiste à sécuriser au mieux l'usage des opioïdes, sans en restreindre l'accès aux patients qui en ont besoin, notamment dans un contexte de vieillissement de la population où les symptômes douloureux peuvent être prépondérants.

Il s'agit non seulement de ne prescrire que si nécessaire (ex. : après traitement non médicamenteux ou échec des antalgiques non opioïdes), en respectant les conditions de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), notamment les indications et/ou recommandations ainsi que les posologies, tout en évitant l'usage inapproprié des opioïdes dans certaines douleurs, mais également d'accompagner la prescription et la dispensation des médicaments opioïdes de conseils de bon usage. Il s'agit enfin de mieux adapter les traitements, mieux repérer les personnes à risque ou les comportements de mésusage, de savoir aussi déprescrire en cas d'inefficacité ou d'effets indésirables et d'anticiper avec le patient l'arrêt du traitement.

En ce qui concerne le traitement de substitution aux opioïdes, au-delà des problématiques d'accès aux acteurs et aux dispositifs de soins (disparités régionales de la démographie médicale), il est nécessaire de renforcer le soutien et la formation des professionnels, notamment pour les acteurs de premier recours, de les sensibiliser à une intervention précoce et sans stigmatisation sur les situations à risque et à l'intérêt d'une meilleure coordination entre tous les professionnels concernés.

Les compétences et connaissances des patients et leur entourage, notamment en matière de gestion du traitement, des interactions médicamenteuses, de reconnaissance des signes de surdose et de conduite à tenir en cas de surdose, sont à renforcer. Dans ce contexte, une large mise à disposition effective de naloxone « prête à l'emploi » (en dehors des services de santé) est essentielle.

Objectif de la recommandation

Afin de diminuer les cas de surdoses et de dépendance physique aux opioïdes, les objectifs de cette recommandation sont de :

- rappeler les principes généraux d'utilisation des médicaments opioïdes ;
- promouvoir le bon usage des médicaments antalgiques opioïdes dans la douleur aiguë et chronique, liée au cancer ou non, chez les patients de plus de 15 ans ;
- promouvoir le bon usage des médicaments de substitution aux opioïdes et de la naloxone dans le cadre de la prévention et de la prise en charge du trouble de l'usage et des surdoses des opioïdes.

Patients concernés

Ces recommandations concernent les patients âgés de plus de 15 ans, traités par antalgiques opioïdes pour une douleur aiguë ou chronique, liée à un cancer ou non, ou les patients âgés de plus de 15 ans traités par un médicament de la dépendance physique (« pharmacodépendance ») aux opioïdes et ceux présentant un usage problématique (dont une dépendance physique) des différents opioïdes prescrits et illicites.

Professionnels concernés

Ces recommandations s'adressent à tous les professionnels amenés à prendre en charge des personnes traitées par médicaments opioïdes et/ou présentant un trouble de l'usage d'opioïdes, tels que les médecins généralistes, médecins urgentistes, rhumatologues, neurologues, chirurgiens, anesthésistes-réanimateurs, psychiatres, addictologues, médecins de la douleur, pharmaciens, chirurgiens-dentistes, sages-femmes, infirmiers, exerçant en ville, en milieu hospitalier, en

établissements médico-sociaux (centres de prise en charge de la douleur, centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie – CSAPA –, centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues – CAARUD –, centres d'accueil pour mineurs isolés, etc.) ou en milieu pénitentiaire (unités sanitaires).

1. Contexte épidémiologique et organisationnel

1.1. Les opioïdes

Les opiacés constituent une famille de substances dérivées de l'opium, lui-même tiré de la culture du pavot. Leur produit de référence est la morphine, à partir de laquelle est produite l'héroïne (ou diacétylmorphine). Par rapport aux opiacés, le terme opioïde inclut également des molécules qui ont un effet de type morphinique, mais qui sont produites par synthèse (cf. tableau 1).

Les opioïdes rencontrés en France ont différents statuts selon leur utilisation : les substances illicites sont produites clandestinement à partir du pavot, à l'instar de l'héroïne, ou achetées illégalement sur internet, comme les nouveaux opioïdes de synthèse. Les médicaments opioïdes, quant à eux, sont produits légalement par des laboratoires pharmaceutiques. Les deux indications majeures des opioïdes forts sont le traitement des douleurs intenses et/ou rebelles aux autres antalgiques de niveau plus faible et les médicaments de substitution aux opioïdes (MSO). Pour les opioïdes faibles (tramadol, codéine, opium, et associations), les indications sont le traitement des douleurs d'intensité modérée à sévère, voire légère à modérée (4).

Tableau 1. Les différentes catégories d'agonistes opioïdes pharmaceutiques (liste non exhaustive) d'après l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies, 2019 (4)

Opioïdes pharmaceutiques	
Antalgiques opioïdes faibles (#)	Codéine* Poudre d'opium* Dihydrocodéine** Tramadol***
Antalgiques opioïdes forts (#)	Chlorhydrate de morphine* et sulfate de morphine* Nalbuphine** Hydromorphone** Buprénorphine faible dosage** Tapentadol(a) Oxycodone*** Fentanyl*** Méthadone***(b)
Médicaments de substitution aux opioïdes	Buprénorphine haut dosage**(BHD) Méthadone***

(#) Selon la classification OMS ; (*) opioïdes naturels ; (**) opioïdes semi-synthétiques ; (***) opioïdes synthétiques.

(a) Le tapentadol n'est pas commercialisé en France. Les formes comprimés à libération prolongée ne sont inscrites ni sur la liste des spécialités remboursables, ni sur la liste des spécialités agréées aux collectivités (SMR faible dans l'indication des douleurs cancéreuses et SMR insuffisant dans les autres douleurs non cancéreuses), tandis que les formes en solution buvable indiquées en traitement des douleurs aiguës modérées à sévères, qui ne peuvent être correctement traitées que

par des antalgiques opioïdes chez l'enfant à partir de 2 ans et chez l'adulte, sont actuellement inscrites aux collectivités uniquement (SMR important chez l'enfant et faible chez l'adulte).

(b) indication (AMM) dans le traitement de la douleur cancéreuse.

Les opioïdes ont une action antalgique en agissant sur le contrôle de la transmission du message nociceptif, aussi bien au niveau encéphalique que médullaire. Qu'ils soient dits faibles ou forts, selon la classification de l'OMS qui est ancienne et dont les paliers avaient été définis pour la douleur liée au cancer (2, 3), ils se caractérisent par un potentiel d'abus et de dépendance élevé, notamment s'il existe une vulnérabilité ou des facteurs de risque chez le patient (5, 6).

La classification de Lussier et Beaulieu (7) prend en considération le mécanisme des médicaments antalgiques et catégorise les opioïdes faibles comme forts parmi les antalgiques nociceptifs, tandis que le tramadol et le tapentadol sont des antalgiques mixtes, *i. e.* antinociceptifs et modulateurs des voies descendantes de la douleur (cf. tableau 2).

Tableau 2. Classification des médicaments antalgiques de Lussier et Beaulieu, 2010 (7)

Antinociceptifs	Non opioïdes Opioïdes faibles Codéine Opioïdes forts Cannabinoïdes
Antihyperalgésiques	Antagonistes N-méthyl-D-aspartate (NMDA) Gabapentinoïdes Lévétiracétam Lamotrigine Néfopam Protoxyde d'azote (N_2O) Coxibs
Modulateurs des voies descendantes	Antidépresseurs tricycliques (AD3) Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRSS) Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) Agonistes α
Modulateurs de transmission périphérique et sensibilisation	Anesthésiques locaux (AL) Carbamazépiniques Topiramate Capsaïcine

Mixtes : antinociceptifs et modulateurs	Tramadol Tapentadol
Autres	Calcitonine Biphosphonates

Le recours aux médicaments opioïdes a grandement contribué à l'amélioration de la prise en charge de la douleur, qui constitue une priorité de santé publique en France, avec notamment la mise en place depuis 1998 de plans d'action successifs de lutte contre la douleur. Or, par leur potentiel élevé d'abus et de dépendance, ces médicaments font l'objet de mésusages associés à un recours aux soins (consultations, hospitalisations) et à des dommages sanitaires importants tels que des surdoses mortelles.

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) rapporte que ce phénomène s'est accru ces dernières années, en raison notamment de l'augmentation de la consommation d'opioïdes dans la prise en charge des douleurs chroniques non cancéreuses (8).

Place des opioïdes forts dans la prise en charge des douleurs chroniques non neuropathiques et non cancéreuses (HAS, 2014)

La place des opioïdes forts a fait l'objet d'une réévaluation en 2014 par la Commission de la transparence dans la prise en charge des douleurs chroniques non neuropathiques et non cancéreuses (cf. série d'avis de la Commission de la transparence du 19 mars 2014, par exemple celui de la Morphine Chlorhydrate Aguettant®(9)). Les spécialités concernées par ces réévaluations ont été les spécialités à base de morphine, buprénorphine, péthidine, nalbuphine, oxycodone seule, oxycodone en association à la naloxone, et fentanyl.

Ainsi, la Commission de la transparence a conclu de la façon suivante :

« Les opioïdes forts peuvent s'envisager comme traitement de dernier recours dans la gonarthrose ou la coxarthrose, en cas de douleur intense et/ou rebelle, à un stade où les solutions chirurgicales sont envisagées et chez des patients non candidats (refus ou contre-indication) à une chirurgie de remplacement prothétique et pour une durée la plus courte possible du fait du risque d'effet indésirable grave et de l'absence de données à long terme. La place de cette classe thérapeutique doit être la plus réduite possible, après échec des autres mesures médicamenteuses et du traitement physique recommandés. L'utilisation d'une forme per os *est à privilégier.*

Les opioïdes forts peuvent également s'envisager comme traitement de dernier recours dans la lombalgie chronique, en cas de douleur intense et/ou rebelle et pour une durée la plus courte possible du fait du risque d'effet indésirable grave et de l'absence de données à long terme. La place de cette classe thérapeutique doit être la plus réduite possible, après échec des autres mesures médicamenteuses et du traitement physique recommandés. L'utilisation d'une forme per os *est à privilégier.*

En dehors des douleurs intenses et/ou rebelles sévères dans le contexte des maladies rhumatologiques mécaniques que sont l'arthrose du genou ou de la hanche et la lombalgie chronique et dans les conditions précisées ci-dessus, les opioïdes forts n'ont pas de place dans la stratégie de prise en charge des douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées dans toutes les autres situations de douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques, notamment dans les rhumatismes

inflammatoires chroniques, représentés principalement par la polyarthrite rhumatoïde et la spondyloarthrite. »

Les derniers avis de la Commission de la transparence sur la morphine (cf. par exemple celui de Moscontin et Sevredol® (10)), en 2016, indiquent que le service médical rendu de ce médicament reste :

- *« Important :*
  - *dans la prise en charge des douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, des douleurs sévères d'origine cancéreuse, des douleurs aiguës sévères non cancéreuses (douleurs post-opératoires) et des douleurs chroniques sévères d'origine neuropathique,*
  - *dans la prise en charge des douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées dans l'arthrose du genou ou de la hanche et dans la lombalgie chronique, comme traitement de dernier recours, à un stade où les solutions chirurgicales sont envisagées et chez des patients non candidats (refus ou contre-indication) à une chirurgie de remplacement prothétique (coxarthrose ou gonarthrose), pour une durée la plus courte possible du fait du risque d'effet indésirable grave et de l'absence de données à long terme. La place de cette classe thérapeutique doit être la plus réduite possible, après échec des autres mesures médicamenteuses et du traitement physique recommandés dans ces indications ;*
- *insuffisant dans les douleurs intenses et/ou rebelles rencontrées dans toutes les autres situations de douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques, notamment dans les rhumatismes inflammatoires chroniques, représentés principalement par la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite. »*

Position du groupe de travail

Quelle que soit la puissance pharmacologique des médicaments antalgiques opioïdes, leur balance bénéfices/risques est d'abord corrélée à la dose utilisée. Les risques, notamment celui de développer un trouble de l'usage ou de surdose, sont communs à tous ces médicaments opioïdes.

Le raisonnement de la classification des médicaments antalgiques de Lussier et Beaulieu est à privilégier, le raisonnement de la classification de l'OMS par paliers d'antalgiques opioïdes (« faible », « fort » ; paliers 1, 2 et 3) pouvant rassurer à tort les patients et les prescripteurs.

1.2. Épidémiologie

1.2.1. La crise sanitaire nord-américaine

La mortalité par abus de médicaments antalgiques constitue aujourd'hui une problématique majeure aux États-Unis. Depuis 2000, la consommation d'opioïdes, sous forme licite, détournée ou illicite, a causé plus de 300 000 décès par surdose, donnant lieu à une crise sanitaire sans précédent. Les opioïdes étaient impliqués dans deux tiers des 71 568 décès par surdose enregistrés aux États-Unis en 2017 (11).

L'épidémie a débuté dans les années 1990, lorsque la prescription des antalgiques à base d'opioïdes, jusqu'alors réservés au traitement des cancers, a été élargie à tous les types de douleur chronique, ouvrant la voie à des stratégies commerciales offensives de certaines firmes

pharmaceutiques, auprès à la fois des prescripteurs, mais également du grand public, affirmant par exemple que l'oxycodone ne présentait pas de risque addictif dans ces indications. La crise des surdoses a alors conduit à des mesures correctives règlementaires qui ont secondairement donné lieu à un essor des usages hors du cadre médical, avec un report des consommations vers des substances illicites et les produits de rue tels que l'héroïne et les opioïdes de synthèse de plus en plus puissants (fentanyl et carfentanil), contribuant ainsi à amplifier encore plus cette épidémie et la mortalité induite. Cette crise a surtout touché initialement les populations précaires du *Middle West* et s'étend dorénavant à toutes les catégories sociales. Elle ne donne pas de signes de ralentissement et les estimations tablent sur au moins 500 000 décès de plus à venir (11).

À la différence de « l'épidémie de crack » dans les années 1980, dont les victimes issues des minorités ont fait l'objet de réponses jugées répressives, celles des opioïdes ont d'emblée été présentées comme des victimes auxquelles l'État doit apporter une réponse thérapeutique ; ainsi, l'état d'urgence sanitaire a été proclamé en octobre 2017.

1.2.2. Données européennes et françaises

L'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) appelle les gouvernements à prendre des mesures urgentes pour lutter contre la « crise des opioïdes » qui s'étend dans le monde (12). Dans son rapport, l'OCDE a examiné les données disponibles pour 25 pays membres entre 2011 et 2016, montrant une hausse globale des décès liés à la consommation d'opioïdes de 20 % (12). À l'instar de l'augmentation rapide des décès aux États-Unis et au Canada, certains pays d'Europe (tels que la Suède, la Norvège, l'Irlande, ainsi que l'Angleterre et le pays de Galles) commencent également à relever une progression importante de la mortalité par opioïdes. Cette tendance s'explique essentiellement par « la hausse des prescriptions, abusives ou non, d'opioïdes à des fins antalgiques ».

Les pays les plus épargnés en Europe sont ceux qui disposent de systèmes de surveillance du médicament, où la publicité sur le médicament est contrôlée et où les conditions de prescription et de délivrance sont rigoureusement encadrées. C'est le cas de la France, dont la mortalité figure parmi les taux les plus bas des pays membres de l'OCDE : la France compte 300 à 400 surdoses mortelles par an, surtout liées à la méthadone (40 %) ou à l'héroïne (20 %), loin devant les antalgiques opioïdes (12 %) (11). Toutefois, des signaux de mésusage, d'abus ou de dépendance sont apparus, ainsi que de nouveaux profils d'usagers ne correspondant pas au profil « habituel » des usagers de drogues (usagers naïfs ou occasionnels, patients devenus dépendants à la suite d'un traitement antalgique opioïde pour des pathologies non cancéreuses) (13-16).

1.3. État des lieux sur les pratiques et l'organisation de la prise en charge en France

1.3.1. Consommation des antalgiques opioïdes en France

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a publié un état des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes en France (17) et s'est inscrite dans une démarche de surveillance globale de la consommation des médicaments utilisés dans la prise en charge de la douleur.

En 2015, près de 10 millions de Français (17,1 %) ont eu une prescription d'antalgiques opioïdes. D'après les données de l'Assurance maladie en 2017, les antalgiques les plus consommés en France sont, par ordre décroissant : les antalgiques non opioïdes (à savoir le paracétamol, l'aspirine

et les anti-inflammatoires non stéroïdiens) (78 %), suivis des antalgiques opioïdes faibles (20 %), eux-mêmes dix fois plus consommés que les antalgiques opioïdes forts (2 %) (17).

Que ce soient les chiffres de vente en ville et à l'hôpital, les données de remboursement de l'Assurance maladie ou les données de prévalence et d'incidence, tous montrent une augmentation de la consommation des antalgiques opioïdes (plus marquée pour les opioïdes forts).

1.3.2. Risques sanitaires liés aux opioïdes en France

Les principaux risques sanitaires liés aux opioïdes sont :

- d'une part, des risques addictifs (dépendance physique qui se traduit par une tolérance et un syndrome de sevrage à l'arrêt – état de manque de quelques jours à quelques semaines en fonction des molécules) et un risque de trouble de l'usage (addiction), qui peut durer des années ou toute une vie ;
- d'autre part, des risques toxiques, tels que les surdoses (intoxications), qui entraînent une dépression respiratoire, un coma, voire un décès. De plus, la prise d'opioïdes peut induire un risque lié à la conduite automobile, un risque de chute chez le sujet âgé, des apnées centrales, des troubles cognitifs, un risque infectieux lié aux injections, etc.

Concernant les complications graves, l'ANSM (17) rapporte les éléments suivants :

- le nombre d'hospitalisations liées à la consommation d'antalgiques opioïdes obtenus sur prescription médicale a augmenté de 15 à 40 hospitalisations pour un million d'habitants entre 2000 et 2017 (14) ;
- dans la base de toxicovigilance, entre 2005 et 2016, le taux de notifications d'intoxication aux antalgiques opioïdes a augmenté de 44/10 000 à 87/10 000 notifications. En 2016, les trois substances les plus impliquées dans ces intoxications sont le tramadol, la morphine puis l'oxycodone (données de l'Observatoire français des médicaments antalgiques, OFMA) (17) ;
- après une décroissance historique des surdoses observées après l'introduction de la politique de réduction des risques en France entre 1995 et 1999, le nombre de décès liés à la consommation d'opioïdes a recommencé à croître passant de 1,3 à 3,2 décès pour un million d'habitants entre 2000 et 2015 (14), atteignant un chiffre d'au moins 4 décès par semaine ;
- la part des cas de mésusage des antalgiques opioïdes rapportée au réseau d'addictovigilance a plus que doublé entre 2006 et 2015 ;
- le tramadol est le premier antalgique opioïde en cause dans les notifications d'usage problématique du réseau d'addictovigilance ; il est également le premier impliqué dans les décès de l'enquête « Décès toxiques par antalgiques » (DTA) et le premier cité dans l'enquête « Ordonnances suspectes – indicateur d'abus possible » (OSIAP) (17) ;
- l'usage problématique de la morphine et de l'oxycodone se démarque de celui des autres opioïdes par une population plus masculine et plus jeune d'usagers de drogues qui se dégage des notifications rapportées au réseau d'addictovigilance français.

En 2015, le nombre d'usagers problématiques d'opiacés entre 15 et 64 ans, en France, était estimé aux alentours de 230 000 (entre 200 000 et 270 000), dont 78 % seraient en traitement de substitution (4). En 2016, les centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) ont accueilli près de 45 000 personnes pour leur consommation d'opioïdes (traitements de substitution aux opioïdes compris). Il faut souligner que pour l'ensemble des patients vus dans les CSAPA, l'alcool apparaît comme le produit posant le plus de problèmes pour un peu moins de la moitié des patients, le cannabis pour 20 %, les opioïdes pour 15 %, et le tabac pour 7 %. Entre 2010 et 2016, la file active globale des CSAPA a augmenté de 42 000 personnes : cette évolution est

principalement liée à l'augmentation du nombre de personnes prises en charge pour usage de cannabis, d'alcool, de tabac et pour une addiction sans substance. Le nombre de personnes prises en charge pour usage d'opioïdes a, en revanche, assez fortement diminué (elles étaient 51 500 en 2010) (18).

Les opioïdes ont une bien plus forte responsabilité (seuls ou en association) dans les décès par surdoses, avec une présence stable dans environ 8 surdoses sur 10, soit 83 % sur 406 surdoses documentées en 2016 par le « Dispositif de surveillance des décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances » (DRAMES) (4).

1.3.3. Conditions de prescription et de délivrance des antalgiques opioïdes en France

En France, une prescription médicale est obligatoire pour tout antalgique opioïde.

La prescription sur ordonnance sécurisée s'applique aux stupéfiants, mais également à la buprénorphine, opioïde sur liste I, et soumis en partie à la règlementation des stupéfiants en raison de son usage détourné (ordonnances falsifiées, abus, dépendance). Par ailleurs, la durée maximale de prescription est limitée à 28 jours maximum ; la dispensation possiblement fractionnée (à 7, 14 ou 28 jours) ; le chevauchement n'est pas autorisé, sauf mention contraire apportée par le prescripteur et le renouvellement est interdit (sauf autorisation exceptionnelle due au 1er confinement anti-Covid).

En revanche, la prescription des antalgiques opioïdes dits faibles se fait sur ordonnance simple. La durée maximale de prescription est d'un an à l'exception du tramadol, pour lequel elle est de 12 semaines en raison de son usage détourné. La dispensation est mensuelle.

Enfin, la publicité auprès du grand public est interdite, comme pour tout médicament sur prescription médicale obligatoire.

1.3.4. Condition de prescription et de délivrance des médicaments de substitution aux opioïdes en France

La prescription des médicaments de substitution aux opioïdes se fait sur ordonnance sécurisée. Un protocole de soins pour la prise en charge par l'Assurance maladie est nécessaire pour la buprénorphine et la méthadone sirop en cas de mésusage ou d'abus, et pour la méthadone gélule dès son initiation.

La buprénorphine haut dosage, seule ou associée à la naloxone, peut être prescrite par tout médecin pour une durée maximale de 28 jours. Sa dispensation est fractionnée par période de 7 jours sauf mention expresse du prescripteur.

La primo-prescription de la méthadone sirop doit être réalisée par un médecin exerçant en CSAPA ou en service hospitalier, dont les unités sanitaires en milieu pénitentiaire. Le renouvellement est possible en ville. La durée maximale de prescription est de 14 jours et la dispensation est fractionnée par période de 7 jours sauf mention expresse du prescripteur.

La méthadone gélule est prescrite en relais de la forme sirop, après un an de traitement et chez des patients stabilisés. La primo-prescription de la méthadone gélule doit être réalisée par un médecin exerçant en CSAPA ou en service d'addictologie. Le renouvellement est possible en ville. La durée maximale de prescription est de 28 jours et la dispensation est fractionnée par période de 7 jours sauf mention expresse du prescripteur.

1.3.5. Système de pharmacosurveillance français (pharmacovigilance et addictovigilance)

Les antalgiques opioïdes les plus consommés, à savoir la codéine, la poudre d'opium, le tramadol, l'oxycodone, le sulfate de morphine, le fentanyl transdermique et le fentanyl à action rapide, font l'objet d'une surveillance renforcée par les Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance – addictovigilance (CEIP-A), réseau d'addictovigilance de l'ANSM. Un bilan des suivis y est régulièrement discuté.

En plus des notifications spontanées de cas d'abus, de dépendance, d'usage détourné et de mésusage rapportés par les professionnels de santé, les antalgiques opioïdes font l'objet d'un focus dans chaque enquête annuelle du réseau d'addictovigilance :

- « Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances » (DRAMES) ;
- « Observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse » (OPPIDUM) ;
- « Ordonnances suspectes, indicateur d'abus possible (OSIAP), en complément de celles qui leur sont spécifiques concernant notamment, les « Décès toxiques par antalgiques » (enquête DTA) et les « Antalgiques stupéfiants et ordonnances sécurisées » (ASOS).

Un Observatoire français des médicaments antalgiques (OFMA) a été créé en novembre 2017 à partir de travaux financés par l'ANSM. Il a pour missions principales de participer à la pharmacosurveillance et de promouvoir le bon usage des médicaments antalgiques en France.

1.3.6. Mise à disposition de la naloxone

Initialement prévu pour les usagers de drogues, l'accès à la naloxone pour le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes a été élargi aux usagers d'opioïdes et à leur entourage. Il a fait l'objet de recommandations internationales (19, 20). La naloxone est un antagoniste spécifique des récepteurs aux opioïdes qui agit avec un délai allant de quelques secondes à quelques minutes selon la voie, et qui lève les effets dépresseurs des opioïdes pour une durée limitée (20 minutes à 2 heures selon la voie d'administration). Sans effet chez les personnes n'ayant pas consommé d'opioïdes, elle présente une grande sécurité d'emploi.

Une mise à disposition de spécialités de naloxone « prête à l'emploi », hors du milieu hospitalier, a démarré courant 2017 en France. Une forme nasale (spray nasal unidose NALSCUE) a été autorisée en 2016, d'abord dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc), puis d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) avec un agrément aux collectivités (notamment en CSAPA et Centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues – CAARUD) (21), mais sans mise à disposition en ville pour des raisons liées à l'absence d'accord sur le prix. Le laboratoire a arrêté la commercialisation de NALSCUE fin novembre 2020.

D'autres AMM ont été délivrées pour des kits de naloxone « prête à l'emploi », dont notamment un kit à voie d'administration intramusculaire, PRENOXAD (non soumis à prescription médicale obligatoire), inscrit en ville et aux collectivités (22), mais également un kit à voie d'administration intranasale, NYXOID (soumis à prescription médicale obligatoire), inscrit en ville et aux collectivités et commercialisé depuis septembre 2021 (23). Deux autres kits à voie d'administration intranasale (non soumis à prescription médicale obligatoire) ont obtenu une AMM mais ne sont pas encore commercialisés (Naloxone Adapt PHARMA et VENTIZOLVE).

Ces présentations prêtes à l'emploi permettent une prise en charge immédiate de la surdose, car elles peuvent être administrées par des non-professionnels, en dehors d'un cadre de soins et dans

l’attente des secours. Les personnes recevant des kits de naloxone « prête à l’emploi » doivent recevoir une brève formation sur la façon d'administrer la naloxone à la victime. Le vaporisateur nasal est un dispositif prérempli sans aiguille qui ne nécessite aucun assemblage et qui peut délivrer une dose unique dans les narines. Le vaporisateur nasal est emballé dans une boîte contenant deux doses pour permettre une administration répétée si nécessaire. Le kit intramusculaire contient deux aiguilles et cinq doses de naloxone dans la même seringue pré-remplie, chaque dose étant délimitée par un trait sur le corps de la seringue.

2. Bon usage des antalgiques opioïdes en douleur aiguë (non cancéreuse)

Cette thématique répond à deux questions différentes de bon usage des médicaments antalgiques opioïdes en fonction de la population : patient naïf d'opioïdes et patient consommant déjà des opioïdes.

La première partie sur le bon usage des médicaments antalgiques opioïdes pour les patients naïfs d'opioïdes fait appel à des références de la littérature qui concernent plusieurs contextes de soins différents (soins primaires, urgences, en services d'hospitalisation, post-opératoire immédiat). Les résultats sont donc scindés en plusieurs tableaux selon le contexte de soins pour plus de lisibilité. Les données concernant le bon usage des médicaments antalgiques opioïdes dans cette population reprennent des principes généraux.

La deuxième partie sur le bon usage des médicaments antalgiques opioïdes pour les patients consommant déjà des opioïdes fait appel à nettement moins de références de la littérature, mais est beaucoup plus détaillée sur le maniement des antalgiques opioïdes.

La douleur aiguë sévère est à distinguer de la douleur faible à modérée. Certaines situations cliniques de douleur aiguë sévère nécessitent une action rapide qui n'est souvent pas compatible avec une escalade thérapeutique chronologique.

Certains terrains complexes de patients demanderont une adaptation de la prescription, des doses et des intervalles de prescription des opiacés.

2.1. Pour les patients naïfs d'opioïdes

2.1.1. En médecine de ville

Pour le traitement de la douleur aiguë en médecine ambulatoire, les médicaments antalgiques opioïdes sont indiqués pour les douleurs aiguës sévères.

Les recommandations de l'*American College of Occupational and Environmental Medicine* (24) ont repris les données des essais cliniques. Bien qu'il existe quelques essais comparatifs (quatre) chez des patients avec des douleurs aiguës traitées par des opioïdes par rapport à un placebo, le gain d'efficacité est faible tandis que les effets indésirables sont importants. Aucun essai de qualité ne suggère la supériorité des opioïdes par rapport aux autres traitements pour les douleurs aiguës légères à modérées. L'utilisation courante des opioïdes pour le traitement de douleur aiguë non sévère est fortement déconseillée. Ils ne sont indiqués que pour le traitement des douleurs aiguës et sévères (par exemple, les écrasements, les brûlures importantes, les fractures, les blessures avec dommages tissulaires importants) non contrôlées par d'autres médicaments et/ou avec déficit fonctionnel causé par la douleur. Ils ne sont pas recommandés pour le traitement des douleurs aiguës non sévères (par exemple, les entorses ou les blessures mineures sans signe de lésions tissulaires).

Pour la lombalgie aiguë, une revue systématique de l'*American College of Physicians* (25) va dans le même sens. Elle a étudié l'intérêt des différentes thérapeutiques médicamenteuses sur la lombalgie aiguë et chronique. Elle a inclus un seul essai randomisé concluant à l'absence de différence d'efficacité de l'oxycodone *versus* naproxène + paracétamol ou naproxène + placebo, sur la douleur et sur le fonctionnement. Les recommandations (26) faites à partir de cette revue ne retrouvent donc pas d'indication aux opioïdes dans la lombalgie aiguë. Aux États-Unis, le *Department of Veterans*

Affairs et le *Department of Defense* concluent, pour les patients souffrant de lombalgies aiguës ou d'exacerbations aiguës de lombalgies chroniques, qu'il n'existe pas suffisamment de preuves pour recommander ou non l'utilisation d'une thérapie opioïde limitée dans le temps (27). Les recommandations du *Kaiser Permanente Washington* présentent la même conclusion et préconisent de limiter le traitement par opioïdes à 3 jours s'ils sont utilisés (28).

En soins de premiers recours, dans le cadre de la prise en charge de la lombalgie aiguë, une revue systématique (29) a évalué les guides de pratique clinique et conclu que, même si la plupart recommandent l'utilisation des opioïdes, ceux-ci doivent être utilisés en seconde ligne après les AINS et le paracétamol si ce traitement de première ligne est inefficace. Cette revue ayant évalué des guides de pratique clinique, elle a un moins bon niveau de preuve que les autres revues incluses.

La Haute Autorité de santé (30) recommande, à propos de la lombalgie commune, de ne pas utiliser un traitement opioïde en première intention compte tenu du risque majeur de mésusage (Grade B). En cas de risque de mésusage, une surveillance étroite du patient est conseillée (Accord d'experts). En cas de mésusage avéré, une prise en charge conjointe avec un centre de la douleur ou d'addictologie est recommandée (Accord d'experts). Un opioïde à faible dose, avec ou sans association au paracétamol, peut être proposé en cas d'échec ou de contre-indication à un traitement par AINS, pour la plus courte durée possible (Grade B). Les opioïdes forts sont réservés aux lombalgies réfractaires aux prises en charge bien conduites (y compris programme de réadaptation pluridisciplinaire) pour la plus courte durée possible.

La revue systématique de Tucker *et al.* (31) conclut que les médicaments non opioïdes sont plus efficaces que les opioïdes sur la douleur de lombalgie subaiguë à court terme, et que les opioïdes sont associés à un plus grand risque d'effets indésirables. La méta-analyse de Sanger *et al.* (32) conclut que la prescription d'antalgiques opioïdes est associée à l'usage continu d'opioïdes avec un RR de 1,57, IC95%, 1,06-2,33.

Pour la migraine, les recommandations du *Kaiser Permanente Washington* se prononcent contre l'usage des opioïdes pour les céphalées de tension et les crises aiguës de migraine (33). De même, la Société française d'étude des migraines et des céphalées recommande d'éviter les opioïdes pour les crises aiguës de migraine (34).

Pour les lésions musculo-squelettiques, une revue menée par les orthopédistes nord-américains (35) conclut que la gestion de la douleur doit utiliser une approche multimodale avec des opioïdes à la plus faible dose et pour la plus courte durée.

Busse *et al.* (36) confirment, dans leur méta-analyse en réseau des essais cliniques randomisés ayant inclus des patients en médecine ambulatoire, que les opioïdes sont les plus dangereux avec des surrisques gastro-intestinaux, neurologiques et concluent, avec une évidence modérée à haute, à une balance bénéfices/risques plus favorable pour les AINS topiques suivis des AINS par voie orale puis du paracétamol (efficacité sur le soulagement de la douleur à 2 h, à 1 à 7 jours sur le fonctionnement).

Pour la douleur dentaire, la méta-revue de Moore *et al.* (37) conclut que l'association AINS + paracétamol est plus efficace que n'importe quel autre médicament antalgique opioïde ou association médicamenteuse comprenant un antalgique opioïde. De façon concordante, la méta-analyse en réseau de Zanjir *et al.* (38) conclut que seuls les AINS ou l'association AINS + paracétamol sont efficaces sur la douleur de façon significative sur les 24 premières heures (l'association opioïdes + AINS n'est également pas efficace).

Tableau 2. Gestion de la douleur aiguë

Société savante/Auteurs Année Référence	Indications	Bénéfices	Risques	Précautions
Recommandations et revues de recommandations				
Haute Autorité de santé, 2019 (30)	Lombalgie commune aiguë	Opioïdes faibles avec ou sans association au paracétamol, à faible dose, en cas d'échec ou de contre-indication aux AINS (grade B) Opioïdes forts réservés aux lombalgies réfractaires aux prises en charge bien conduites (grade B)	Le risque de mésusage doit être pris en compte (grade B)	Traitement pour la plus courte durée possible (grade B) Informer le patient du risque d'effets secondaires (accord d'experts) Utilisation possible d'outils pour détecter un risque de mésusage avant la première prescription (*Opioid Risk Tool*) et avant un renouvellement (échelle POMI) (accord d'experts) Réévaluation très régulière du traitement en fonction des bénéfices qui auront été préalablement établis avec le patient (accord d'experts)
***Orthopaedic Trauma Association*, 2019 (35)**	Gestion des douleurs musculosquelettiques aiguës	Analgésie multimodale recommandée avec, si besoin, médicament antalgique opioïde Associer AINS à opioïde est plus efficace sur la douleur	Risque de mésusage et d'effets indésirables	Prescrire la dose la plus faible de médicament antalgique opioïde à libération immédiate et pour la plus courte durée Ne pas associer à des benzodiazépines Éviter les opioïdes à longue durée d'action
Oliveira *et al.*, 2018 (29)	Lombalgie aiguë en soins primaires	Utilisation des médicaments opioïdes faibles pour une courte période en cas d'échec des AINS	Risque de mésusage et d'effets indésirables	Les opioïdes seront utilisés si le traitement de première ligne est inefficace (AINS et le paracétamol privilégiés) Les opioïdes (« faibles ») seront prescrits à faible dose sur une courte période

***American College of Physicians*, 2017 (26)**	Lombalgie aiguë	Pas d'indication des opioïdes dans la lombalgie aiguë	EI : nausées, vertiges, constipation, vomissements, somnolence, bouche sèche	
Revues systématiques et méta-analyses				
***American College of Physicians*, 2017 (25)**	Lombalgie aiguë	Pour lombalgie aiguë : 1 ECR concluant à l'absence de différence d'efficacité de l'oxycodone *versus* naproxène + paracétamol (n = 108) ou naproxène + placebo (n = 107), sur la douleur et sur le fonctionnement		
***American College of Occupational and Environmental Medicine*, 2014 (24)**	Douleur aiguë chez l'adulte en âge de travailler	- 4 essais de qualité sur les patients souffrant de douleur traités par des opioïdes comparés au placebo, avec une faible magnitude globale de bénéfice - Ibuprofène plus efficace que la codéine ou acétaminophène pour les blessures aiguës y compris les fractures - Aucun essai de qualité ne suggère la supériorité des opioïdes par rapport aux autres traitements	Profil d'effets indésirables élevé	- Opioïdes indiqués pour le traitement des douleurs aiguës et sévères (écrasements, brûlures importantes, fractures, blessures avec dommages tissulaires importants) non contrôlées par d'autres médicaments et/ou avec déficit fonctionnel causé par la douleur - La dose orale quotidienne maximale recommandée pour les patients naïfs aux opioïdes et souffrant de douleurs aiguës sur la base du risque de surdosage ou de décès est de 50 mg MED - Arrêt brutal des opioïdes pour les patients souffrant de douleurs aiguës dès que récupération fonctionnelle significative - Brève réduction progressive sur 3 à 7 jours pour les patients souffrant de douleurs aiguës traités avec des opioïdes en continu avec plus de 50 mg MED pendant plus de 3 semaines - Opioïdes non recommandés pour les personnes ayant un emploi à risque - Opioïdes non recommandés pour les douleurs aiguës non sévères (lombalgie, entorses

				ou blessures mineures sans signe de lésions tissulaires)
Tucker *et al.*, 2019 (31)	Lombalgie aiguë	Opioïdes plus efficaces que le placebo sur la douleur à court terme (MD -8,98 ; IC95% -11,71 à -6,25) Médicaments non opioïdes plus efficaces que les opioïdes sur la douleur à court terme (MD 2,16 ; IC95% 0,60 à 3,71)	- Opioïdes associés à plus d'EI que placebo (RR 1,42 ; IC95% 1,24 à 1,63) - Opioïdes associés à plus d'EI que non opioïdes (RR 1,50 ; IC95% 1,31 à 1,71) - Opioïdes associés à plus d'EI sévères que placebo (RR 2,22 ; IC95% 1,19 à 4,14) - Opioïdes associés à plus d'EI sévères que non opioïdes (RR 8,28 ; IC95% 3,00 à 22,80) - 70 % des recommandations favorables à l'usage des médicaments antalgiques opioïdes dans la lombalgie aiguë ont des conflits d'intérêts patents	EI retrouvés : - prurit RR 2,68 (IC95% 1,21 à 5,97) opioïdes *vs* placebo - constipation RR 2,40 (IC95% 1,48 à 3,89) opioïdes *vs* placebo - nausées RR 1,84 (IC95% 1,21 à 2,81) opioïdes *vs* placebo - diaphorèse RR 29,24 (IC95% 4,00 à 213,99) opioïdes *vs* non opioïdes - vertiges RR 2,77 (IC95% 1,40 à 5,49) opioïdes *vs* placebo - bouche sèche RR 2,27 (IC95% 1,00 à 5,15) opioïdes *vs* placebo - fatigue RR 1,61 (IC95% 1,11 à 2,34) opioïdes *vs* placebo - somnolence RR 2,25 (IC95% 1,01 à 5,01) opioïdes *vs* placebo
Sanger *et al.*, 2019 (32)	Lombalgie aiguë		Prescription d'antalgiques opioïdes associée à l'usage continu d'opioïdes avec un RR de 1,57, IC95%, 1,06-2,33 (2 ECR aux urgences) Association non significative avec le chômage EI gastro-intestinaux et neurologiques	
Moore *et al.*, 2018 (37)	Douleur dentaire aiguë	AINS et paracétamol = association plus efficace (NNT = 1,5 IC95% 1,4 à 1,7) que tout	Quatre des six médicaments ou association de médicaments ayant le plus fort taux d'EI (supérieur au placebo)	Opioïdes à ne pas utiliser en première intention dans douleurs dentaires aiguës

Article tiré du rapport demandé par l'*American Dental Association*		médicament antalgique opioïde ou association de médicament avec un antalgique opioïde NNT paracétamol + oxycodone = 1,8 (IC95% 1,6 à 2,2)	étaient les médicaments antalgiques opioïdes : NNTH plus élevé que celui du placebo NNTH paracétamol + oxycodone 650 mg/10 mg = 1,8 IC95% 1,4 à 2,3	
Busse *et al.*, 2020 (36)	Blessure musculosquelettique aiguë hors lombalgie en médecine ambulatoire (traumatismes du cou, des membres supérieurs ou inférieurs, entorses, contractures musculaires, etc.)	AINS par voie topique efficaces sur la douleur à 2 h, à 1/7 jours, sur la fonction physique, sur la satisfaction du patient et le soulagement des symptômes (évidence modérée ou élevée) Paracétamol + opioïdes efficaces sur la douleur à 1/7 j (parmi les plus efficaces sur ce critère avec AINS) Paracétamol, ibuprofène + codéine efficaces sur la douleur à 2 h OR -1,36 (-2,49 à -0,23) *versus* placebo mais moins efficaces que les AINS Fentanyl efficace sur la douleur à 2 h : OR -3,52 (-4,99 à -2,04) (parmi les plus efficaces mais avec une faible évidence)	Opioïdes les plus dangereux (évidence modérée ou forte) : Risques gastro-intestinaux OR 5,63 (2,84 à 11,16) Risques neurologiques OR 3,53 (1,92 à 6,49) Fentanyl : OR 59,38 (6,21 à 567,71) pour les EI gastro-intestinaux et OR 5,73 (1,20 à 27,47) pour les EI neurologiques Tramadol : OR 6,72 (1,24 à 36,39) pour les EI neurologiques	Évidence modérée à haute du plus attractif ratio bénéfices/risques des AINS topiques, suivis des AINS par voie orale, du paracétamol et du paracétamol + diclofénac Fentanyl, tramadol et opioïdes + paracétamol responsables de plus de dangerosité
Zanjir *et al.*, 2020 (38)	Douleur post-traitement odontologique non chirurgical	Seuls les AINS (ou AINS + paracétamol) efficaces sur douleur de façon significative à 6-8 h, 12 h et 24 h Opioïdes non efficaces : à 6-8 h : MD = -8,5 (IC95% -27 à 9,8) à 12 h : MD = -17 (IC95% -46 à 10) à 24 h : MD = -1,6 (IC95% -18 à 14) AINS + opioïdes non efficaces également		

2.1.2. Aux urgences

Pour le traitement de la douleur aiguë aux urgences, les différentes recommandations et revues françaises et internationales répondent à plusieurs questions.

2.1.2.1. La place des médicaments antalgiques opioïdes

L'*American Academy of Emergency Medicine* (39) recommande d'utiliser en première ligne des médicaments non opioïdes et des mesures non médicamenteuses, d'utiliser des médicaments opioïdes seulement lorsque les bénéfices dépassent les risques.

L'*American Academy of Emergency Medicine* (39) ne recommande pas d'opioïdes en particulier, faute de différence d'efficacité démontrée entre les différents antalgiques opioïdes, mais privilégie toutefois le sulfate de morphine à libération immédiate, la raison en est qu'il est associé à moins d'effet d'euphorie et donc à un potentiel d'abus moins important (comparé à l'oxycodone).

Les recommandations conjointes de la Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR) et de la Société française de médecine d'urgence (SFMU) préconisent l'utilisation d'opioïdes d'emblée pour les douleurs avec EN ≥ 6 (40). Dans les coliques néphrétiques, la conférence de consensus de la Société française de médecine d'urgence (41) recommande de réserver l'utilisation des opioïdes seulement en deuxième intention, c'est-à-dire en cas de non-réponse au traitement ou en cas de contre-indication aux AINS.

Pour la migraine, les recommandations de la *Canadian Headache Society* (42) préconisent, à partir d'une revue systématique ayant inclus des essais se déroulant aux urgences ou dans d'autres lieux de soins, de ne pas utiliser les opioïdes si l'utilisation parentérale de médicaments non opioïdes était possible. Concernant l'utilisation des opioïdes, deux essais ont été retrouvés comparant le tramadol et la morphine au placebo, et ont été évalués de mauvaise qualité. Le tramadol n'était pas plus efficace que le diclofénac, qui est le traitement de première intention en l'absence de suspicion d'état de mal migraineux ou de saignement intracrânien. En raison de l'ampleur des lacunes méthodologiques dans l'étude incluse comparant la morphine à la dexaméthasone, il est difficile de tirer de conclusions sur la morphine pour cette indication, concluent les auteurs.

Une revue systématique récente des essais contrôlés randomisés (ECR) comparant les médicaments opioïdes aux médicaments non opioïdes a inclus 25 ECR (incluant des patients avec diverses situations algiques, dont la plupart avec des scores de douleur modérée à sévère, avec notamment des situations de traumatismes aigus de membre, des douleurs abdominales et des coliques néphrétiques), dont 18 ne trouvaient pas de différence d'efficacité sur les scores de douleur entre médicaments antalgiques opioïdes et médicaments antalgiques non opioïdes (43).

2.1.2.2. La comparaison des différents médicaments antalgiques opioïdes entre eux

La revue systématique récente des ECR (43) conclut à l'absence de différence d'efficacité entre les différents antalgiques opioïdes.

Deux revues systématiques, une sur les ECR évaluant les différents opioïdes entre eux (44) et une évaluant les études de pharmacocinétique et de pharmacodynamie (PK/PD) (45), ont conclu dans le même sens qu'il n'y a pas de différence d'efficacité entre les différents antalgiques opioïdes.

2.1.2.3. Les modalités d'utilisation des médicaments antalgiques opioïdes

Quant aux modalités d'utilisation, l'*American Academy of Emergency Medicine* (39) recommande, quand le clinicien évalue que la balance bénéfices/risques du traitement par opioïdes sera favorable, une titration d'opioïdes, c'est-à-dire de débuter par des doses initiales les plus faibles possibles d'analgésiques opioïdes et d'augmenter si nécessaire jusqu'au soulagement de la douleur. Des réévaluations régulières des effets indésirables sont recommandées. Les recommandations conjointes de la SFAR et de la SFMU (40) préconisent l'utilisation d'opioïdes par titration IV de 2 ou 3 mg toutes les 5 minutes à partir d'une EVA à 6/10 jusqu'à soulagement. Le chlorhydrate de morphine est à privilégier du fait de sa sécurité d'utilisation aux urgences.

La revue de Broida *et al.* (46) a repris les différentes recommandations fédérales aux États-Unis sur la prescription des médicaments antalgiques en médecine d'urgence. Elle conclut de façon similaire, à partir de 67 recommandations, sur la limitation de la prescription de médicaments antalgiques opioïdes ayant des formules à courte durée d'action et de n'utiliser que des traitements de courte durée.

Les recommandations de la *Società Italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva* (47) préconisent que les opioïdes doivent, de préférence, être administrés par voie intraveineuse. Les doses doivent être ajustées en fonction de l'âge et titrées jusqu'à ce que l'effet souhaité soit atteint (réduction de moitié du niveau initial de la douleur ou sinon NRS < 4), en utilisant la dose efficace la plus faible. Chez les patients hémodynamiquement instables ou potentiellement critiques, la titration individuelle avec la morphine IV est effectuée avec des doses plus faibles, équivalentes à 1-2 mg, répétées toutes les 5-10 minutes jusqu'à ce que les effets désirés soient atteints ; ou bien, en particulier chez les patients instables, le fentanyl peut être utilisé à la dose de 0,5-1 µg/kg IV, ou par voie intranasale (IN). Pour les pathologies abdominales aiguës, le soulagement de la douleur et l'utilisation d'opioïdes chez ces patients n'augmentent pas réellement le risque d'erreur diagnostique et thérapeutique chez les adultes, l'administration d'opioïdes peut être nécessaire.

Tableau 3. Gestion de la douleur aiguë aux urgences

Société savante/Auteur Année Référence	Indications	Bénéfices	Risques	Précautions
Recommandations et revues de recommandations				
***American Academy of Emergency Medicine*, 2018 (39)**	Douleur aiguë	Utiliser de préférence des médicaments antalgiques non opioïdes et des mesures analgésiques non médicamenteuses, surtout lors du retour à domicile Utiliser des opioïdes en titration IV (à intervalles de 10 à 20 minutes) si besoin, quand les bénéfices excèdent les risques Pas de différence d'analgésie entre les différents opioïdes utilisables (morphine, hydrocodone, oxycodone) Sulfate de morphine à libération immédiate est associé à moins d'effet d'euphorie : diminution du potentiel d'abus : à privilégier	Être vigilant à la dépression respiratoire, surveillance cardiorespiratoire	- Si les opioïdes sont utilisés de façon parentérale, s'engager dans une décision partagée avec le patient pour déterminer la voie d'administration la plus adaptée (la plus confortable et celle qui créera le moins d'effets secondaires) - Quand la voie IV n'est pas utilisable, le fentanyl par voie intranasale, transbuccale ou transmuqueuse (ou fentanyl ou morphine par nébulisation) peut être discuté - Les médecins urgentistes sans expertise spécifique dans la gestion de la douleur ne devraient pas prescrire de forme de morphine à libération prolongée ou à longue durée d'action ou de fentanyl transmuqueux qui ne sont pas indiqués dans la gestion de la douleur aiguë - Si le patient a besoin d'opioïdes lors de la sortie des urgences, le médecin doit prescrire uniquement des opioïdes à libération immédiate, à la dose efficace la plus faible et pour une durée limitée (2/3 jours) - Il conviendra d'identifier les patients à risque d'effets indésirables pour instaurer une surveillance plus étroite 1/ Ceux à risque de dépression respiratoire (comorbidités respiratoires, SAOS) ; 2/ Ceux à risque de développer une

				addiction (histoire personnelle ou familiale d'addiction) - Informer les patients que des conditions sûres de stockage des opioïdes doivent être mises en place et des conséquences possibles s'ils ne le font pas (risque de prise médicamenteuse par un sujet naïf ou un enfant entraînant un coma, voire un décès)
Broida *et al.*, 2017 (46)	Douleur aiguë			- Prescrire des formules à courte durée d'action - N'utiliser que des traitements de courte durée - Commencer avec les doses les plus faibles - Éviter les benzodiazépines en association avec les opioïdes
***Società Italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva*, 2015 (47)**	Douleur aiguë	- Utilisation des opioïdes en IV en titration : morphine IV 0,1 mg/kg puis 0,05 mg/kg toutes les 5 minutes - Chez le patient instable hémodynamiquement ou en état potentiellement critique, utiliser des doses relativement faibles : 1 à 2 mg toutes les 5 à 10 minutes - Le fentanyl peut être utilisé chez les patients instables particulièrement à la dose de 0,5 à 1 ug/kg en IV ou par voie intranasale - Titrer en fonction de l'âge et jusqu'à réduction de 50 % de la douleur ou sinon NRS < 4 (grade D) - Utiliser la dose la plus faible efficace - Stratifier les patients selon la pathologie, l'âge, les comorbidités,	- Effets secondaires possibles (sédation, hypotension et dépression respiratoire) - Pas d'augmentation du risque d'erreur diagnostique lors de l'utilisation des opioïdes dans le cadre d'une douleur abdominale aiguë - Risque tératogène : le tramadol et la codéine classés risque C ; le fentanyl, la morphine et l'oxycodone classés risque B (https://chemm.nlm.nih.gov/pregnancycategories.htm)	- Une surveillance continue par oxymétrie de pouls/capnométrie, oxygénothérapie et naloxone est possible - Éviter la combinaison de benzodiazépines et d'opioïdes (risque de dépression respiratoire et de désaturation, ce qui nécessite une surveillance attentive de l'état neurologique du patient et de la saturation artérielle) - Utiliser les opioïdes avec précaution chez la femme enceinte, si le terme est proche, pour éviter le risque de dépression respiratoire néonatale et/ou de syndrome de sevrage néonatal

		l'utilisation concomitante de médicaments psychotropes - Diminuer la dose chez les personnes âgées		
Société française d'anesthésie et de réanimation/Société française de médecine d'urgence, 2012 (40)		- La morphine est l'opiacé de référence pour assurer l'analgésie des douleurs aiguës sévères du patient en ventilation spontanée - Administrer la morphine en bolus titrés par voie IV - Opiacés agonistes partiels et agonistes-antagonistes ont un effet plafond rapide et n'ont pas moins d'effets secondaires que la morphine à doses équianalgésiques - Chez les patients en ventilation contrôlée, les morphiniques habituellement utilisés sont le fentanyl et le sufentanil - Utiliser un protocole de titration IV en morphine avec des bolus de 2 mg (patient < 60 kg) à 3 mg (patient ≥ 60 kg) toutes les 5 minutes, car applicable à toutes les situations d'urgence, y compris chez les sujets âgés	- En cas de titration IV morphinique, surveillance avant tout clinique qui comprend systématiquement une surveillance des scores de sédation (EDS) et de la fréquence respiratoire, associée, selon les cas, à une surveillance hémodynamique et de la saturation capillaire pulsée en oxygène - Mise en place de procédures spécifiques précisant les modalités d'interruption de la titration, voire l'utilisation d'antagonistes en cas de survenue d'évènements indésirables. Il faut administrer de la naloxone en titration par bolus réitérés de 0,04 mg IV en cas de sédation excessive (score EDS > 2), d'apnée ou de bradypnée inférieure à 10/minute, ou de désaturation	- Initier le relais analgésique après la titration morphinique avant la récidive douloureuse - Protocole de relais basé sur l'estimation du potentiel évolutif douloureux de la pathologie et sur l'efficacité des antalgiques utilisés au SAU - Si un relais morphinique est envisagé, privilégier les modalités d'administration de morphine par PCA, ou par voie sous-cutanée - Pas suffisamment de données pour recommander l'administration d'un morphinique par voie orale en relais de la titration IV (accord faible)
Société francophone d'urgences médicales, 2009 (41)	Coliques néphrétiques	Titration de morphine intraveineuse en cas de non-réponse au traitement initial ou en cas de contre-indication aux AINS		

Revues systématiques et méta-analyses				
***Canadian Headache Society*, 2015 (42)**	Migraine	1 ECR de « mauvaise" qualité » : pas de différence d'efficacité entre le tramadol IM et le diclofénac 1 essai de « mauvaise » qualité comparant morphine IV à dexaméthasone : morphine moins efficace ; lacunes méthodologiques 2 ECR ont évalué mépéridine *versus* kétorolac : en résultats poolés : OR 0,56 (IC95% 0,10 à 2,98)	Risques du tramadol l'emportent très probablement sur tous les avantages potentiels Plus d'EI dans groupe mépéridine que dans groupe kétorolac dans 1 des ECR	- Contre l'utilisation du tramadol pour les crises aiguës de migraine - Contre l'utilisation de la morphine pour les crises aiguës de migraine - Pour l'utilisation de la mépéridine à dose de 75 à 100 mg IM
Sin *et al.*, 2019 (43)	Douleur aiguë	18 ECR ne trouvaient pas de différence d'efficacité sur les scores de douleur entre médicaments antalgiques opioïdes et médicaments antalgiques non opioïdes 4 ECR (dans traumatisme aigu d'un membre, colique néphrétique et douleur abdominale) trouvaient une supériorité des médicaments antalgiques non opioïdes sur ceux opioïdes, la réduction des scores de douleur n'était pas maintenue plus de 30 minutes 1 ECR retrouve supériorité de la morphine IV sur la kétamine IV à 5 min dans la colique néphrétique (pas de différence à 15 et 30 minutes)	Plus fort taux d'incidence d'EI chez patients traités par kétamine IN *versus* fentanyl IN	
de Vries *et al.*, 2019 (44)	Douleur aiguë chez les adultes de plus de 65 ans	Pas de différence entre 0,0075 mg/kg hydromorphone IV et 0,05 mg/kg morphine IV sur la diminution de douleur évaluée par EN à 30 minutes : 3,8 points de		

		différence pour l'hydromorphone et 3,3 pour la morphine (différence entre les deux groupes : 0,5 IC95% : -0,2 à 1,3 NS)		
MacKenzie *et al.*, 2016 (45)	Douleur aiguë traumatique	Pas d'opioïde plus efficace qu'un autre Chaque opioïde à titrer en fonction de ses caractéristiques pour avoir analgésie optimale Souvent les opioïdes sont sous-dosés et les protocoles de titration peu respectés		Morphine et hydromorphone à titrer IV toutes les 5 minutes, fentanyl toutes les 3 minutes

2.1.3. En services d'hospitalisation

Pour les patients hospitalisés, une revue systématique des recommandations (48) à partir de Herzig *et al.* (49) préconise de limiter l'utilisation des opioïdes aux patients souffrant 1) de douleurs graves ou 2) de douleurs modérées qui n'ont pas répondu au traitement par des non-opioïdes, ou lorsque le traitement par des non-opioïdes est contre-indiqué ou prévu comme étant inefficace. S'ils sont utilisés, il est préconisé d'utiliser la dose d'opioïde efficace la plus faible possible pendant la durée la plus courte possible et d'utiliser des formulations d'opioïdes à libération immédiate en évitant de commencer à utiliser des formulations à longue durée d'action ou à libération prolongée (y compris le fentanyl transdermique) pour le traitement de la douleur aiguë. Il est recommandé d'utiliser la voie d'administration orale dans la mesure du possible. Les opioïdes intraveineux doivent être réservés aux patients qui ne peuvent pas s'alimenter, ni prendre de médicaments par voie orale, aux patients pour lesquels est suspectée une malabsorption gastro-intestinale, ou lorsqu'un contrôle immédiat de la douleur et/ou un ajustement rapide de la dose sont nécessaires. Il est recommandé d'utiliser un tableau d'équivalence des opioïdes ou une calculatrice pour comprendre la puissance relative des différents opioïdes 1) lorsque vous commencez un traitement aux opioïdes, 2) lors du passage d'une voie d'administration à une autre, et 3) lors du passage d'un opioïde à un autre. Dans ce 2e cas, il est recommandé de réduire la dose du nouvel opioïde d'au moins 25 à 50 % de la dose équianalgésique calculée pour tenir compte de la variabilité interindividuelle de la réponse aux opioïdes, ainsi que d'une éventuelle tolérance croisée incomplète.

Lors de la sortie de l'hôpital, il faudra demander aux patients s'il existe un approvisionnement en opioïdes à domicile et en tenir compte lors de la délivrance d'une ordonnance d'opioïdes à la sortie de l'hôpital. Il est recommandé de prescrire la quantité minimale d'opioïdes prévue pour être nécessaire en fonction de l'évolution et de la durée prévues de la douleur si celle-ci est suffisamment sévère pour nécessiter la prescription d'un médicament antalgique opioïde après la sortie de l'hôpital.

Une action d'éducation thérapeutique est à mener avec les patients et les familles ou leurs soignants afin que ceux-ci reçoivent des informations sur la manière de minimiser les risques du traitement par médicament antalgique opioïde pour eux-mêmes, leurs familles et leurs proches. Cela inclut, mais n'est pas limité à :

1. comment prendre correctement les médicaments antalgiques opioïdes (les médicaments prescrits, les doses, le calendrier) ;
2. prendre la quantité minimale nécessaire pour atteindre des niveaux de douleur tolérables et significatifs d'amélioration fonctionnelle, en réduisant la dose et/ou la fréquence à mesure que la douleur et la fonction s'améliorent ;
3. la manière de stocker leur approvisionnement et d'éliminer toute réserve inutilisée ;
4. éviter les agents qui peuvent potentialiser l'effet sédatif des opioïdes, y compris les somnifères et l'alcool ;
5. éviter de conduire ou de faire fonctionner des machines lourdes lorsqu'ils prennent des opioïdes ;
6. demander de l'aide s'ils commencent à ressentir des effets négatifs potentiels, avec des informations sur les signes d'alerte précoce.

Concernant la douleur post-opératoire, l'*American College of Occupational and Environmental Medicine* (24) formule des recommandations similaires à celles concernant la douleur aiguë, en limitant l'utilisation des opioïdes comme thérapie d'appoint à des traitements plus efficaces, et en réalisant

un repérage précoce des patients qui ont besoin de continuer à prendre des opioïdes au-delà de la deuxième semaine post-opératoire.

Les recommandations des différentes sociétés savantes nord-américaines (50, 51), italiennes (52) ou françaises (53) préconisent l'utilisation d'une analgésie multimodale, associée à une épargne des médicaments antalgiques opioïdes en favorisant les médicaments antalgiques non opioïdes et les techniques d'anesthésie loco-régionale ou les mesures non médicamenteuses.

L'efficacité des protocoles d'analgésie multimodale est supportée par la revue de Nassif et Miller (54). Les différents antalgiques opioïdes ont une efficacité similaire quand on synthétise les résultats des différentes revues systématiques et méta-analyses sur le sujet (55-57). Le risque d'effets indésirables associés à une prise unique orale de médicament antalgique en post-opératoire est majoré si ce médicament est un opioïde (58).

Tableau 4. Gestion de la douleur aiguë non cancéreuse chez le patient hospitalisé

Société savante/Auteur Année Référence	Indications	Bénéfices	Risques	Précautions
Recommandations et revues de recommandations				
***Society of Hospital Medicine*, 2018 (48)**	Douleur aiguë chez le patient hospitalisé	- Limiter l'utilisation des opioïdes aux patients souffrant 1) de douleurs graves ou 2) de douleurs modérées qui n'ont pas répondu au traitement par des non-opioïdes - Utiliser la dose d'opioïde efficace la plus faible possible pendant la durée la plus courte possible - Utiliser des formulations d'opioïdes à libération immédiate et éviter de commencer à utiliser des formulations à longue durée d'action ou à libération prolongée (y compris le fentanyl transdermique) pour le traitement de la douleur aiguë - Utiliser la voie d'administration orale dans la mesure du possible - Associer les opioïdes aux analgésiques non opioïdes, et à des stratégies non pharmacologiques de gestion de la douleur (c'est-à-dire une analgésie multimodale) - Utiliser un tableau d'équivalence des opioïdes ou une calculatrice pour comprendre la puissance relative des différents opioïdes 1) lorsque vous commencez un traitement aux opioïdes, 2) lorsque vous passez d'une voie		- Prudence accrue lors de l'administration d'opioïdes à des patients présentant des facteurs de risque d'effets indésirables liés aux opioïdes - Informer les patients et leur famille ou les soignants des risques et des effets secondaires potentiels du traitement aux opioïdes, ainsi que des thérapies pharmacologiques et non pharmacologiques alternatives pour gérer la douleur - Prescrire un traitement laxatif pour prévenir la constipation induite par les opioïdes - Limiter autant que possible la co-administration d'opioïdes avec d'autres médicaments dépresseurs du système nerveux central - Travailler avec les patients et les familles ou les soignants pour établir des objectifs et des attentes réalistes en ce qui concerne le traitement aux opioïdes et l'évolution prévue du rétablissement - Surveiller la réponse au traitement aux opioïdes, y compris l'évaluation de

		d'administration à une autre, et 3) lors du passage d'un opioïde à un autre		l'amélioration fonctionnelle et du développement des effets indésirables
***American Pain Society/American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine/American Society of Anesthesiologists*, 2016 (50)**	Douleur aiguë post-opératoire	- Proposer une analgésie multimodale, ou l'utilisation de divers médicaments et techniques analgésiques combinés à des interventions non pharmacologiques, pour le traitement de la douleur postopératoire (recommandation forte, preuves de haute qualité) : techniques analgésiques régionales (périphériques et neuraxiales), basées sur l'anesthésie locale, en combinaison avec des opioïdes systémiques et d'autres analgésiques, dans le cadre d'une approche multimodale de la douleur périopératoire ; paracétamol et/ou AINS dans le cadre d'une analgésie multimodale pour la gestion de la douleur post-opératoire chez les patients sans contre-indications - Les opioïdes systémiques ne doivent pas être nécessaires chez tous les patients - Administration orale plutôt qu'intraveineuse d'opioïdes pour l'analgésie post-opératoire chez les patients qui peuvent utiliser la voie orale (recommandation forte, preuves de qualité modérée) - Ne pas administrer systématiquement une perfusion basale d'opioïdes par PCA intraveineuse à des adultes n'ayant jamais pris d'opioïdes (recommandation forte, efficacité de qualité moyenne)	- Ajuster le plan de gestion de la douleur en fonction de l'adéquation du soulagement de la douleur et de la présence d'évènements indésirables (recommandation forte, preuves de faible qualité) - Assurer une surveillance appropriée de la sédation, du stade respiratoire et des autres effets indésirables chez les patients qui reçoivent des opioïdes systémiques pour l'analgésie post-opératoire (recommandation forte, preuves de faible qualité)	- Fournir au patient (et/ou au soignant responsable) une éducation sur mesure, centrée sur le patient et sa famille, comprenant des informations sur les options de traitement pour la gestion de la douleur post-opératoire, et qu'ils documentent le plan et les objectifs de la gestion de la douleur post-opératoire (recommandation forte, évidence de faible qualité) - Réaliser une évaluation pré-opératoire comprenant l'évaluation des comorbidités somatiques et psychiatriques, des médicaments concomitants, des antécédents de douleur chronique, de toxicomanie, des antécédents de traitement post-opératoire et des réponses afin d'orienter le plan de gestion de la douleur périopératoire (recommandation forte, preuves de faible qualité) - Utiliser un outil d'évaluation de la douleur validé pour suivre les réponses aux traitements post-opératoires de la douleur et ajuster les plans de traitement en conséquence (recommandation forte, preuves de faible qualité) - Informer tous les patients et les soignants sur le plan de traitement de la douleur, y compris sur la diminution progressive des analgésiques après la sortie de l'hôpital (recommandation forte, évidence de faible qualité)
***American Society of Anesthesiologists,* 2012 (51)**	Douleur aiguë post-opératoire	- Utiliser des options thérapeutiques telles que les opioïdes centraux régionaux		- Pour les personnes âgées, des outils d'évaluation de la douleur adaptés aux

		(c'est-à-dire neuraxiaux), la PCA opioïde systémique et des techniques régionales après une réflexion approfondie sur les risques et les avantages pour chaque patient. Ces modalités doivent être utilisées de préférence aux opioïdes intramusculaires prescrits « selon les besoins » - Utiliser une analgésie multimodale. Les blocs régionaux centraux avec des anesthésiques locaux doivent être envisagés. Sauf contre-indication, utiliser des coxib, AINS, ou paracétamol en association avec la morphine IV. Les schémas posologiques doivent être administrés pour optimiser l'efficacité tout en minimisant le risque d'évènements indésirables. Les choix du médicament, de la dose, de la voie d'administration et de la durée du traitement doivent être individualisés		capacités cognitives du patient doivent être utilisés Une titration vigilante de la dose est nécessaire pour éviter les effets indésirables tels que la somnolence
***Italian Society of Anesthesia, Analgesia, Resuscitation and Intensive Care,* 2010 (52)**	Douleur aiguë post-opératoire	- Plan de gestion de la douleur qui comprend l'évaluation pré-opératoire adéquate, la mesure de la douleur, l'organisation des ressources existantes, et l'identification et la formation du personnel concerné pour assurer une analgésie multimodale, une mobilisation précoce, nutrition entérale précoce et physiokinésithérapie active (niveau A) - L'association paracétamol plus morphine est capable de réduire de 20 (33 %) la dose quotidienne d'opiacés nécessaire (niveau A) ; l'association paracétamol et tramadol a démontré une plus grande efficacité que paracétamol-codéine (niveau B)	- L'utilisation d'opiacés peut avoir des effets indésirables dose-dépendants ; les vomissements peuvent être réduits avec l'administration de dropéridol, la dexaméthasone, l'ondansétron ou le propofol et en évitant le protoxyde (niveau C) - Parce que le tramadol induit des dépressions respiratoires plus que la morphine (niveau B), son association avec la morphine n'est pas recommandée en raison d'un effet synergique (niveau C)	- Informer de façon adéquate le patient sur les risques et les avantages des médicaments et des procédures utilisés pour obtenir une efficacité maximale de la part des traitements (niveau D) - Patients âgés : réduction de 1/3 à 2/3 de la dose minimale effective d'opiacés ; PCA est aussi sûre chez les patients sans déficit cognitif

- Les AINS sont indiqués pour le traitement de la douleur modérée ; ils sont capables de réduire la dose d'opiacés lorsqu'ils sont utilisés en association et pour contrôler la douleur modérée à forte (niveau A)

- La morphine est la référence en matière d'analgésiques, en raison du fait qu'il s'agit d'un pur agoniste des récepteurs opiacés, la morphine n'a pas de plafond en termes d'efficacité analgésique, mais son utilisation est limitée par les évènements indésirables typiques induits par les opiacés

- L'analgésie multimodale implique l'utilisation de différentes classes d'analgésiques (AINS, COX-2) ou paracétamol en association avec morphine IV PCA et induit une « économie d'opiacés effet », avec une réduction de 40 % de la quantité de morphine nécessaire si elle est associée avec des AINS et une réduction < 20 % si elle est combinée avec du paracétamol pendant les premières 24 heures suivant l'opération

- L'oxycodone est utilisée dans les POP en tant qu'étape de réduction de l'analgésie après une PCA (niveau D) ou en pré-anesthésie lorsque des opiacés à courte demi-vie sont utilisés pour une chirurgie mineure

- L'analgésie contrôlée par le patient par voie intraveineuse (PCA) avec des opiacés assure une meilleure analgésie (moyenne 5 mm sur une échelle de douleur SVA de 0 à 100 mm) et une plus grande satisfaction des patients par rapport aux traitements aux opiacés parentéraux (niveau A)

		Le jour de la chirurgie : En ce qui concerne la voie administrative (niveau D) : - voie intraveineuse : pour la première dose de paracétamol/les AINS et la titration éventuelle de la morphine uniquement - voie orale : à utiliser pendant la phase pré-opératoire et le plus tôt possible après l'opération - voie intramusculaire : contre-indiquée En ce qui concerne l'intensité de la douleur attendue : - douleur légère : infiltration d'anesthésique local + médicaments non opioïdes (paracétamol, AINS, inhibiteurs COX-2) (étape I) - douleur modérée : étape I + dose intermittente d'opiacés (voie d'administration : voir ci-dessus), si possible à libération lente (étape II) - douleur modérée à forte : étape II + anesthésiques locaux par voie périneurale avec ou sans une perfusion IV continue		
Société française d'anesthésie et de réanimation, 2016 (53)	Douleur aiguë post-opératoire	- Associer un AINS non sélectif (AINSNS) ou un inhibiteur sélectif des cyclo-oxygénases de type 2 (ISCOX-2) à la morphine en l'absence de contre-indication à l'usage de l'AINS (G1+, accord fort) - Prescrire un opiacé fort (morphine ou oxycodone), préférentiellement par voie orale, en cas de douleurs post-opératoires sévères ou insuffisamment calmées par les antalgiques des paliers inférieurs, et ceci quel que soit l'âge (G1+, accord fort).		- Identifier les patients les plus vulnérables à la douleur (à risque de développer une douleur post-opératoire sévère et/ou une douleur chronique post-chirurgicale [DCPC]), en recherchant la présence d'une douleur pré-opératoire y compris en dehors du site opératoire, la consommation d'opiacés au long cours, des facteurs chirurgicaux et des troubles psychiques tels que des troubles anxieux ou dépressifs (avis d'experts, accord fort)

		La morphine reste l'opiacé fort de référence en post-opératoire. La voie orale doit être privilégiée dès que possible - Administrer la dexaméthasone IV à la dose de 8 mg pour diminuer la douleur post-opératoire (G2+, accord fort) - L'utilisation systématique des gabapentinoïdes en périopératoire n'est pas recommandée pour la prise en charge de la DPO (G1-, accord faible)		- Identifier les facteurs de risque post-opératoires de chronicisation de la douleur post-opératoire (DPO) en recherchant une intensité élevée de la DPO à l'aide d'une échelle numérique (EN), une prolongation inhabituelle de la DPO, une douleur neuropathique précoce (au moyen d'une échelle DN4 – annexe 2), des signes de troubles anxieux et/ou dépressifs (avis d'experts, accord fort)
Revues systématiques et méta-analyses				
Raff *et al.*, 2019 (55)	Douleur aiguë post-opératoire	Efficacité similaire de l'oxycodone IV et de la morphine IV (2 ECR) Efficacité moindre du fentanyl comparé à l'oxycodone (5 ECR sur 6)	Profil de tolérance similaire pour l'oxycodone et la morphine Tendance à moins d'EI avec le fentanyl qu'avec l'oxycodone Aucun essai n'avait pour objectif de mettre en évidence une différence d'incidence des EI	
Nassif et Miller, 2019 (54)	Douleur aiguë post-opératoire	Efficacité d'une analgésie multimodale associant AINS, inhibiteurs sélectifs de COX-2 et morphine sur diminution des doses de morphine consommées à 24 h comparés aux contrôles Protocoles d'analgésie multimodale épargnant les opioïdes associés à satisfaction des patients Protocoles d'analgésie multimodale sans opioïdes se développent et sont à des étapes précoces d'implémentation dans les soins		

Tan et Conroy, 2018 (56)	Douleur aiguë post-opératoire	Efficacité de l'oxycodone IV dans 4 ECR, effet équipotent dans les 4 autres essais	Incidence plus importante d'EI associés au traitement par oxycodone IV (nausées, vomissements, dépression respiratoire et sédation)	
Katz *et al.*, 2017 (57)	Douleur aiguë post-opératoire	Pas de différence en termes d'efficacité sur les scores de douleur entre sufentanil sublingual en tablettes (STSS) comparé à PCA de morphine (SMD -0,27 [-2,78 ; 2,09]) Différence significative sur le score d'évaluation globale du patient en faveur du STSS à 24 h (RR 1,22 [IC95% : 1,09, 1,37]), également à 48 h (1,16 [1,03 ; 1,31]) et à 72 h (1,16 [1,03 ; 1,31])	Aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée sur la sécurité	
Moore *et al.*, 2015 (58)	Douleur aiguë post-opératoire		Risque d'effets indésirables associés à une dose unique d'analgésiques oraux : dihydrocodéine RR 3,4 [1,2 à 9,8] paracétamol + codéine RR 1,6 [1,3 à 1,6] paracétamol + oxycodone 1,6 [1,2 à 2,1]	

La figure 1 présente l'algorithme de prise en charge d'un patient sans consommation d'opioïdes en cours, ayant une douleur aiguë, chez qui un traitement par antalgique opioïde est envisagé.

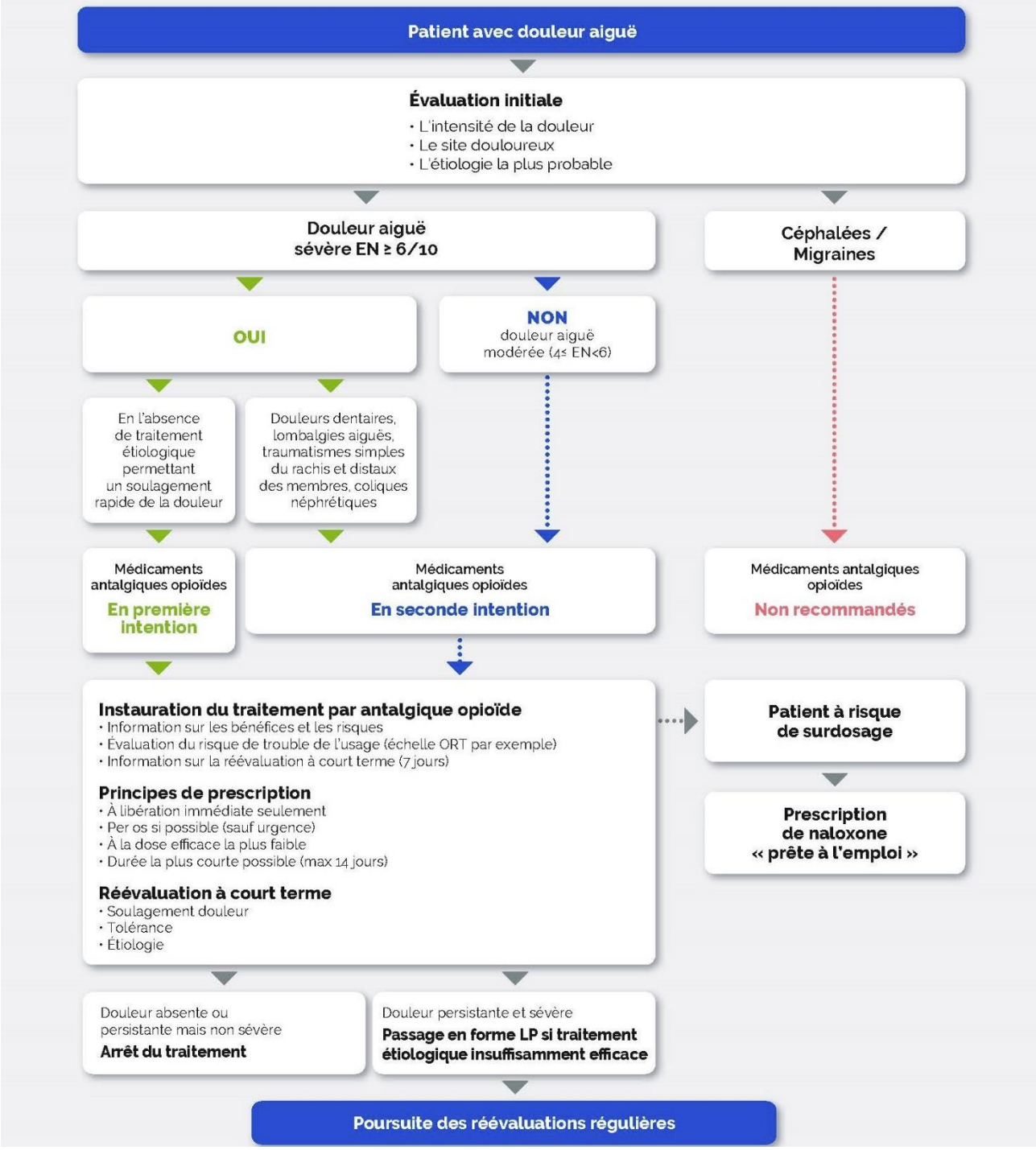

Figure 1. Prise en charge d'une douleur aiguë par traitement antalgique opioïde

2.2. Chez les patients consommant des médicaments opioïdes, médicaments de substitution aux opioïdes ou substances opioïdes illicites

2.2.1. Données de la littérature

Pour la prise en charge de la douleur aiguë chez les patients utilisant déjà des opioïdes, peu de littérature est disponible. Les patients tolérants aux opioïdes peuvent être dans trois situations cliniques : 1) traitement par médicament opioïde prescrit (à court ou à longue durée d'action) ; 2) patient sous médicament de substitution aux opiacés (méthadone et buprénorphine) ; et 3) patient faisant usage de médicaments opioïdes (prescrits sur ordonnance ou achetés au marché noir) hors d'un cadre médical.

Ces patients ont des niveaux de douleur plus importants du fait de phénomènes pharmacologiques : tolérance croisée entre les différents opioïdes, blocage de l'effet des opioïdes standards par les agonistes partiels à haute affinité et les antagonistes des récepteurs mu ; mais également d'une sensibilité accrue à la douleur. Il en résulte des niveaux douloureux plus élevés qu'attendu en post-opératoire et une plus lente amélioration des douleurs aiguës post-opératoires.

Les recommandations des sociétés savantes (35, 50, 52) sont unanimes sur l'enjeu éthique de traiter ces patients dans le respect et la dignité. Ces patients sont à risque de recevoir une analgésie périopératoire inadaptée. Cela résulte de la stigmatisation sociale concernant l'usage d'opioïdes, des inquiétudes concernant les comportements d'abus de médicaments ou de rechute des personnes étant soignées, et de l'incompréhension partielle des propriétés pharmacocinétiques des agonistes opioïdes et des MSO.

De même, les différentes sociétés savantes relèvent le besoin d'optimiser les protocoles de gestion de la douleur pour ces patients, tout en se coordonnant avec le service d'algologie ou d'addictologie ou de psychiatrie en fonction des ressources locales si le patient est hospitalisé, ou avec le prescripteur du traitement si le patient est en ambulatoire afin de déterminer si le patient reçoit des prescriptions d'un seul prescripteur (pour les prescriptions de MSO ou d'opioïdes). Elles insistent sur la nécessité de ne pas interrompre brutalement le traitement opioïde avant la chirurgie (53).

Pour les patients traités de façon continue par médicament antalgique opioïde lors de la consultation, il est recommandé selon l'*Orthopaedic Trauma Association* (35) :

- de donner des instructions pour poursuivre le traitement de fond le matin de la chirurgie et jusqu'à la période post-opératoire :
  - si des patchs transdermiques de fentanyl sont utilisés en pré-opératoire, il faut passer à de la morphine IV à dose équivalente ;
- de titrer l'agoniste des récepteurs mu à courte durée d'action pour un contrôle efficace de la douleur ;
- lorsque les médicaments par voie orale ne peuvent pas être utilisés, la dose équivalente de morphine sur 24 h doit être calculée pour convertir en dose IV jusqu'à ce que les médicaments *per os* puissent de nouveau être pris.

Dans le cas d'un patient sous méthadone (ou sulfate de morphine ou autre agoniste opioïde), il est recommandé :

- de continuer la dose habituelle de méthadone pendant toute la période périopératoire incluant le matin de l'opération ;

- si la prise de médicaments par voie orale n'est pas possible, il faut alors convertir la dose sur 24 heures à de la méthadone IV selon la table de conversion et administrer en 2 à 4 doses fractionnées ;
- de compléter avec un agoniste à courte durée d'action pour les douleurs périopératoires additionnelles ;
- surveillance respiratoire étroite ;
- d'éduquer le patient au sevrage rapide des opioïdes.

Dans le cas d'un patient sous buprénorphine, selon les situations cliniques suivantes, il est recommandé :

- Chirurgie élective
  - Douleur légère à modérée
    - Envisager d'augmenter les doses de buprénorphine (lorsque de faibles doses sont prescrites au départ)
    - Continuer la buprénorphine et ajouter un agoniste mu à courte durée d'action
  - Douleur modérée à forte
    - Arrêter la buprénorphine 72 heures avant l'opération et passer à un agoniste de courte durée d'action. Des doses plus élevées qu'attendu sont à anticiper pour l'analgésie pendant 3 à 4 jours pendant que la buprénorphine s'élimine du corps. Réévaluer l'analgésie quotidiennement et s'attendre à une diminution de l'agoniste complet entre 3 et 4 jours. Gérer la douleur aiguë par une réduction progressive
    - Le patient doit être exempt d'opioïdes pendant 24 heures avant de débuter de nouveau la buprénorphine pour éviter le syndrome de sevrage
- En cas de présentation traumatique aiguë
  - Conversion à la méthadone selon les tables de conversion et titrer la dose selon l'effet
  - Lorsque la présentation clinique ne permet pas la conversion et la titration, il est recommandé d'effectuer une titration aiguë agressive par un agoniste pur opioïde
    - Des doses élevées sont nécessaires pour déplacer la buprénorphine à haute affinité des récepteurs mu
    - Nécessite une surveillance cardiopulmonaire continue

Pour les patients consommant des opioïdes illicites, pour lesquels la gestion de la douleur périopératoire peut être compliquée, il est recommandé de se coordonner avec le service d'algologie ou d'addictologie ou de psychiatrie.

Synthèse des revues identifiées

Chez ces patients, en cas de douleur dentaire (59), il est important d'envisager un traitement additionnel par opioïdes pour une douleur aiguë anticipée avec le médecin prescripteur du TSO. L'addition d'un AINS au TSO peut être également une option raisonnable.

Deux revues (60, 61) décrivent la prise en charge de la douleur aiguë et les principales règles qui doivent s'appliquer aux antalgiques opioïdes dans ce cadre.

En cas de douleur aiguë légère (EVA ≤ 3), deux stratégies sont proposées :

- paracétamol (3-4 g/jour) ou AINS (kétoprofène 50 mg, x 3/jour) ;
- Meopa (N_2O/O_2, 50/50) ou lidocaïne crème/patch en prévention de la douleur liée aux soins.

En cas de douleur aiguë modérée (EVA = 4-6), trois stratégies sont proposées :

- néfopam (60 à 120 mg/j) à administrer *per os* +/- paracétamol ou AINS ;
- fractionner la dose de méthadone/buprénorphine (4 prises/j) +/- augmenter la dose totale ;
- fractionner la dose de méthadone/buprénorphine en associant à chaque prise paracétamol (/6 h) ou AINS (/12 h) ou néfopam (/6 h).

En cas de douleur aiguë sévère (EVA ≥ 7), trois stratégies sont proposées :

- en cas de traitement par méthadone, augmenter progressivement et fractionner (/6 h) la dose de méthadone ;
- en cas de traitement par méthadone, augmenter progressivement et fractionner (/6 h) la dose de méthadone + associer des interdoses de morphine (10 mg) à libération immédiate sur une courte durée ;
- en cas de traitement par buprénorphine, arrêter la buprénorphine et initier de la morphine à libération immédiate (/4 h) pour titration, à convertir rapidement en forme à libération prolongée (/12 h).

Certaines règles complémentaires sont données :

- éviter les opioïdes faibles (plus faible affinité pour le récepteur opiacé mu donc moins efficace en cas de MSO) ;
- ne pas prescrire d'agonistes partiels (buprénorphine), ni d'agonistes/antagonistes (nalbuphine) pouvant provoquer un syndrome de sevrage physique ;
- ne pas prescrire de forme injectable.

Tableau 5. Gestion de la douleur aiguë chez les patients consommant des opioïdes (TSO, médicaments antalgiques opioïdes, usage d'opioïdes illicites)

Société savante/Auteur Année Référence	Indications	Bénéfices	Risques	Précautions
Recommandations				
***Orthopaedic Trauma Association*, 2019 (35)**	Gestion des douleurs musculo-squelettiques aiguës	Cf. texte		
***American Pain Society*/*American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine*/*American Society of Anesthesiologists*, 2016 (50)**		- Envisager des interventions non pharmacologiques (TENS, TCC) - Envisager des médicaments systémiques non opiacés (gabapentine ou prégabaline, kétamine) - Envisager une anesthésie locale (techniques analgésiques périphériques, régionales et neuraxiales locales) - Envisager une PCA avec perfusion basale d'opioïdes pour les douleurs difficiles à gérer avec une surveillance appropriée	- Reconnaître que les besoins post-opératoires en opioïdes seront généralement plus importants et que la douleur pourrait être plus difficile à contrôler	- Effectuer une évaluation pré-opératoire pour déterminer l'utilisation et les doses d'opioïdes pré-opératoires - Dispenser une formation sur l'utilisation des opioïdes avant l'intervention chirurgicale - Envisager une consultation spécialisée sur la douleur (et dans certains cas une consultation comportementale et/ou d'addiction) pour des douleurs difficiles à gérer et complexes - Dispenser une éducation et des instructions sur la réduction progressive des opioïdes pour atteindre la dose cible après la décharge
***Italian Society of Anesthesia, Analgesia, Resuscitation and Intensive Care*, 2010 (52)**		- Pas de réduction de la dose quotidienne type d'opiacés - Une gestion « proactive » des POP qui implique une approche multimodale :		- Identifier les patients utilisateurs chroniques d'opioïdes pendant la phase pré-opératoire

		prémédication avec des opiacés, avec titration de la dose ; utilisation continue périopératoire, si possible, des procédures d'anesthésie loco-régionale ; dose quotidienne complète d'AINS et/ou de paracétamol ; dose quotidienne complète d'opiacés (> 2-3 fois la dose habituelle utilisée dans les douleurs post-opératoires), éventuellement titrée en peropératoire par perfusion contrôlée de la cible (TCI) et en post-opératoire par PCA. - La programmation de l'utilisation périopératoire d'adjuvants tels que, en tant qu'agonistes, alpha-2 ou kétamine à faible dose, ainsi que si possible la rotation des opiacés (méthadone ou buprénorphine) dans la période périopératoire		
Société française d'anesthésie et de réanimation, 2016 (53)	Douleur aiguë post-opératoire	En peropératoire, l'administration de faible dose de kétamine chez un patient sous anesthésie générale est recommandée dans les deux situations suivantes : (a) chirurgie à risque de douleur aiguë intense ou pourvoyeuse de DCPC ; (b) patients vulnérables à la douleur, en particulier patients sous opioïdes au long cours ou présentant une toxicomanie aux opiacés (G1+, accord fort)		
Revues de la littérature				
Hersh *et al.*, 2011 (59)	Douleurs dentaires	- Traitement additionnel par opioïdes pour une douleur aiguë anticipée avec le médecin prescripteur du TSO - Addition d'un AINS au TSO peut être également une option raisonnable		

Mialou *et al.*, 2010 (60)	Douleur aiguë	1/ Ajouter des médicaments antalgiques non opioïdes 2/ Fractionner et augmenter le MSO 3/ Titrer en morphiniques	Éviter les antalgiques opioïdes « faibles » Éviter les formes injectables	
Victorri-Vigneau *et al.*, 2012 (61)	Douleur aiguë	Morphine par voie orale Voie parentérale réservée à douleur post-opératoire quand intensité de douleur nécessite d'y recourir Patients sous méthadone : analgésie multimodale avec antalgiques morphiniques et non morphiniques Patients sous buprénorphine : - fractionner et augmenter les doses si EVA entre 4 et 6 - arrêter buprénorphine et passer à morphine par titration si EVA > 7 (attention à attendre premiers signes de sevrage pour administrer morphine)	Risques de syndrome de sevrage avec nabulphine et naltrexone	Évaluer douleur par outils validés Déterminer étiologie de la douleur Maintien du traitement de substitution

La figure 2 présente l'algorithme de prise en charge d'une douleur aiguë chez un patient traité par médicament de substitution aux opioïdes.

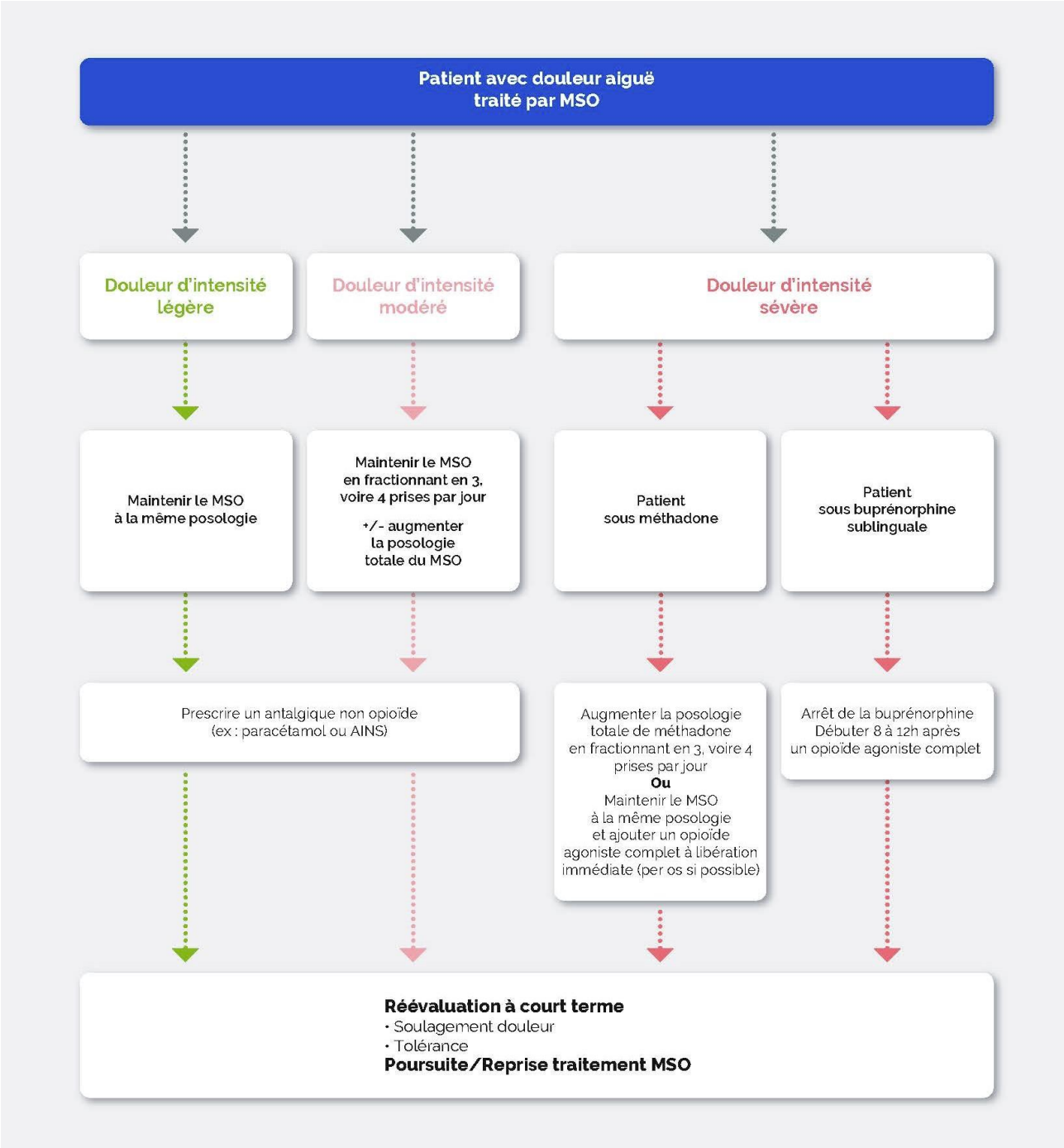

Figure 2. Prise en charge d'une douleur aiguë par traitement antalgique opioïde chez les patients traités par médicament de substitution aux opioïdes

2.3. Changement de traitement opioïde

Position du groupe de travail

En l'absence de tableau d'équivalence des opioïdes faisant référence dans la douleur aiguë, l'avis du groupe de travail est de déterminer la posologie adaptée lors du passage d'une voie d'administration à une autre ou lors du passage d'un opioïde à un autre, en fonction de l'AMM de chaque médicament. Lors du passage d'un opioïde à un autre, il faut généralement réduire la dose du nouvel opioïde d'au moins 25 à 50 % de la dose équianalgésique calculée pour tenir compte de la variabilité interindividuelle de la réponse aux opioïdes, ainsi que d'une éventuelle tolérance croisée incomplète.

3. Bon usage des antalgiques opioïdes en douleur chronique non cancéreuse

Pour rappel, la place des opioïdes forts a fait l'objet d'une réévaluation en 2014 par la Commission de la transparence dans la prise en charge des douleurs chroniques non neuropathiques et non cancéreuses (cf. série d'avis de la Commission de la transparence du 19 mars 2014, par exemple celui de la Morphine Chlorhydrate Aguettant® (9)).

3.1. Bénéfices d'un traitement antalgique opioïde

3.1.1. Effets sur la douleur

Les bénéfices des opioïdes sur le soulagement de la douleur sont modestes. L'*European Pain Federation* estime qu'un traitement par antalgique opioïde dans les douleurs non cancéreuses ne sera bénéfique qu'à environ 25 % des patients (62). Les différentes revues systématiques et méta-analyses ont retrouvé des tailles d'effet de l'ordre de -0,6 (63) ou -0,56 chez les sujets de plus de 60 ans (64). La réduction quantitative observée sur une échelle d'intensité douloureuse allant de 0 à 100 mm est entre 23 et 28/100 mm chez les patients ayant une douleur chronique et recevant un antalgique opioïde (65), entre 10 à 30/100 mm dans la méta-analyse de Moisset *et al.* (66) ou encore entre 10 et 12/100 mm dans la revue systématique de Manchikanti *et al.* (67). Enfin, l'*European Pain Federation* rappelle, en 2016, qu'un traitement antalgique opioïde sera bénéfique chez environ 25 % des patients ayant une douleur chronique non cancéreuse liée à de l'arthrose, à une lombalgie chronique ou à une douleur neuropathique diabétique ou post-zostérienne (62). Ces résultats restent débattus avec d'autres méta-analyses ayant des conclusions contradictoires. Par exemple, il n'a pas été retrouvé de différence entre une antalgie avec des molécules non opioïdes et des opioïdes sur le critère soulagement de la douleur (68). La majorité de la littérature a été synthétisée dans une grande revue systématique et méta-analyse par Busse *et al.* (69). En effet, si les auteurs trouvent un effet des opioïdes comparés au placebo dans le soulagement des douleurs chroniques non cancéreuses, cet effet ne semble pas atteindre une signification clinique pertinente que cela soit sur un traitement à court terme (< 3 mois) (différence moyenne pondérée, -0,79 cm [IC à 95 %, -0,90 à -0,68 cm] sur une EVA de 10 cm pour la douleur) ou sur un traitement à moyen/long terme (> 3 mois) (différence moyenne pondérée, -0,69 cm [IC à 95 %, -0,82 à -0,56 cm] sur une EVA de 10 cm pour la douleur). Il n'a pas été retrouvé, en revanche, de supériorité des antalgiques opioïdes dans le soulagement de la douleur, lorsque comparés aux AINS (69, 70), aux antidépresseurs tricycliques (69, 70). La méta-analyse portant sur les études au design d'EERW (avec phase de *run-in*) retrouve une supériorité des antalgiques opioïdes comparés au placebo, mais cette différence ne semble pas cliniquement pertinente (71).

Les revues systématiques, méta-analyses et recommandations retiennent une efficacité potentielle des antalgiques opioïdes dans les douleurs chroniques de type lombalgie, arthrose et douleurs neuropathiques (65). Les antalgiques opioïdes n'ont pas démontré d'efficacité ou n'ont pas été évalués dans les indications suivantes : la prise en charge des céphalées (65, 66), dans les douleurs pelviennes ou prostatite chronique chez l'homme (72), dans la fibromyalgie (66, 73-75), l'endométriose et les douleurs pelviennes chroniques de la femme (76, 77). Il n'a pas été retrouvé de différence

d'effet des antalgiques opioïdes comparés aux AINS (25, 67, 78, 79), sauf pour le tramadol avec des preuves de qualité très faible (80).

Selon l'origine des douleurs chroniques, il a été retrouvé, pour la lombalgie chronique, des conclusions contradictoires. Certaines revues systématiques et méta-analyses ne retrouvent pas de preuves d'efficacité (81), d'autres retrouvent des preuves de faible qualité d'une supériorité des opioïdes par rapport au placebo (78-80, 82-85), parfois les preuves sont considérées modérées (25, 26, 67). La taille de l'effet est calculée comme petite (86).

Pour les douleurs chroniques d'arthrose, les revues et méta-analyses ont retrouvé un bénéfice clinique sur l'intensité de la douleur (83). Cet effet est quantifié comme étant modeste (81) à faible (67), avec une taille d'effet calculée comme étant petite (87). Les plus récentes recommandations internationales de prise en charge de l'arthrose se sont positionnées contre l'utilisation d'opioïdes dans la prise en charge de la douleur arthrosique (88).

Dans le cadre de la fibromyalgie, le tramadol doit être considéré distinctement des autres opioïdes. En effet, des études ont retrouvé un bénéfice de l'ordre de 30 % de diminution de l'intensité douloureuse (75, 89, 90).

Pour les douleurs neuropathiques, un effet bénéfique sur la douleur a été retrouvé dans plusieurs revues systématiques et méta-analyses (67, 82, 84, 91-93), la taille de l'effet calculée est modérée (94). Les preuves sont de qualité faible pour le tramadol (95) et une revue *Cochrane* a conclu à l'insuffisance de preuve pour soutenir ou réfuter l'efficacité de la morphine dans le soulagement de la douleur neuropathique (96).

3.1.2. Effets sur la fonction

Selon les différentes revues et méta-analyses recensées, le bénéfice des antalgiques opioïdes sur la fonction est qualifié de faible (69) à nul : les antalgiques non opioïdes seraient supérieurs aux antalgiques opioïdes sur l'amélioration fonctionnelle (68, 69). La méta-analyse de Reinecke *et al.* ne retrouve qu'une tendance à l'amélioration fonctionnelle pour les opioïdes dits « faibles » et ne retrouve pas d'effet pour les opioïdes dits « forts » (97). La taille de l'effet, lorsqu'un effet positif a été retrouvé, est faible (63), voire non cliniquement pertinente (69). Cela est confirmé pour les sujets de plus de 60 ans présentant des douleurs chroniques non cancéreuses (64).

Dans la lombalgie, il est retrouvé des preuves de qualité faible (78, 79, 85) à modérée (26, 80), lorsque les antalgiques opioïdes sont comparés au placebo. La taille de l'effet calculée est petite (86). Il n'est pas retrouvé de différence lorsque comparés aux AINS (25, 78), sauf pour le tramadol avec des preuves de très faible qualité (80). Certaines revues ne retrouvent pas d'efficacité sur la fonction chez les patients souffrant de lombalgie chronique (67, 81).

Dans l'arthrose, il semble exister une supériorité des antalgiques opioïdes comparés au placebo dans l'amélioration de la fonction (87) ou encore du tramadol (67), mais avec un effet faible (81). Lorsque calculée, la taille de l'effet est petite (87).

Dans les douleurs neuropathiques, il semble exister une supériorité des antalgiques opioïdes comparés au placebo dans l'amélioration de la fonction (94). La taille de l'effet calculée est petite (94).

3.1.3. Comparaison des médicaments antalgiques opioïdes

Les différentes revues systématiques et méta-analyses n'ont pas permis de mettre en évidence de différence d'efficacité entre les différentes molécules opioïdes (26, 65, 92, 98). En particulier, lorsque cela a été analysé sous l'approche « opioïdes faibles » et « opioïdes forts », pas de supériorité des

opioïdes forts comparés aux opioïdes faibles (65). Cela est retrouvé tant sur le critère soulagement de la douleur que sur le critère amélioration de la fonction (99). Le tapentadol a fait l'objet de récentes méta-analyses comparant son efficacité à d'autres molécules, les résultats sont discordants, la molécule étant tantôt supérieure à d'autres opioïdes comme l'oxycodone (100-102), tantôt non inférieure (103), tantôt inférieure dans une analyse comparative au tramadol (104).

De même, il n'a pas été retrouvé de différence d'efficacité entre les opioïdes à libération prolongée et ceux formulés en libération immédiate (26, 105).

Le tramadol a été parfois analysé séparément des autres antalgiques opioïdes, et dans certaines analyses, son efficacité ressort parfois, alors que celle des autres antalgiques opioïdes ne ressort pas systématiquement. Par exemple, dans l'arthrose chez les patients recevant un traitement au long cours (> 12 semaines) (106) ou dans la lombalgie chronique (79, 80). Par ailleurs, une méta-analyse *Cochrane* retrouvait des preuves de faible qualité de l'efficacité du tramadol dans le soulagement des douleurs neuropathiques, avec un soulagement de 50 % de l'intensité des douleurs chez plus de 50 % des patients recevant du tramadol comparé à 30 % des patients recevant un placebo (95). Cette particularité d'effet distingue le tramadol des autres antalgiques opioïdes dans la prise en charge des douleurs neuropathiques en le situant en 2e ligne de traitement (93) ; cela a été récemment confirmé par les toutes récentes recommandations françaises de prise en charge de la douleur neuropathique qui classe le tramadol en 2e ligne dans l'algorithme thérapeutique et les autres antalgiques opioïdes en 3e ligne (107). Enfin, le tramadol est le seul antalgique opioïde pour lequel un bénéfice a été retrouvé dans le soulagement des douleurs de fibromyalgie (75, 89, 90, 108).

3.1.4. Durée du traitement

La durée de traitement par antalgiques opioïdes dans les douleurs chroniques non cancéreuses n'est pas tranchée dans la littérature. Cette absence de conclusion ferme tient principalement à l'absence de preuve par absence d'étude avec une méthodologie robuste.

Le maintien d'un traitement au-delà de 3 mois ne semble pas permettre d'atteindre des résultats qui n'auraient pas été vus au cours des 3 premiers mois de traitement (65, 109). Le maintien d'un traitement au long cours doit donc se faire chez des patients soigneusement sélectionnés et chez qui les premiers mois de traitement ont permis de montrer un bénéfice significatif. La revue de Manchikanti *et al.* n'a pas retrouvé de preuves suffisantes pour conclure sur la pertinence d'un traitement antalgique d'un an ou plus dans les douleurs chroniques non cancéreuses (110) ; il en est de même dans la revue systématique de Chou *et al.* (111) ou dans les recommandations nord-américaines des *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) en 2016 (112). Dans la revue *Cochrane* évaluant les patients ayant reçu plus de 3 mois de traitement, il est retrouvé un effet important des antalgiques opioïdes au-delà de 6 mois de traitement (113). Ces conclusions sont à prendre avec précaution en raison d'un très fort risque de biais d'attrition dans les études évaluant les traitements au long cours.

Tableau 6. Résumé des informations clés des études concernant les bénéfices

Référence	Année	Société savante	INDICATION – type de texte	BÉNÉFICE
Kroenke *et al.*, 2009 (63)	2009	non	DCNC – revue narrative	Tramadol : intérêt dans DN, FM, arthrose Opioïdes : taille de l'effet *vs* placebo dans DCNC -0,6 (modérée) pour la douleur et -0,31 (faible) pour la fonction°
Noble *et al.*, 2010 (113)	2010	*Cochrane*	DCNC, ttt opioïde à long terme (> 6 mois) – Revue syst. et méta-analyses	Patients restant dans les études > 6 mois, le SMD groupé est de 1,55 (IC à 95 % : 0,85 à 2,25) (P < 0,001). L'interprétation pour tenter de déterminer si la taille de l'effet est effectivement suffisamment grande pour être cliniquement significative n'est pas possible, car trois échelles de douleur différentes ont été utilisées. Cependant, cette DMS serait considérée comme représentant un effet de traitement moyen à élevé entre des groupes indépendants. Pb biais d'attrition +++
***American Society of Anesthesiologists/ American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 2010 (82)**	2010	*American Society of Anesthesiologists/ American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine*	DCNC – Reco globale de PEC des DCNC	- Une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés indique que les opioïdes LP (p. ex. morphine, codéine et oxycodone) procurent un soulagement efficace de la douleur chez les patients souffrant de lombalgie ou de DN pendant des périodes d'évaluation allant de 1 à 9 semaines - Des essais contrôlés randomisés indiquent que le tramadol procure un soulagement efficace de la douleur pendant des périodes d'évaluation allant de 4 à 6 semaines - Des études avec des résultats d'observation indiquent que les opioïdes LI, les opioïdes transdermiques et les opioïdes sublinguaux soulagent les douleurs du dos, du cou, des jambes et neuropathiques pendant des périodes d'évaluation allant de 2 semaines à 3 mois
Dworkin *et al.*, 2010 (91)	2010	non	DN – Revue de reco	Bénéfice des opioïdes mais balance B/R limite donc tramadol et autres opioïdes = 2 lignes après essai ATD, AE ttt topiques pour DN périphérique localisée
Papaleontiou *et al.*, 2010 (64)	2010	non	DCNC chez patients > 60 ans – Méta-analyse	Durée ttt par opioïde = 4 sem pour majorité des études ES réduction douleur : -0,557 ES réduction incapacité fonction : -0,432
Lange *et al.*, 2010 (98)	2010	non	Tapentadol arthrose et lombalgie – méta-analyse des études de phase 3 (ttt 12 semaines,	Amélioration significative *vs* placebo et non inférieure à l'oxycodone

			tapentadol *vs* placebo ou oxy)	
Stein *et al.*, 2010 (65)	2010	Résumé des reco de la Société allemande d'étude de la douleur	DCNC – Revue syst. et recos	Efficacité des opioïdes sur les douleurs chroniques arthrose, DN et lombalgie Pas de supériorité des opioïdes forts sur opioïdes faibles Efficacité réduction intensité douleur entre 23-28/100 Poursuite ttt > 3 mois ne permet pas de réduire significativement la douleur PAS D'EFFET dans céphalées ou autres DCNC
Kuijpers *et al.*, 2011 (78)	2011	non	Lombalgie chronique – Revue syst. et méta-analyse	Preuves de qualité faible que opioïdes *vs* placebo = meilleure diminution de la douleur et amélioration fonction Preuve de qualité faible (1 étude) que pas de diff entre opioïde et AINS sur douleur et fonction
Altman et Smith, 2010 (83)	2010	non	Arthrose et lombalgie chronique – revue syst.	Lombalgie chronique : -deux essais EERW 12 semaines l'oxymorphone ER *vs* placebo ont démontré qu'en utilisant une approche flexible et individualisée de titration, la majorité des patients (60,5 % dans les 2 essais combinés) peuvent être stabilisés sur une dose d'opioïde bien tolérée qui fournit une analgésie durable - autre étude morphine LP ou oxycodone, chacun des opioïdes a procuré un soulagement efficace de la douleur et amélioré qualité du sommeil tout au long des 6 mois de traitement Arthrose : - groupes morphine ont montré une amélioration significative par rapport au placebo sur échelle douleur du WOMAC à la S4
Manchikanti *et al.*, 2011 (106)	2011	non	DCNC – revue syst. (étude avec suivi ≥ 12 semaines)	- Preuves acceptables intérêt tramadol dans arthrose - Preuves insuffisantes pour autres molécules dans toutes les indications dont arthrose
Manchikanti *et al.*, 2011 (110)	2011	non	DCNC ttt long terme (≥ 1 an) – revue narrative	Preuves faibles pour conclusion ferme
American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic	2011	*American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic*	DN diabétique – Reco	Dextrométhorphane, sulfate morphine, tramadol et oxycodone peuvent être envisagés pour ttt NP diabétique - pas de preuve suffisante pour privilégier une molécule par rapport aux autres

***Medicine/American Academy of Neurology/American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2011 (92)**		*Medicine/American Academy of Neurology/American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation*		
Riemsma *et al.*, 2011 (100)	2011	non	Tapentadol douleurs chroniques sévères – Revue syst.	Inclusion dans l'analyse de douleurs cancer Tapentadol > oxycodone dans efficacité 30 % et 50 % sur intensité douloureuse
White *et al.*, 2011 (79)	2011	non	Lombalgie chronique – revue syst.	Tramadol > placebo sur douleur et fonction° AINS > placebo sur douleur et fonction°
Warner, 2012 (81)	2012	non	DCNC – revue litt.	- opioïdes effets modestes sur douleur et fonction *vs* placebo dans arthrose - pas de diff dans lombalgie chronique
Sehgal *et al.*, 2013 (70)	2013	non	DCNC – revue litt.	- diminution 30 % douleur chez 30-50 % des participants ECR pour dose < 101 mg/j EQM
Chaparro *et al.*, 2014 (80)	2014	non/*Cochrane*	Lombalgie chronique – Revue syst. Méta-analyse	- tramadol > placebo sur douleur, données de très faible qualité - tramadol > placebo sur fonction, données de qualité moyenne - buprénorphine > placebo sur douleur, données de très faible qualité - buprénorphine non différent placebo sur fonction, données de très faible qualité - opioïdes forts > placebo sur douleur et sur fonction, données de qualité moyenne - tramadol > AINS sur douleur, données de très faible qualité
Pedersen *et al.*, 2014 (105)	2014	non	DCNC – revue syst. LP *vs* LI	- pas de différence entre LP et LI sur efficacité
Reinecke *et al.*, 2015 (97)	2015	non	DCNC – méta-analyse efficacité opioïdes	- tendance à amélioration fonctionnelle - tendance à amélioration sommeil mais pas autres éléments de qualité de vie - supériorité des opioïdes *vs* placebo dans soulagement de la douleur

Mercier *et al.*, 2014 (104)	2014	non	DCNC – méta-analyse efficacité et tolérance tramadol *vs* tapentadol	- tramadol légèrement supérieur au tapentadol sur intensité douleur
Lauche *et al.*, 2015 (99)	2015	non	DCNC différences entre les opioïdes – Revue syst. et méta-analyse	- pas de différence entre opioïdes sur douleur - pas de différence entre opioïdes sur la fonction
Welsch *et al.*, 2015 (68)	2015	non	DCNC opioïdes *vs* non-opioïdes – Revue syst. et méta-analyse	- pas de différence entre opioïdes et non-opioïdes sur douleur - non-opioïdes supérieurs aux opioïdes sur amélioration de la fonction
Schaefert *et al.*, 2015 (87)	2015	non	Opioïdes et arthrose – Revue syst. et méta-analyse	- opioïdes supérieurs au placebo pour soulagement douleur – ES petit - opioïdes non supérieurs au placebo sur soulagement 50 % - opioïdes supérieurs au placebo sur amélioration de la fonction – ES petit
Sommer *et al.*, 2015 (94)	2015	non	Opioïdes et DN – Revue syst. et méta-analyse	- opioïdes supérieurs au placebo pour soulagement douleur – ES modéré - opioïdes non supérieurs au placebo sur soulagement 50 % - opioïdes supérieurs au placebo sur amélioration de la fonction – ES petit
Häuser *et al.*, 2015 (109)	2015	non	Ttt opioïde au long cours (> 6 mois) DCNC – Revue syst. et méta-analyse	- pas de modification d'efficacité opioïdes entre fin ECR et période d'extension
Petzke *et al.*, 2015 (86)	2015	non	Opioïdes et lombalgie chronique – Revue syst. et méta-analyse	- opioïdes supérieurs au placebo sur douleur – ES petit - opioïdes supérieurs au placebo sur soulagement 50 % douleur - opioïdes supérieurs au placebo sur fonction – ES petit
Chou *et al.*, 2015 (111)	2015	*Agency for Healthcare Research and Quality*	Ttt opioïde au long cours (> 3 mois) et DCNC – Revue syst.	- aucune étude évaluant l'efficacité après 1 an de ttt ni sur douleur, ni sur fonction ou QdV NB : exclusion des études tramadol car double mécanisme d'action !!

Rees *et al.*, 2015 (72)	2015	*Prostatis Expert Reference Group*	Prostatite bactérienne chronique ou prostatite chronique/Douleur pelvienne chronique homme – Recos	- aucune étude retrouvée évaluant les opioïdes dans ce contexte
Santos *et al.*, 2015 (101)	2015	*Cochrane*	Tapentadol DC MSK – Revue syst. et méta-analyse	- *vs* placebo tapentadol diminue douleur 0,56/10 - nombre de patients à traiter pour effet bénéfique additionnel *vs* placebo = 16 - *vs* oxycodone tapentadol diminue douleur 0,24/10
***Centers for Disease Control and Prevention*, 2016 (112)**	2016	*Centers for Disease Control and Prevention* États-Unis - Écriture et relecture par représentants multiples sociétés savantes	Opioïdes pour DCNC – Recos	- aucune évaluation du bénéfice à long terme des opioïdes dans les DCNC (> 1 an)
Société française d'évaluation et de traitement de la douleur, 2016 (66)	2016	SFETD	Opioïdes pour DCNC – Recos	- 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 - 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 - Le nombre médian de patients qui obtiennent une antalgie d'au moins 50 % à long terme est de 46 % - Inefficacité dans la FM, voire aggravation de la QdV - Les opioïdes n'ont aucune action sur l'activation trigémino-vasculaire à l'origine de la douleur migraineuse. Par ailleurs, l'efficacité des opioïdes, notamment des opioïdes forts, dans le traitement de la migraine n'a pas été démontrée avec un niveau de preuve suffisant. Enfin, il a été démontré que l'utilisation des opioïdes est un facteur de risque du développement d'une céphalée chronique quotidienne

Baron *et al.*, 2017 (103)	2017	non	Tapentadol LP pour DCNC – Revue des RCT	- arthrose – S12 différence NS entre tapentadol et placebo pour patients soulagés à 30 %, différence significative entre tapentadol et placebo pour patients soulagés à 50 % - arthrose essai européen n'a pas atteint objectif principal à S12 - lombalgie différence significative entre tapentadol et placebo pour soulagement douleur - DN diabétique, supériorité significative du tapentadol *vs* placebo à S12 sur douleur -> non inférieur à oxycodone ou morphine sur efficacité
Derry *et al.*, 2016 (114)	2016	*Cochrane*	Fentanyl et DN – Revue syst. et méta-analyse	- dose 12,5 à 50 µg 35 % patients soulagés sous fentanyl *vs* 22 % sous placebo Seulement 1 étude retenue !!!!
***European Pain Federation*, 2017 (62)**	2017	*European Pain Federation*	Opioïdes pour DCNC – Recos	Ttt chronique par opioïdes bénéfique chez environ 25 % des patients avec arthrose/DN diabète/DN post-zona/lombalgie chronique
Wiffen *et al.*, 2016 (115)	2016	*Cochrane*	Paracétamol +/- codéine ou dihydrocodéine pour DN – Revue syst. et méta-analyse	Pas de données suffisantes
Lara-Solares *et al.*, 2017 (73)	2017	*Key opinion leaders* d'Amérique latine lors d'un sommet de travail (avril 2015) : *Change Pain Latin America*	Opioïdes pour DCNC – Recos	Indication : - arthrose - polyarthrite rhumatoïde - DN diabète - polyneuropathie - DN post-zona - douleur membre fantôme - lombalgie chronique - radiculalgie lombaire - lésions de la moelle ou du SNC - polyneuropathie HIV, OH, chimiothérapie

				- pathologie artérielle ischémique ou occlusive - algodystrophie - douleur post-opératoire chronique FM (seulement tramadol) Non indiqué : - céphalée primaire - syndrome dysfonctionnel - trouble affectif sévère, idéation suicidaire - utilisation de substances illégales
***American College of Physicians*, 2017 (26)**	2017	*American College of Physicians*	Lombalgie chronique – Recos	- preuves de qualité modérée montrent amélioration à court terme de la douleur (-1 point/10) et de la fonction par opioïdes forts *vs* placebo - preuves de qualité faible montrent que buprénorphine améliore la douleur à court terme de façon supérieure au placebo, amélioration < 1 point/10 - preuves de qualité modérée ne retrouvent pas de différence sur douleur et fonction entre les opioïdes LP - preuves de qualité faible ne montrent pas de différence dans le soulagement douleur entre opioïdes LI et LP - preuves de qualité modérée montrent que le tramadol *vs* placebo permet soulagement douleur à court terme et petit bénéfice sur la fonction
***American College of Physicians*, 2017 (25)**	2017	*American College of Physicians*	Lombalgie chronique – Revue systématique et méta-analyse	- 1 revue syst. trouve amélioration significative douleur à court terme sous opioïdes *vs* placebo (1 point/10) -> 4 autres études concordent avec ce résultat - tramadol > placebo dans amélioration à court terme de la douleur (≤ 1 point/10) et de la fonction (1 point sur le questionnaire Roland Morris) -> 2 autres études concordent avec ce résultat - buprénorphine > placebo à court terme sur la douleur (≈ 1 point/10) et résultats inconstants sur la fonction -> 1 autre étude concorde avec ce résultat - résultats inconstants opioïdes *vs* AINS sur douleur et pas de différence sur fonction
American Society of Interventional Pain	2017	*American Society of Interventional*	Opioïdes pour DCNC – Recos	- lombalgie chronique : * preuves de qualité modérée d'effet opioïdes sur douleur à court terme * preuve de haute qualité d'effet opioïdes sur douleur à moyen terme

***Physicians*, 2017 (67)**		*Pain Physicians*		* pas d'effet cliniquement majeur sur la douleur pour dose 40-240 mg/j EQM * pas d'effet significatif sur la fonction * pas d'effet sur retour à l'emploi, pas de diminution du recours aux autres ttt * pas de différence entre AINS et opioïdes - DCNC : * pas de supériorité des formes LP * réduction de 1,2 pt/10 douleur pour opioïdes forts, 1/10 pour opioïdes faibles - DN diabétique ou post-zona : * pas de preuve de supériorité de l'oxycodone LP - arthrose : * tramadol = moins de douleur, plus d'amélioration globale, amélioration de la fonction mais ces avantages étaient faibles - DN : * études à court terme ne fournissent que des preuves équivoques sur l'efficacité des opioïdes dans la réduction de la douleur * les études intermédiaires ont démontré une efficacité significative des opioïdes *vs* placebo, même si ces résultats étaient susceptibles d'être sujets à un biais significatif d'abandons
Cooper *et al.*, 2017 (96)	2017	*Cochrane*	Morphine pour DN – Revue syst. et méta-analyse	- morphine de 90 à 180 mg/j EQM - preuve de faible qualité d'une supériorité de la morphine *vs* placebo dans soulagement douleur - faible risque de biais dans les études retenues - faibles échantillons de patients - il n'y avait pas suffisamment de preuves pour soutenir ou réfuter la suggestion selon laquelle la morphine a une efficacité quelconque dans tout état de DN
Lange *et al.*, 2017 (102)	2017	non	Tapentadol pour douleur chronique de gonarthrose – Analyse poolée de 2 ECR	- comparaison tapentadol LP *vs* oxycodone LP suggère que le tapentadol LP était significativement supérieur à l'oxycodone LP sur 12 semaines Différence d'effet -0,35

Duehmke *et al.*, 2017 (95)	2017	*Cochrane*	Tramadol pour DN – Revue syst. et méta-analyse	- 53 % avaient au moins 50 % de soulagement de la douleur avec le tramadol, et 30 % avec le placebo ; le risque relatif (RR) était de 2,2 (intervalle de confiance (IC) à 95 % de 1,02 à 4,6). Le NNT calculé à partir de ces données était de 4,4 (IC à 95 % 2,9 à 8,8) -> preuve de qualité faible
***Canadian Pain Society*, 2017 (93)**	2017	*Canadian Pain Society*	Ttt pharmacologique des DN chroniques	- tramadol bénéfique dans DN diab et DN mixtes selon ECR -> recommandé en 2e ligne de ttt - opioïdes > placebo avec ES modéré dans DN chronique -> 2e voire 3e ligne ttt
Meske *et al.*, 2018 (71)	2018	non	Opioïdes *vs* placebo pour DCNC – Méta-analyse des essais en *Enriched Enrollement Randomized Withdrawal Trials*	- L'effet des opioïdes était statistiquement significatif (p < 0,001) par rapport au placebo pour la variation du score douleur de la randomisation à S12 (DMS = -0,416 ; IC à 95 % : -0,521 à -0,312) ATTENTION méta-analyse d'études au design d'EERW (avec phase de *run-in*) Supériorité des opioïdes pas cliniquement pertinente
Haute Autorité de santé/Collège national des gynécologues et obstétriciens français, 2017 (76)	2017	HAS – Collège national des gynécologues et obstétriciens français	PEC de l'endométriose – Recos	- aucune étude n'a évalué l'efficacité des opioïdes dans les douleurs d'endométriose
Lange *et al.*, 2018 (116)	2018	non	Tapentadol dans douleur d'arthrose du sujet âgé – Analyse poolée de 2 ECR	- différence d'efficacité par rapport au placebo plus importante chez les patients de ≥ 75 ans : -1,3 (IC à 95 % : -2,48, -0,13) pour le tapentadol LP et -0,86 (IC à 95 % : -2,11, 0,39) pour l'oxycodone LP à S12
Société des obstétriciens et gynécologues du Canada, 2018 (77)	2018	Société des obstétriciens et gynécologues du Canada	PEC de la douleur pelvienne chronique – Recos	- pénurie de données sur l'efficacité des opioïdes

Busse *et al.*, 2018 (69)	2018	non	Opioïdes pour DCNC – Revue syst. et méta-analyse	Patients des groupes opioïdes dans 87 essais, médiane de la dose moyenne EQM/j était de 45,0 mg (IQR, 28,2-78,3 mg ; intervalle, 7,5-242,7 mg). Le suivi médian était de 60 jours (IQR, 30 à 84 jours). La différence n'atteint pas la différence cliniquement significative de 1 cm, opioïdes associés au soulagement de la douleur *vs* placebo (différence moyenne pondérée, -0,79 cm [IC à 95 %, -0,90 à -0,68 cm] sur une EVA de 10 cm pour la douleur, p <0,001) - Études avec suivi plus long ont rapporté moins de soulagement de la douleur. Des preuves de haute qualité issues de 42 ECR ayant suivi des patients pendant 3 mois ou plus (16 617 patients) ont montré que les opioïdes étaient associés à une diminution de la douleur *vs* placebo (différence moyenne pondérée, -0,69 cm [IC à 95 %, -0,82 à -0,56 cm] sur une EVA de 10 cm pour la douleur, p < 0,001) - Aucune différence dans l'ampleur de l'association en fonction du type de DCNC - Preuves de haute qualité provenant de 51 ECR (15 754 patients) ont montré que les opioïdes étaient associés à une légère amélioration de la fonction *vs* placebo, mais ne répondaient pas au critère de la différence d'importance minimale (différence moyenne pondérée, 2,04 points [IC à 95 %, 1,41-2,68 points] sur le score de la composante physique SF-36 de 100 points, p < 0,001) - Preuves de haute qualité de 29 ECR (7 623 patients) ont montré une association des opioïdes avec une amélioration du fonctionnement social *vs* placebo, mais ne répondaient pas au critère de différence d'importance minimale (différence moyenne pondérée, 1,58 point [IC à 95 %, 0,45-2,70 points] sur la sous-échelle SF-36 à 100 points pour le fonctionnement social, p = 0,006) - Preuves de haute qualité de 15 ECR (6 585 patients) avec un suivi de 3 mois ou plus ont montré que les opioïdes étaient associés à une légère amélioration de la qualité du sommeil *vs* placebo, mais ne répondaient pas au critère de différence d'importance minimale (différence moyenne pondérée, 3,42 mm [IC à 95 %, 1,58-5,26 mm] sur le SF-36 de qualité de sommeil 100 mm VAS, p < 0,001) - Des preuves de qualité moyenne provenant de 9 ECR (1 431 patients) n'ont montré aucune différence entre opioïdes *vs* AINS pour le soulagement de la douleur (différence moyenne pondérée, -0,60 cm [IC à 95 %, -1,54 à 0,34 cm] sur l'EVA de 10 cm pour la douleur, p = 0,21) - Des preuves de qualité modérée provenant de 7 ECR (1 311 patients) n'ont suggéré aucune différence d'amélioration de la fonction entre opioïdes *vs* AINS (différence moyenne pondérée, -0,90 point [IC à 95 %, -2,69 à 0,89 point] sur le SF-36 à 100 points score de la composante physique, p = 0,33) - Des preuves de faible qualité issues de 3 ECR (246 patients) n'ont suggéré aucune différence dans le soulagement de la douleur entre les opioïdes *vs* nortriptyline (différence moyenne pondérée, -0,13 cm [IC à 95 %, -0,99 à 0,74 cm] sur l'EVA de 10 cm pour la douleur, p = 0,78) - Des preuves de faible qualité provenant de 2 essais (158 patients) n'ont suggéré aucune différence dans l'amélioration de la fonction entre opioïdes *vs* nortriptyline (différence moyenne pondérée, -5,31 points [IC à 95 %, -13,77 à 3,14 points] sur le score de la composante physique SF-36 à 100 points, p =. 22).

				-Des preuves de qualité modérée provenant de 3 ECR (303 patients) suggèrent que les opioïdes étaient associés à un plus grand soulagement de la douleur *vs* antiépileptiques (différence moyenne pondérée, -0,90 cm [IC à 95 %, -1,65 à -0,14 cm] sur l'EVA de 10 cm pour la douleur, p = 0,02) - Des preuves de faible qualité n'ont suggéré aucune différence dans l'amélioration de la fonction entre opioïdes *vs* antiépileptiques (différence moyenne pondérée, 0,45 point [IC à 95 %, -5,77 à 6,66 points] sur le score de la composante physique SF-36 à 100 points, p = 0,89) - Des preuves de faible qualité issues d'un essai croisé n'ont suggéré aucune différence entre les opioïdes *vs* nabilone pour le soulagement de la douleur (73 patients ; différence moyenne, -0,13 cm [IC à 95 %, -1,04 à 0,77 cm] sur l'EVA de 10 cm pour la douleur, p = 0,77) ou l'amélioration de la fonction (71 patients ; différence moyenne, -1,2 point [IC à 95 %, -4,50 à 2,10 points] sur le score de la composante physique SF-36 à 100 points, p = 0,48)
Zielińska *et al.*, 2019 (117)	2019	non	PEC douleur des MICI – Revue	- Chez tous les patients présentant MICI clinique, la fréquence d'utilisation d'opioïdes variait de 3 à 13 % - Plus de la moitié des patients atteints de MICI qui sont revenus en suivi ont arrêté les opioïdes. Ces patients étaient plus susceptibles de suivre un ttt médical et de maîtriser l'activité de la maladie et la douleur. Cette découverte suggère que la plupart des patients atteints de MICI peuvent ne pas avoir recours aux opioïdes si la rémission de la MICI et le soulagement de la douleur sont obtenus avec un ttt alternatif.
Noori *et al.*, 2019 (84)	2019	non	Opioïdes *vs* non-opioïdes pour NP, douleur PR, lombalgie chronique – Revue narrative	- DN : L'efficacité des opioïdes pour soulager la DN était équivoque dans les études à court terme, mais a démontré une efficacité significative par rapport au placebo dans les études à moyen terme - PR : Opioïdes faibles étaient supérieurs au placebo - Lombalgie chronique : Revue *Cochrane* a trouvé des preuves de qualité très faible à modérée pour l'efficacité à court terme des opioïdes dans la lombalgie chronique *vs* placebo
Petzke *et al.*, 2020 (85)	2020	non	Opioïdes pour lombalgie chronique – Revue syst. et méta-analyse	- *vs* placebo ECR parallèle ou *crossover* * soulagement 50 % : faible qualité des preuves, pas de bénéfice clinique * PGIC 6 ou 7/7 : très faible qualité des preuves, pas de bénéfice clinique * fonction : faible qualité des preuves, bénéfice clinique des opioïdes, ES petit * soulagement 30 % : faible qualité des preuves, bénéfice clinique des opioïdes * intensité douleur : faible qualité des preuves, bénéfice clinique des opioïdes, ES petit

				* sommeil : faible qualité des preuves, bénéfice clinique des opioïdes, ES petit - *vs* placebo, design type EERW (avec phase de *run-in*) * soulagement 50 % : faible qualité des preuves, bénéfice clinique des opioïdes * PGIC 6 ou 7/7 : faible qualité des preuves, bénéfice clinique des opioïdes * fonction : faible qualité des preuves, pas de bénéfice clinique * soulagement 30 % : très faible qualité des preuves, bénéfice clinique des opioïdes * intensité douleur : très faible qualité des preuves, bénéfice clinique des opioïdes, ES petit
Gaskell *et al.*, 2016 (74)	2016	*Cochrane*	Oxycodone pour FM – Revue syst. et méta-analyse	Aucune donnée retrouvée soutenant effet de l'oxycodone dans la FM
Tzadok et Ablin, 2020 (108)	2020	non	Pharmacothérapie FM – Revue	Seul le tramadol a efficacité sur douleur FM
***European League Against Rheumatism*, 2017 (75)**	2017	EULAR	PEC de la FM – Revue syst. et recos	- Tramadol, évalué dans deux revues. Roskell *et al.* ont identifié une seule étude sur le tramadol avec du paracétamol. Ceux du bras actif étaient plus susceptibles d'avoir une amélioration de 30 % de la douleur (RR 1,77, IC à 95 % 1,26 à 2,48) - Manque de preuves d'efficacité des opioïdes
MacLean et Schwartz, 2015 (89)	2015	non	Tramadol pour FM – Revue	Trois études intéressantes de conceptions différentes suggérant que le tramadol peut être efficace pour la FM * Biasia *et al.* : réduction de 20,6 % de la douleur * Bennett *et al.* : baisse significative douleur *vs* placebo, dans groupe ayant reçu tramadol/paracétamol * Russell *et al.* : au final, 57,1 % des patients recevant tramadol et 27 % des patients recevant le placebo ont terminé l'étude, avec le reste abandonnant en raison de douleur non contrôlée (p = 0,015)
Pereira da Rocha *et al.*, 2020 (90)	2020	non	Tramadol pour FM – Revue syst.	4 études, 459 patients Effet du tramadol seul ou en association avec antidépresseur ou paracétamol sur la douleur a été évalué par trois ECR. Dans l'ensemble, le tramadol a été efficace pour réduire la douleur
Bannuru *et al.*, 2019 (88)	2019	*Osteoarthritis Research Society International*	PEC arthrose genou, hanche et polyarticulaire – Revue syst. et recos	Preuves solides d'un bénéfice limité ou nul des opioïdes sur les symptômes de l'arthrose

Moisset *et al.*, 2020 (107)	2020	SFETD, APNET, SFN	PEC douleurs neuropathiques – Revue syst. et recos	13 ECR *vs* placebo portant sur des opioïdes forts (principalement de la morphine et de l'oxycodone, avec 10 essais ayant des résultats positifs) et 7 ECR avec tramadol *vs* placebo (tous donnant des résultats positifs) publiés avant juin 2013 □ Qualité des preuves modérée 2 ECR avec tapentadol (un résultat faiblement positif) □ Preuves de qualité faible 6 ECR *vs* placebo avec opioïdes (buprénorphine transdermique, fentanyl patch et tapentadol) chez 683 patients □ L'une de ces études, ECR buprénorphine *vs* placebo dans DN diabétique, avec résultats négatifs pour le critère de jugement principal (population ITT), mais des résultats positifs pour la plupart des résultats secondaires, y compris efficacité dans la population *per protocol* Les résultats de ces études récentes n'ont pas été concluants pour la buprénorphine et le fentanyl, plaident pour l'utilisation du tapentadol avec un faible niveau de preuves. Aucun ECR récent sur le tramadol n'a été identifié

3.2. Risques des traitements antalgiques opioïdes

3.2.1. Effets indésirables usuels

Les effets indésirables les plus fréquents des antalgiques opioïdes systématiquement rapportés et largement décrits dans la littérature sont (26, 63, 64, 73, 79, 82, 118, 119) :

- constipation ;
- nausées et vomissements ;
- somnolence ;
- étourdissements et vertiges ;
- prurit ;
- sécheresse buccale et cutanée ;
- détresse respiratoire.

Bien que parfois décrit parmi les effets indésirables, il n'a pas été retrouvé, dans une revue systématique, d'altération cognitive chez les patients recevant un traitement antalgique opioïde chronique (120).

Une revue systématique de la littérature a retrouvé une prévalence de déficit androgénique induit par les opioïdes allant de 19 à 86 % selon les critères retenus pour définir l'hypogonadisme. Les conséquences cliniques sont nombreuses selon les auteurs, troubles des fonctions sexuelles, troubles de l'humeur, perte de densité minérale osseuse et modification de la composition corporelle (121).

Enfin, un nombre croissant de publications rapportent le risque d'hyperalgésie induite par les opiacés. Cet effet indésirable peut de plus être considéré à tort comme une aggravation du syndrome douloureux pré-existant (122).

Les effets indésirables décrits sont plus fréquents chez les patients recevant des antalgiques opioïdes que chez les patients dans les groupes placebo en particulier (25, 80, 86, 87, 95-97, 104, 123). Dans les essais ayant comparé les antalgiques opioïdes aux traitements non opioïdes, les arrêts pour effets indésirables sont plus fréquents chez les patients recevant des opioïdes, il n'est pas en revanche retrouvé de différence quant aux arrêts pour inefficacité (68).

Au total, les différentes revues systématiques ont retrouvé une fréquence d'interruption de traitement par antalgiques opioïdes pour effets indésirables concernant 22 % des patients (65), 22,9 % des patients (81), voire 50 % des patients ayant une lombalgie chronique (67). Chez les patients recevant un traitement à moyen/long terme, la proportion de patients arrêtant un traitement par antalgiques opioïdes (de plus de 6 mois) est de 22,9 % (113). La revue systématique et méta-analyse de Häuser *et al.* a calculé que 71,5 % des patients inclus dans les essais randomisés contrôlés avec poursuite du traitement au long cours ne poursuivent pas un traitement antalgique opioïdes sur le moyen/long terme (109).

Les propositions thérapeutiques pour prévenir ou soulager la constipation sont la prescription systématique d'un laxatif de lest ou un laxatif osmotique (62, 124) et une information sur l'adaptation nécessaire de l'hygiène de vie et alimentaire [alimentation riche en fibres végétales, bonne hydratation, activité physique et se présenter à heure fixe à la selle], en deuxième intention soit rotation de molécule, soit recours à une association fixe opioïde et naloxone ou au naloxegol (62). Pour la nausée ou les vomissements, il peut être proposé du métoclopramide (62, 124) ou une diminution de la

dose d'opioïde ou rotation de molécule (62). Enfin, pour les effets centraux, il est recommandé de diminuer la dose (62).

Dans les essais avec 12 semaines d'évaluation des traitements, les arrêts pour inefficacité ont été constatés chez 6,2 % des patients recevant du tapentadol et 3,4 % des patients recevant de l'oxycodone (98). Dans une revue systématique, les arrêts pour inefficacité concernaient 10,3 % des patients (81). Ces arrêts pour inefficacité sont moins fréquents chez les patients recevant des antalgiques opioïdes que les patients recevant un placebo (86, 87, 94).

3.2.2. Comparaisons entre les molécules

Les revues systématiques et méta-analyses n'ont pas trouvé de différence entre les différentes molécules opioïdes concernant la fréquence des effets indésirables (99), sauf dans le cas du tapentadol. Dans plusieurs revues, il est retrouvé une moindre fréquence des effets indésirables sous tapentadol comparé à l'oxycodone (98). Cette moindre prévalence des effets indésirables sous tapentadol est retrouvée dans la revue systématique de Riemsma *et al.* (100), dans la revue *Cochrane* de 2015 de Santos *et al.* (101) et celle de Baron *et al.* (103), et dans la méta-analyse de Mercier *et al.* comparant tramadol et tapentadol (104).

Dans la revue systématique de Nuckols *et al.,* il est rappelé le risque cardiaque de la prescription de méthadone et surtout, le risque majeur d'overdose du fentanyl transmuqueux (125). À forte dose et surtout en association, le tramadol augmente aussi le QT.

3.2.3. Mésusage, abus, dépendance, addiction

La proportion de patients ayant développé une addiction au décours d'un traitement de plus de 6 mois est de 0,27 % (81, 113). La revue systématique de Sehgal *et al.* retrouve un taux d'abus allant de 5 % à 26 % (70). Chez les patients inclus dans les phases d'extension des études et donc recevant un traitement antalgique opioïde à moyen/long terme, le taux de mésusage a été estimé à 5,7 % (109).

La revue systématique de Minozzi *et al.* portant sur 17 études, soit 88 235 patients, a retrouvé une incidence de dépendance au traitement antalgique opioïde allant de 0 % à 24 % (médiane 0,5) pour des durées de traitement de 6 à 12 mois. La prévalence de la dépendance variait de 0 % à 31 % (médiane 4,5 %) (126). Dans la revue systématique de Vowles *et al.,* la fréquence du mésusage est estimée entre 21,7 % et 29,3 % et celle de l'addiction entre 7,8 % et 11,7 % (127).

Les recommandations de 2016 des CDC aux États-Unis rapportent un risque de mésusage, lors des traitements par antalgiques opioïdes à long terme, allant de 3 % à 26 % (112).

Dans la revue de Voon *et al.,* la prévalence de la dépendance chez les patients traités par opioïdes pour des douleurs chroniques non cancéreuses va de 3 % à 26 % et l'incidence est de 0,5 %. L'usage problématique en général varie de moins de 1 % à 81 %, avec dans le détail, l'abus concernant 0,43 % à 8 % des patients, le mésusage de 8 % à 29 % des patients et l'addiction de 0,05 % à 14 % (128).

Dans la méta-analyse de Higgins *et al.,* 4,7 % des patients recevant un traitement antalgique opioïde auront au cours de leur traitement un diagnostic *de novo* de dépendance ou d'abus (129).

Les facteurs de risque d'abus et de dépendance identifiés par Just *et al.* sont (130) :

- un antécédent d'abus de substance ;
- un antécédent de diagnostic de pathologie psychiatrique ;
- une dose prescrite supérieure à 120 mg/j d'EQM ;

- l’âge jeune, avec un risque qui décroît progressivement de 18 à 64 ans.

Plus les patients sont âgés, moins il est retrouvé d’abus médicamenteux lors d’un traitement par antalgiques opioïdes pour des douleurs chroniques non cancéreuses (64, 83, 131).

Chez les patients recevant au moins 3 mois de traitement, un abus ou une dépendance ont été retrouvés chez 0,7 % des patients recevant une dose faible (moins de 36 mg/j d’EQM) et chez 6,1 % des patients recevant une forte dose (supérieure à 120 mg/j d’EQM) (111).

Le risque d’overdose croît proportionnellement avec la dose reçue par le patient (111, 112, 132).

Tableau 7. Résumé des informations clés des études concernant les risques

Référence	Année	Société savante	INDICATION – type de texte	RISQUE
Kroenke *et al.*, 2009 (63)	2009	non	DCNC – revue narrative	Tramadol : risque d'abus sur 12 mois de ttt : 0,7-2,7 % Opioïdes : EI les plus fqt = nausées, constipation, somnolence, abus
Noble *et al.*, 2010 (113)	2010	*Cochrane*	DCNC, ttt opioïde à long terme (> 6 mois) – Revue syst. et méta-analyses	Arrêt pour EI 22,9 % [IC95% 15,3-32,8] des patients PO, 12,1 % [IC95% 4,9-27] des patients TD Addiction 0,27 %
***American Society of Anesthesiologists/American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine,* 2010 (82)**	2010	*American Society of Anesthesiologists/American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine*	DCNC – Reco globale de PEC des DCNC	- Nausées ou vomissements et constipation comme effets secondaires - Les étourdissements, la somnolence et le prurit font partie des effets secondaires rapportés associés au traitement aux opioïdes (preuves de catégorie B2)
Papaleontiou *et al.*, 2010 (64)	2010	non	DCNC chez patients > 60 ans – Méta-analyse	EI : constipation, nausées, malaise, somnolence Abus : plus patients sont âgés moins il existe un risque d'abus
Lange *et al.*, 2010 (98)	2010	non	Tapentadol arthrose et lombalgie – méta-analyse des études de phase 3 (ttt 12 semaines, tapentadol *vs* placebo ou oxy)	Arrêt pour EI 6,6 % placebo, 18,3 % tapentadol et 39,4 % oxy Arrêt pour ineff 16,4 % placebo, 6,2 % tapentadol et 3,4 % oxy
Stein *et al.*, 2010 (65)	2010	Résumé des recos de la Société allemande d'étude de la douleur	DCNC – Revue syst. et recos	Arrêt pour EI et absence d'efficacité 33 % Arrêt pour EI environ 22 %
Altman et Smith, 2010 (83)	2010	non	Arthrose et lombalgie chronique – revue syst.	Risque abus et mésusage très faible > 65 ans
Riemsma *et al.*, 2011 (100)	2011	non	Tapentadol douleurs chroniques sévères – Revue syst.	Constipation, nausées/vomissements moins fréquents sous tapentadol *vs* autre OF

White *et al.*, 2011 (79)	2011	non	Lombalgie chronique – revue syst.	Nausées, céphalées, somnolence, constipation pour tramadol
Fine, 2012 (131)	2012	non	DC chez sujet âgé – revue narrative de recos	- moins d'addiction chez sujet âgé mais peu d'études à long terme
Højsted *et al.*, 2012 (120)	2012	non	Effet cognitif opioïdes – revue syst.	- pas d'altération cognitive dans les ECR - pas d'altération cognitive dans les essais contrôlés non randomisés
Minozzi *et al.*, 2013 (126)	2012	non	Risque de dépendance – revue syst.	0 %-24 % (médiane 0,5 %) incidence dépendance dans DCNC traitées pour 6 à 12 mois par opioïdes 0 %-31 % (médiane 4,5 %) prévalence dépendance
Warner, 2012 (81)	2012	non	DCNC – revue litt.	- arrêt ttt dans 22,9 % des cas pour EI et 10,3 % pour inefficacité - addiction 0,27 % - à 6 mois de ttt 58 % des patients encore sous ttt
Sehgal *et al.*, 2013 (70)	2013	non	DCNC – revue litt.	- fort taux d'arrêt au long cours pour soit EI, soit inefficacité - abus d'opioïdes 5-26 %
Nuckols *et al.*, 2014 (125)	2014	non	DCNC – revue syst. des recos	- méthadone risque cardiaque, uniquement prescripteur formé - fentanyl patch pour patient avec opio-tolérance - fentanyl TM risque d'overdose, pas indiqué dans DCNC - ne pas associer si prise de BZD
Raff *et al.*, 2013 (119)	2013	*Cape Pelvic Pain Society, South African Rheumatism and Arthritis Association, South African Society of Anesthesiologists*	DCNC – recos	- somnolence - nausées/vomissements - constipation - prurit
Chaparro *et al.*, 2014 (80)	2014	non/*Cochrane*	Lombalgie chronique – revue syst. et méta-analyse	- opioïdes = incidence plus élevée nausées, somnolence, constipation, vomissements, bouche sèche
Pedersen *et al.*, 2014 (105)	2014	non	DCNC – revue syst. LP *vs* LI	- impossible de comparer EI pour LP et LI dans études incluses - idem pour mésusage et addiction

Reinecke *et al.*, 2015 (97)	2015	non	DCNC – méta-analyse efficacité opioïdes	- incidence 10-20 % plus élevée dans les groupes traités par opioïdes
Mercier *et al.*, 2014 (104)	2014	non	DCNC – méta-analyse efficacité et tolérance tramadol *vs* tapentadol	- EI plus fréquents sous tramadol et tapentadol *vs* placebo - tapentadol moins constipation et nausées que tramadol
Lauche *et al.*, 2015 (99)	2015	non	DCNC différences entre les opioïdes – Revue syst. et méta-analyse	- pas de différence entre les opioïdes sur fréquence des EI - pas de différence sur mortalité
Welsch *et al.*, 2015 (68)	2015	non	DCNC opioïdes *vs* non-opioïdes – Revue syst. et méta-analyse	- plus d'arrêts de ttt dans le groupe opioïdes - pas de différence sur la fréquence des EI - pas de différence d'arrêt de ttt pour inefficacité
Schaefert *et al.*, 2015 (87)	2015	non	Opioïdes et arthrose – Revue syst. et méta-analyse	- arrêt pour inefficacité plus souvent sous placebo - arrêt pour EI plus souvent sous opioïdes - pas de différence entre opioïdes et placebo pour EIG
Sommer *et al.*, 2015 (94)	2015	non	Opioïdes et DN – Revue syst. et méta-analyse	- arrêt pour inefficacité plus souvent sous placebo - arrêt pour EI plus souvent sous opioïdes - pas de différence entre opioïdes et placebo pour EIG
Häuser *et al.*, 2015 (109)	2015	non	Ttt opioïde au long cours (> 6 mois) DCNC – Revue syst. et méta-analyse	- 71,5 % des patients inclus en début ECR ne poursuivent pas ttt opioïde au long cours (> 26 sem) - 5,7 % mésusage
Petzke *et al.*, 2015 (86)	2015	non	Opioïdes et lombalgie chronique – Revue syst. et méta-analyse	- arrêt pour inefficacité plus souvent sous placebo - arrêt pour EI plus souvent sous opioïdes - pas de différence opioïdes *vs* placebo pour EIG et décès
Chou *et al.*, 2015 (111)	2015	*Agency for Healthcare Research and Quality*	Ttt opioïde au long cours (> 3 mois) et DCNC – Revue syst.	- abus ou dépendance 0,7 % (faible dose < 36 mg/j EQM) à 6,1 % (forte dose > 120 mg/j EQM) -> OR 14,9 (faible dose) à 122,5 (forte dose) - risque accru d'overdose, augmente avec dose/j - risque augmenté d'infarctus du myocarde

				- dysfonction érectile - fracture NB : exclusion des études tramadol car double mécanisme d'action !!
Rees *et al.*, 2015 (72)	2015	*Prostatis Expert Reference Group*	Prostatite bactérienne chronique ou prostatite chronique/Douleur pelvienne chronique homme – Recos	- aucune étude retrouvée évaluant les opioïdes dans ce contexte
Vowles *et al.*, 2015 (127)	2015	non	Abus, mésusage et addiction dans DCNC – Revue syst.	- mésusage 21,7-29,3 % - addiction 7,8-11,7 %
Santos *et al.*, 2015 (101)	2015	*Cochrane*	Tapentadol DC MSK – Revue syst. et méta-analyse	- *vs* oxycodone, tapentadol diminue de 9 % le risque d'EI - *vs* oxycodone, tapentadol diminue de 50 % le risque d'arrêt de ttt pour EI
Mai *et al.*, 2015 (132)	2015	non	Opioïdes pour accident du travail – Recos	- prescription d'opioïdes au début de la PEC de l'accident double le risque d'invalidité à 1 an - dose > 100 mg/j EQM 9 fois plus de risque d'overdose que dose 20 mg/j EQM
***Centers for Disease Control and Prevention*, 2016 (112)**	2016	*Centers for Disease Control and Prevention* – États-Unis - Écriture et relecture par représentants multiples sociétés savantes	Opioïdes pour DCNC – Recos	- opioïdes à long terme = mésusage 3-26 % - augmentation dose dépendante du risque d'overdose mortelle ou non - initiation ttt avec opioïdes LP plus à risque d'overdose qu'avec LI
Just *et al.*, 2016 (130)	2016	non	Dépendance aux opioïdes – Revue	FDR d'abus et dépendance - ATCD abus substance (OR 2,34) - ATCD de pathologie psychiatrique (OR 1,46) - Dose > 120 mg/j EQM (OR 2,14) - Femme (OR 0,82) - Âge 18-30 (OR 6,74) - Âge 31-40 (OR 4,62) - Âge 41-50 (OR 3,27)

				- Âge 51-64 (OR 1,95)
Baron *et al.*, 2017 (103)	2016	non	Tapentadol LP pour DCNC – Revue des RCT	- significativement moins de constipation et nausées/vomissements sous tapentadol *vs* placebo - EI les plus rapportés sous tapentadol : nausées, trouble anxieux, diarrhée, vertiges -> Meilleure tolérance globale, EI gastro-intestinaux et prurit
Derry *et al.*, 2016 (114)	2016	*Cochrane*	Fentanyl et DN – Revue syst. et méta-analyse	Constipation, nausées, somnolence, vertiges Seulement 1 étude retenue
Cheung *et al.*, 2016 (118)	2016	*Hospital Authority Multidisciplinary Committee on Pain Medicine* – Hong Kong	Opioïdes chroniques pour DCNC – Recos	Constipation Nausées, vomissements Vertiges Somnolence Sécheresse bouche, peau Prurit Détresse respiratoire
***European Pain Federation*, 2017 (62)**	2017	*European Pain Federation*	Opioïdes pour DCNC – Recos	- Constipation : laxatif et adaptation hygiène de vie si insuffisant rotation opioïdes (ex. : tapentadol moins d'effets digestifs) ou recours à association fixe opioïdes et naloxone ou naloxegol - Nausées/vomissements : métoclopramide ou diminution dose opioïde ou rotation molécule ou changement de voie d'administration - Effets centraux (somnolence, troubles cognitifs, troubles psychomoteurs…) : diminution de la dose d'opioïdes

Wiffen *et al.*, 2016 (115)	2016	*Cochrane*	Paracétamol +/- codéine ou dihydrocodéine pour DN – Revue syst. et méta-analyse	Pas de données suffisantes
Kim *et al.*, 2017 (124)	2017	*Korean Pain Society*	Opioïdes et DCNC – Recos	PEC EI : - nausées/vomissements : métoclopramide, 5-HT3, dompéridone - constipation : laxatif - trouble du SNC : s'améliore parfois après qq jours - détresse respiratoire : prévention par augmentation très progressive - prurit : anti-histaminique
Lara-Solares *et al.*, 2017 (73)	2017	*Key opinion leaders* d'Amérique latine lors d'un sommet de travail (avril 2015) : *Change Pain Latin America*	Opioïdes pour DCNC – Recos	- EI chez environ 80 % des patients recevant un ttt opioïde - nausées, vomissements, constipation, somnolence, vertiges, prurit, troubles cognitifs, troubles neuroendocriniens, troubles érectiles, immunosuppression, hyperalgésie - toujours prévenir la constipation par prescription de laxatif, naloxone, méthylnaltrexone, rotation d'opioïde - addiction, surveillance accrue des patients avec FDR
***American College of Physicians*, 2017 (26)**	2017	*American College of Physicians*	Lombalgie chronique – Recos	Nausées, vertiges, constipation, vomissements, somnolence, sécheresse buccale
***American College of Physicians*, 2017 (25)**	2017	*American College of Physicians*	Lombalgie chronique – Revue systématique et méta-analyse	- opioïdes = risque supérieur d'EI, nausées, vomissements, constipation, vertiges, somnolence et sécheresse buccale
***American Society of Interventional Pain Physicians*, 2017 (67)**	2017	*American Society of Interventional Pain Physicians*	Opioïdes pour DCNC – Recos	- lombalgie chronique : 50 % des patients arrêtent ttt opioïdes pour EI ou absence d'efficacité - le tapentadol a été associé à un profil d'innocuité et une tolérance plus favorables que l'oxycodone
Cooper *et al.*, 2017 (96)	2017	*Cochrane*	Morphine pour DN – Revue syst. et méta-analyse	- EI plus fréquents sous morphine *vs* placebo - EI rapportés typiques et connus de la morphine

Lange *et al.*, 2017 (102)	2017	non	Tapentadol pour douleur chronique de gonarthrose – Analyse poolée de 2 ECR	- comparaison du risque relatif entre tapentadol LP et oxycodone LP a montré un risque plus faible pour le tapentadol LP de vomissements (0,35 [IC à 95 % 0,26 ; 0,48]), de prurit (0,36 [IC à 95 % 0,24 ; 0,55]), de constipation (0,51 [IC à 95 % 0,42 ; 0,62]), des nausées (0,57 [IC à 95 % 0,47 ; 0,68]) ou de la somnolence (0,63 [IC à 95 % 0,48 ; 0,83]) que pour l'oxycodone LP -arrêt du ttt pour EI était significativement plus court dans groupes tapentadol et oxycodone *vs* placebo ; et significativement plus court dans le groupe oxycodone LP *vs* tapentadol LP
Duehmke *et al.*, 2017 (95)	2017	*Cochrane*	Tramadol pour DN – Revue syst. et méta-analyse	- tout évènement indésirable était plus élevé avec le tramadol (58 %) qu'avec le placebo (34 %) (4 études, 266 participants, 123 évènements ; RR 1,6 (IC à 95 % 1,2 à 2,1) ; NNH 4,2 (IC à 95 % 2,8 à 8,3)) - arrêt du ttt pour EI était plus élevé avec le tramadol (16 %) qu'avec le placebo (3 %) (6 études, 485 participants, 45 évènements; RR 4,1 (IC à 95 % 2,0 à 8,4) ; NNH 8,2 (IC à 95 % 5,8 à 14))
Voon *et al.*, 2017 (128)	2017	non	DCNC et mésusage opioïdes – Revue de revues	- syndrome de dépendance aux opioïdes chez patients avec opioïdes pour DCNC : * prévalence 3 %-26 % * incidence 0,5 % - trouble de l'usage de substances : * prévalence 3 %-48 % - usage problématique (mésusage, abus, addiction) < 1 %-81 % : * abus 0,43 %-8 % * mésusage 8 %-29 % * addiction 0,05 %-14 %
Els *et al.*, 2017 (123)	2017	*Cochrane*	EI pour ttt à moyen et long terme par opioïdes dans DCNC – Revue de revues	- risque significativement accru de subir EI avec les opioïdes *vs* placebo (rapport de risque (RR) 1,42, intervalle de confiance (IC) à 95 % de 1,22 à 1,66), ainsi qu'avec les opioïdes *vs* un comparateur pharmacologique actif non opioïde, avec un rapport de risque similaire (RR 1,21, IC à 95 % 1,10 à 1,33) - risque significativement accru de subir un EIG avec les opioïdes *vs* placebo (RR 2,75 IC à 95 % 2,06 à 3,67)

				- RR significativement plus élevés avec les opioïdes *vs* placebo pour un certain nombre d'EI spécifiques : constipation, étourdissements, somnolence, fatigue, bouffées de chaleur, augmentation de la transpiration, nausées, prurit et vomissements - N'ont pas été évalués : dépendance, trouble cognitif, symptômes dépressifs ou troubles de l'humeur, hypogonadisme ou autre dysfonctionnement endocrinien, dépression respiratoire, dysfonction sexuelle et apnée du sommeil ou troubles respiratoires du sommeil
Meske *et al.*, 2018 (71)	2018	non	Opioïdes *vs* placebo pour DCNC – Méta-analyse des essais en *Enriched Enrollement Randomized Withdrawal Trials*	- Les EI et les EIG signalés après la randomisation étaient similaires entre opioïdes et placebo dans toutes les études. Le taux d'arrêt moyen pondéré global était numériquement plus élevé pour le placebo (42,1 %) que pour les opioïdes (31,0%). Il y avait une petite, mais statistiquement significative différence dans le % de patients qui ont arrêté en raison d'un EI dans le groupe opioïdes *vs* groupe placebo (estimation RD [SE] : 0,021 [0,008], p = 0,011) ATTENTION méta-analyse d'études au design d'EERW (avec phase de *run-in*) Supériorité des opioïdes pas cliniquement pertinente
Higgins *et al.*, 2018 (129)	2018	non	Incidence abus et dépendance chez patients sous opioïdes pour DCNC – Revue syst. et méta-analyse	- 4,7 % des patients ayant des opioïdes pour DCNC ont un diagnostic *de novo* de dépendance ou abus d'opioïdes
Haute Autorité de santé/Collège national des gynécologues et obstétriciens français, 2017 (76)	2017	HAS – Collège national des gynécologues et obstétriciens français	PEC de l'endométriose – Recos	- aucune étude n'a évalué l'efficacité des opioïdes dans les douleurs d'endométriose
Lange *et al.*, 2018 (116)	2018	non	Tapentadol dans douleur d'arthrose du sujet âgé – Analyse poolée de 2 ECR	- Proportion de patients atteints EI comparable entre les groupes d'âge pour chacun des trois médicaments d'essai (tapentadol, oxycodone et placebo) - Grandes différences entre tapentadol LP et l'oxycodone LP sur nausées, vomissements et constipation, toutes en faveur du tapentadol LP

Noori *et al.*, 2019 (84)	2019	non	Opioïdes *vs* non-opioïdes pour NP, douleur PR, lombalgie chronique – Revue narrative	- DN : Les évènements indésirables étaient plus fréquents avec le ttt aux opioïdes, mais ne mettaient pas la vie en danger. Les évènements indésirables les plus courants étaient la constipation, la somnolence, les nausées, les étourdissements et les vomissements - PR : Le ttt par opioïdes était associé à plus d'évènements indésirables - Lombalgie chronique : Les participants prenant des opioïdes avaient une incidence statistiquement plus élevée d'effets indésirables, notamment des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements et constipation), des étourdissements, de la somnolence et une sécheresse buccale
Petzke *et al.*, 2020 (85)	2020	non	Opioïdes pour lombalgie chronique – Revue syst. et méta-analyse	- *vs* placebo ECR parallèle ou *crossover* * arrêt pour EI : très faible qualité preuves, les opioïdes présentaient un préjudice cliniquement pertinent * arrêt pour inefficacité : très faible qualité preuves, aucun avantage cliniquement pertinent des opioïdes - *vs* placebo, design type EERW (avec phase de *run-in*) * arrêt pour inefficacité : très faible qualité preuves, intérêt cliniquement pertinent des opioïdes
Gaskell *et al.*, 2016 (74)	2016	*Cochrane*	Oxycodone pour FM – Revue syst. et méta-analyse	Aucune donnée retrouvée de risque de l'oxycodone dans la FM
Pereira da Rocha *et al.*, 2020 (90)	2020	non	Tramadol pour FM – Revue syst.	- Deux ECR ont évalué la sécurité, ne trouvant aucune différence entre les groupes recevant du tramadol en monothérapie *vs* groupe recevant placebo Le groupe tramadol/paracétamol (118 participants) a rapporté plus d'évènements indésirables que le groupe placebo (87 participants) - Les nausées et les maux de tête étaient les évènements indésirables les plus signalés et aucun évènement indésirable grave n'a été signalé

3.3. Précautions à prendre

Les différentes recommandations internationales de prescription des antalgiques opioïdes dans un contexte de douleurs chroniques non cancéreuses ont de nombreux points communs.

Tout d'abord, les recommandations insistent sur la nécessité d'un interrogatoire et examen clinique détaillé (24, 133-135), avec une évaluation exhaustive de l'ensemble des caractéristiques de la douleur, du diagnostic sous-jacent et une évaluation psychologique et psychosociale (62, 73, 118, 124, 136-139). L'avis du spécialiste d'organe est important afin de favoriser le traitement étiologique en première intention (67).

Le recours aux antalgiques opioïdes pour des douleurs chroniques non cancéreuses est envisageable dans le cadre de lombalgie/lomboradiculalgie chronique (26, 65, 66, 82, 138, 140, 141), d'arthrose des membres inférieurs (65, 66, 138) (mais la plus récente recommandation de prise en charge de l'arthrose a émis une recommandation contre le recours aux opioïdes pour les douleurs d'arthrose (88)), les douleurs musculo-squelettiques chroniques (140) et les douleurs neuropathiques (65, 66, 107). Les antalgiques opioïdes ne peuvent être recommandés dans la prise en charge des céphalées primaires et douleurs de la face (66, 140), dans les douleurs pelviennes chroniques (142), dans la fibromyalgie (66) (exception faite du tramadol (75)), chez les patients ayant un trouble de l'usage de substances non pris en charge (143, 144) et chez les patients ayant une pathologie psychiatrique non prise en charge (130, 143).

Dans l'ensemble des situations mentionnées, il ne faut envisager le recours aux antalgiques opioïdes que si la balance bénéfices/risques est favorable (133), si la douleur est sévère (67) ou si le retentissement fonctionnel ou sur la qualité de vie est majeur (67, 119). Enfin, il convient de ne pas introduire un traitement par antalgique opioïde sans avoir préalablement essayé tous les traitements, pharmacologiques ou non, pouvant trouver une indication dans l'étiologie de la douleur chronique du patient (24, 63, 73, 77, 83, 112, 118, 132, 134, 143, 145, 146).

La prescription d'antalgiques opioïdes doit s'inscrire dans une prise en charge multimodale du patient ayant une douleur chronique (65, 82, 97, 118, 119, 136, 147, 148). Le préalable à toute prescription est la réflexion sur les objectifs d'amélioration attendus sous traitement. Ces objectifs doivent être fixés en amont de la première prescription et en commun avec le patient (62, 67, 112, 118, 124, 134, 137, 145, 148). Ils doivent être réalistes (131) et pertinents (118, 146). À titre d'exemple, une amélioration de 30 % du score de douleur ou d'un score fonctionnel ou d'un score de qualité de vie est retenue comme l'objectif à atteindre dans plusieurs recommandations (66, 67, 135, 136). Ces objectifs peuvent faire l'objet d'un contrat thérapeutique entre le patient et le prescripteur (63, 67, 124, 145). Lorsqu'un traitement par antalgique opioïde va être initié, une information du patient sur les bénéfices potentiels et surtout les risques doit être faite (63, 134, 136, 139, 143, 145, 146), avec une éducation au maniement des molécules (67, 130), voire la signature d'un consentement (143).

La prescription d'antalgique opioïde doit se faire à la dose initiale la plus faible possible (62, 67, 73, 112, 119, 125, 137, 143-145, 149), plusieurs recommandations fixent des doses initiales qui ne devraient pas dépasser 40 mg/j d'EQM (67, 137) ou 50 mg/j d'EQM (143). L'initiation doit se faire avec une titration lente et progressive (135, 136, 139, 141), plutôt avec le recours à des formes à libération immédiate (66, 67, 73, 112, 119, 134, 136, 144, 145) (à l'exception du fentanyl transmuqueux (66)) puis, lorsque la dose thérapeutique est identifiée, un recours à des formes à libération prolongée (66, 73, 144, 146). Les recommandations de l'*European Pain Federation* plaident pour une introduction directe de formes à libération prolongée qui permettraient une meilleure observance du traitement,

moins d'exacerbations douloureuses et moins de mésusage selon les auteurs (62). Le fentanyl transdermique n'est pas recommandé en initiation d'un traitement antalgique opioïde (62, 66, 124).

Avant l'initiation d'un traitement antalgique opioïde, on recherchera les facteurs de risque de mésusage (66, 67, 83, 112, 118, 124, 133, 134, 137, 145, 146). De même, à chaque renouvellement, on recherchera des éléments pouvant orienter vers un mésusage (24, 66, 67, 112, 118, 130, 132, 139, 144, 145). Concernant la co-prescription de benzodiazépines, il est recommandé d'arrêter le traitement (62, 136). Si l'arrêt est impossible, alors la co-prescription d'antalgique opioïde est contre-indiquée dans plusieurs recommandations (112, 132, 137, 144).

Le patient chez qui un antalgique opioïde a été initié doit faire l'objet d'une réévaluation régulière (62, 63, 67, 77, 112, 118, 131-134, 136, 143-145, 148). Au cours de ces réévaluations, on vérifiera l'atteinte des objectifs qui ont été fixés avant l'introduction du traitement (63, 65, 137, 146), ainsi que l'existence d'effets secondaires (62, 67, 73, 118, 131, 133, 135, 136, 139, 144-146). Il convient de prévenir systématiquement la survenue des effets indésirables les plus fréquents : constipation et nausées/vomissements, avec des traitements symptomatiques adaptés (62, 66, 67, 118).

Lors des réévaluations successives, on recherchera si les objectifs d'amélioration sont atteints et l'arrêt du traitement sera envisagé si ce n'est pas le cas (24, 62, 67, 118, 134-136, 148). Ainsi, il n'est pas recommandé de poursuivre un traitement au-delà de 3 mois en l'absence de bénéfice (65, 66, 112, 132). D'autres recommandations évoquent l'intérêt d'un test thérapeutique initial soit de courte durée (moins de 90 jours) (144), soit de 6 mois (62), soit sans évoquer de durée précise (118, 124, 139, 143).

Les recommandations internationales attirent l'attention sur des doses maximales d'antalgiques opioïdes à ne pas dépasser dans un contexte de douleur chronique non cancéreuse. Cette dose est extrêmement variable : 50 mg/j d'EQM (24), 90 mg/j d'EQM (112, 119, 137, 143, 144), une fourchette entre 90 et 120 mg/j d'EQM (73), une fourchette plus large entre 90 et 200 mg/j d'EQM (125), 120 mg/j d'EQM (132), une fourchette entre 120 et 180 mg/j d'EQM (146), 150 mg/j d'EQM (66), 180 mg/j d'EQM (138). Une revue *Cochrane* rappelle, par ailleurs, qu'aucun argument factuel ne peut être avancé sur à forte dose (>200 mg/j EQM) (123).

Un avis spécialisé en algologie et/ou en addictologie et/ou en psychiatrie doit s'envisager dans les situations douloureuses complexes que cela soit dans le diagnostic ou dans l'évaluation globale du patient (24, 66, 134, 137, 145), en cas d'antécédents d'abus de substance ou d'abus actuel ou de mésusage d'un antalgique opioïde (66, 134, 144, 146), en cas de dose prescrite supérieure à 120 mg/j d'EQM (70, 73, 132), 150 mg/j d'EQM (66), 180 mg/j d'EQM (138, 146).

Tableau 8. Résumé des informations clés des études concernant les précautions à prendre ou recommandations

Référence	Année	Société savante	INDICATION – type de texte	PRÉCAUTIONS RECOS
***American Academy of Addiction Psychiatry*, 2009 (133)**	2009	*American Academy of Addiction Psychiatry*	DCNC – Reco de prescription des opioïdes	Si prescription > 1 mois : - interrogatoire + examen clinique (recherche plainte disproportionnée par rapport à clinique objective) - rechercher risque addiction préalable - balance bénéfices/risques favorable - réévaluation régulière recherchant inefficacité (intensité douleur et/ou fonction) ; mésusage ; effets indésirables - prévoir une PEC douleur spécialisée si opioïdes en chronique dans DCNC
Kroenke *et al.*, 2009 (63)	2009	non	DCNC – revue narrative	- maximiser recours aux ttt non opioïdes - informer les patients des bénéfices, risques y compris addiction - contrat de soin - suivi régulier (2, 3 mois) - colliger bénéfice sur douleur et/ou fonction - éviter augmentation dose sans évaluation complète - rotation si tolérance - si patient à risque abus/addiction : prendre avis spécialisé
***American Society of Anesthesiologists/American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 2010 (82)**	2010	*American Society of Anesthesiologists/American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine*	DCNC – Reco globale de PEC des DCNC	Opioïdes peuvent être utilisés pour lombalgie ou DN dans le cadre d'une PEC multimodale
Papaleontiou *et al.*, 2010 (64)	2010	non	DCNC chez patients > 60 ans – Méta-analyse	Usage court des opioïdes chez patients > 60 ans montre diminution douleur et amélioration fonction

Stein *et al.*, 2010 (65)	2010	Résumé des recos de la Société allemande d'étude de la douleur	DCNC – Revue syst. et recos	- Opioïdes peuvent être envisagés pour arthrose, DN, lombalgie - Ttt max de 3 mois avec suivi régulier et dans le cadre d'une PEC multimodale - Switch si EI mais pas d'intérêt si recherche d'efficacité après échec d'une première molécule - À 6 semaines vérifier efficacité du ttt sur la douleur - Ttt > 3 mois uniquement chez patients bien sélectionnés après réévaluation de l'ensemble de la PEC et évaluation risque addiction
Rolfs *et al.*, 2010 (134)	2010	Groupe travail multidisciplinaire Utah	Opioïdes pour DCNC – Reco de bonne prescription	- Évaluation complète avant prescription opioïdes pour DCNC - Essai de toutes les autres alternatives thérapeutiques avant introduction opioïdes - Recherche FDR de mésusage/abus avant première prescription - Contrat de soin avec objectifs d'amélioration prédéfinis - Information du patient sur bénéfices/risques - Essai thérapie initiale avec forme à LI - Réévaluations régulières +++ - Arrêt si objectifs non atteints - Prescripteur doit tracer l'ensemble des infos/documents - Avis spécialisé si DCNC complexe, patient avec comorbidités
Altman et Smith, 2010 (83)	2010	non	Arthrose et lombalgie chronique – revue syst.	- Opioïdes quand échec des ttt non opioïdes - Recherche FDR de mésusage
Pillastrini *et al.*, 2012 (150)	2012	non	Lombalgie chronique – revue des *guidelines* (n = 13)	Opioïdes ne sont cités que dans un tableau : utilisables sur période courte de ttt
Kahan *et al.*, 2011 (135)	2011	*National Opioide Use Guideline Group,* Canada	DCNC – Recos	- Indications retenues : douleurs nociceptives et neuropathiques - Évaluation clinique complète, recherche ATCD abus substance, co-morbidités psychiatriques - Titration lente et progressive - Dose optimale permet améliorer douleur et/ou fonction de 30 % - Dose « d'attention » > 200 mg/j/MEQ

				- Arrêt si objectif non atteint ou EIG
White *et al.*, 2011 (79)	2011	non	Lombalgie chronique – revue syst.	Opioïdes > placebo mais dans plus petite étude opioïdes pas différents des AINS
Kahan *et al.*, 2011 (136)	2011	non	DCNC – recos	- DN ou nociceptives définies - évaluation initiale exhaustive : intensité, retentissement fonction, FDR de mésusage, thymie, environnement social - amélioration 30 % douleur et/ou fonction - réévaluation régulière EI - information des patients - si BZD arrêt avant opioïdes, si maintien BZD, alors titration encore plus lente de l'opioïde -1re ligne ttt = codéine ou tramadol - opioïdes LI pour titration initiale puis arrêt sauf situations de douleurs intermittentes rarement récurrentes - titration initiale lente et progressive pour trouver dose minimum efficace - dose « d'attention » 200 mg/j EQM - en l'absence de bénéfice arrêt du ttt opioïdes - PEC pluridisciplinaire
Fine, 2012 (131)	2012	non	DC chez sujet âgé – revue narrative de recos	- non réaliste de croire/faire croire que toutes les douleurs disparaîtront sous ttt - établir des objectifs réalistes - attention particulière interaction médic et interaction opioïdes et maladie chronique + modifications physiologiques liées à l'âge - recherche des EI - réévaluation régulière
***American Society of Interventional Pain Physicians*, 2012 (137)**	2012	*American Society of Interventional Pain Physicians*	DCNC – recos	- évaluation globale du patient - screening pour utilisation préalable - programme de monitoring de la prescription - test de dépistage urinaire

				- établir un diagnostic somatique et psychiatrique - prescription d'examens complémentaires, avec attention et transmission des résultats de façon « pesée » - stratification des patients en 3 catégories de risque d'abus : faible, moyen, élevé - envisager une consultation spécialisée douleur en cas de fortes doses - établir des objectifs au ttt - utilisation opioïdes LI plutôt que LP - contre-indications absolues et relatives : instabilité respiratoire, pathologie psychiatrique mal équilibrée, risque suicidaire, consommation actuelle ou passée d'alcool/substance, allergie, utilisation concomitante de BZD - contrat de soin - initiation à faible dose 40 mg/j EQM, dose modérée 41-90 mg/j EQM, > 90 mg/j EQM dose forte - titration attentive si recours au LP - méthadone si échec des autres molécules, prescripteur formé - ECG avant méthadone - tests urinaires de surveillance - prévention de la constipation - poursuite du ttt si objectifs atteints, absence d'EIG, échec des autres thérapeutiques
***Pain Association of Singapore*, 2013 (140)**	2013	*Pain Association of Singapore Task Force*	DCNC – recos	- lombalgie chronique, preuves manquantes pour ttt >12 mois, opioïdes utilisés dans le cadre d'une PEC multimodale - cervicalgie, preuves manquantes, qq bénéfices à usage court de l'oxy. Utilisation des opioïdes si échec des autres alternatives thérapeutiques - douleurs MSK : opioïdes sont une alternative si échec des autres ttt - céphalées/douleurs orofaciales, pour céphalées épisodiques opioïdes peuvent être ttt de recours si échec ou CI aux autres ttt, prise quotidienne d'opioïdes peut être bénéfique à quelques patients avec céphalée chronique en échec des autres ttt, opioïdes non recommandés pour névralgie du trijumeau, névralgie glossopharyngée, douleur faciale idiopathique persistante

				- douleur pelvienne chronique : preuves manquantes, utilisation possible dans PEC multimodale - douleurs post-opératoires chroniques : preuve intérêt tramadol à court terme dans douleur membre fantôme, preuves manquantes pour autres douleurs post-opératoires - fibro, preuves manquantes sauf tramadol dans PEC multimodale - douleurs post-zostériennes, opioïdes si échec des autres thérapeutiques anti-neuropathiques -neuropathie diabétique, opioïdes si échec des autres thérapeutiques anti-neuropathiques
Sehgal *et al.*, 2013 (70)	2013	non	DCNC – revue litt.	- majorité des études 1-12 semaines - majorité des études ont exclu les patients avec douleurs multiples, troubles anxieux, troubles dépressifs… - non supérieur aux AINS, ATD TC ou AE - intérêt de la formation initiale des prescripteurs - exemple de l'État de Washington qui a imposé une consultation en centre anti-douleur pour une dose > 120 mg/j
Nuckols *et al.*, 2014 (125)	2014	non	DCNC – revue syst. des recos	- dose « d'attention » 90 à 200 mg/j EQM - titration faible dose, opioïde LI puis réévaluation rapide (qq jours à 2 semaines) - contrat de soins
Raff *et al.*, 2013 (119)	2013	*Cape Pelvic Pain Society, South African Rheumatism and Arthritis Association, South African Society of Anesthesiologists*	DCNC – recos	- DCNC PEC multimodale et multidisciplinaire - communication entre tous les acteurs de la PEC du patient - identification d'un médecin principal responsable du suivi/réseau entre les praticiens impliqués - opioïdes peuvent être prescrits pour DCNC modérée à sévère avec retentissement majeur sur QdV - établir diagnostic et évaluation douleur - contrat de soin, objectifs définis - utiliser LI pour titration, une fois dose efficace trouvée switch en LP

				- débuter à faible dose < 10 mg/j EQM - réévaluation 72 h - augmentation par palier de 10 mg/j sur 4-6 semaines - dose max 90 mg/j EQM
Reinecke *et al.*, 2015 (97)	2015	non	DCNC – méta-analyse efficacité opioïdes	- aucun ttt à lui seul permet amélioration cliniquement significative - prise en charge multimodale primordiale dans DCNC
Smith *et al.*, 2014 (138)	2014	Groupe douleur du *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*	DCNC – recos de prise en charge non spécialisée	- évaluation biopsychosociale comprenant aussi évaluation typologie douleur - favoriser les outils d'autosupport (*self-help*) - au moins une évaluation annuelle pour patients recevant ttt pharmacologique - opioïdes peuvent être envisagés pour lombalgie chronique et arthrose et continués uniquement si amélioration douleur - avis spécialisé si dose > 180 mg/j EQM - adresser patient avec DCNC à des programmes de gestion de la douleur (éducation thérapeutique) - exercices physiques réguliers - acupuncture peut être envisagée pour soulagement à court terme des douleurs de lombalgie chronique ou arthrose
Cheung *et al.*, 2014 (139)	2014	non	Opioïdes dans DCNC – revue de *guidelines*	- évaluation exhaustive en particulier psychologique, psychosociale et d'autres facteurs pouvant identifier potentiel mésusage - faire un test thérapeutique avec opioïdes avant ttt au long cours - information des patients des bénéfices et risques du ttt par opioïde - opioïdes le plus souvent non recommandés en première ligne, ne doivent être envisagés qu'après échec ou impossibilité des autres ttt - prescription (molécule, dose…) individualisée - ttt débuté à dose minimale avec augmentation très progressive - suivi régulier et réévaluation : efficacité, EI, mésusage
Oklahoma Health Care	2014	Groupe de travail, recos validées par nombreuses sociétés/fédérations de	DCNC – recos	- autres lignes de ttt doivent avoir été essayées avant opioïdes

***Authority*, 2014 (145)**		professionnels du soin de l'Oklahoma		- évaluation exhaustive de la douleur, si changement de service de prise en charge, le dossier précédent doit être récupéré avant prescription d'opioïdes - rechercher abus/addiction avant prescription - contrat de soin avec le patient, comporte objectifs attendus avec le ttt, un seul médecin coordonnateur - information bénéfices/risques du ttt - initiation à faible dose et sur durée courte, préférentiellement avec LI - réévaluations régulières - arrêt si EI > bénéfices, ou mésusage - avis spécialisé si situation complexe - ne pas remplacer prescription perdue/volée/détruite - il n'est pas recommandé d'utiliser des voies IV/IM - LP associée à risque d'overdose accru, prescription réservée aux prescripteurs connaissant indications/risques/monitoring régulier - ttt doit être stocké en sécurité
***American College of Occupational and Environmental Medicine*, 2014 (24)**	2014	*American College of Occupational and Environmental Medicine*	Opioïdes pour DCNC – Recos	- interrogatoire et examen exhaustifs - vérification de l'absence d'essai antérieur d'opioïdes - opioïdes sur échec des autres ttt - dose max 50 mg/j EQM - contrat de soin avec le patient, spécifiant objectifs, risques - test urinaire à l'initiation et durant le suivi - arrêt en l'absence de bénéfices, si EIG, si mésusage - consultation avec un addictologue ou un psychiatre pour une situation douloureuse complexe
***Canadian Pain Society*, 2014 (151)**	2014	*Canadian Pain Society*	DN – Recos	- tramadol et opioïdes LP en deuxième ligne de ttt - méthadone et tapentadol en troisième ligne de ttt
Santos *et al.*, 2015 (101)	2015	*Cochrane*	Tapentadol DC MSK – Revue syst. et méta-analyse	- problème signification clinique des faibles différences observées en matière d'efficacité

Mai *et al.*, 2015 (132)	2015	non	Opioïdes pour accident du travail – Recos	- évaluation du bénéfice clinique à 6 semaines de l'accident puis à 3 mois puis périodiquement - CI de prescription parentérale, mépéridine, méthadone pour douleur aiguë ou paroxystique, opioïde LP pour douleur aiguë ou post-opératoire chez patient naïf d'opioïde - non recommandé : association avec BZD ou barbituriques - échec des alternatives de PEC - contrat de soin - consultation algologue si dose > 120 mg/j EQM - réévaluation régulière efficacité, EI, mésusage/addiction
***International Society of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology*, 2015 (142)**	2015	Société autrichienne, anglaise, allemande, française, hollandaise, suédoise et internationale de *Psychosomatic* *Obstetrics and Gynaecology*	Douleurs pelviennes chroniques – Recos	- les analgésiques au long cours ne sont pas recommandés -> il n'y a pas de précision sur le terme analgésique
***British Pain Society*, 2012 (146)**	2012	*British Pain Society*	Opioïdes pour DCNC – Recos	- opioïdes sont prescrits pour réduire intensité douloureuse mais données concernant efficacité à long terme sont manquantes - soulagement complet de la douleur avec opioïdes est rarement atteint, l'objectif du ttt doit donc être d'améliorer suffisamment la fonction, le retentissement social et émotionnel - 80 % des patients recevant un opioïde vont avoir au moins 1 EI, ils doivent donc être prévenus des EI avant ttt - patients doivent être informés du manque de connaissance sur les effets à long terme des opioïdes, en particulier immunitaires et endocriniens - les opioïdes ne doivent pas être la première ligne de ttt si d'autres alternatives thérapeutiques ayant fait la preuve de leur efficacité existent - la décision d'introduire un ttt au long cours par opioïdes doit être partagée entre le prescripteur, le patient, son entourage. Les modalités de suivi doivent être discutées avant le ttt

				- quand la situation le permet, le recours aux opioïdes LP doit être favorisé, à intervalles réguliers - la voie injectable ne doit pas être utilisée en DCNC - une réévaluation attentive des bénéfices et EI doit être faite - en l'absence d'efficacité pour une dose entre 120-180 mg/j EQM, un avis d'algologue est très recommandé - un risque de mésusage existe - si un mésusage apparaît, il faut un avis rapide d'un addictologue ou d'un algologue - les patients ayant un ATCD d'abus de substances ou des troubles psychiques sont plus à risque de mésusage, ils doivent donc être réévalués très régulièrement
***Centers for Disease Control and Prevention*, 2016 (112)**	2016	*Centers for Disease Control and Prevention* – États-Unis - Écriture et relecture par représentants multiples sociétés savantes	Opioïdes pour DCNC – Recos	- PEC non médicamenteuse ou non opioïdes doit être privilégiée avant opioïdes pour DCNC - établir des objectifs de ttt (intensité douleur, fonction) et considérer dès le début les conditions d'arrêt si les bénéfices < risques. Maintien du ttt seulement si objectifs atteints et bénéfices > risques - réévaluation régulière - initiation ttt avec opioïdes LI - initiation dose minimale, réévaluation très régulière, dose d'attention 50 mg/j EQM ; dose à ne pas dépasser 90 mg/j EQM - bascule vers opioïdes au long cours est souvent initiée par prescription initiale d'opioïdes pour douleur aiguë, en cas de prescription pour douleur aiguë, estimation précautionneuse de la durée de la douleur aiguë afin de prescrire la juste durée - réévaluation entre 1 et 4 semaines après prescription initiale ou augmentation de dose ; puis réévaluation tous les 3 mois. Diminution voire arrêt du ttt si risques > bénéfices - avant initiation évaluation des FDR d'EI - prescription de naloxone si FDR d'overdose (ATCD overdose, histoire d'abus de substances, dose > 50 mg/j EQM, co-prescription de BZD) - reprendre historique des ttt des patients et vérification du programme de l'état de monitoring des opioïdes - tests urinaires avant prescription et annuel

				- éviter co-prescription opioïdes et BZD - prise en charge des patients avec mésusage
Société française d'évaluation et de traitement de la douleur, 2016 (66)	2016	SFETD	Opioïdes pour DCNC – Recos	- opioïdes peuvent être envisagés pour douleur arthrose membres inférieurs, lombalgies réfractaires et DN - opioïdes après échec des autres ttt, évaluation globale du patient et information sur bénéfices et risques - ne pas utiliser opioïdes pour douleurs dysfonctionnelles et céphalées primaires - il n'est pas recommandé de poursuivre un ttt opioïde > 3 mois sans amélioration sur la douleur ou la fonction ou la QdV - il est recommandé de ne pas dépasser 150 mg/j EQM. Un avis spécialisé est recommandé au-delà - tous les opioïdes forts semblent similaires en termes d'efficacité, quelle que soit l'indication. À ce jour, il n'est pas recommandé d'utiliser un opioïde fort plus qu'un autre - prévenir les EI les plus fréquents - rechercher FDR de mésusage avant prescription - rechercher mésusage lors du renouvellement - face à addiction ou mésusage, avis spécialisé recommandé - avis spécialisé * si absence d'étiologie * si comorbidité psychiatrique * si FDR de mésusage * si douleur persiste malgré augmentation dose * si ttt > 3 mois - privilégier les formes LP, formes LI pour titration - ne pas utiliser fentanyl TM - réévaluer à chaque renouvellement bénéfices et risques
Just *et al.*, 2016 (130)	2016	non	Dépendance aux opioïdes – Revue	Contre-indication aux opioïdes :

				- céphalées primaires - douleur des syndromes dysfonctionnels FM : - douleur liée à un trouble psychique (SSPT, dépression atypique, trouble anxieux généralisé) - co-morbidité d'un trouble sévère de l'humeur - ATCD mésusage médicament - femme enceinte ou projet de grossesse Stratégies préventives : - éducation et conseil des patients - respect des indications des opioïdes - identification rapide des patients à risque et des comportements à risque Suspicion de dépendance doit être PEC rapidement Questionnaire de screening : COMM et SOAPP-R Tests de dépistage urinaire (opioïdes et autres toxiques, ainsi que BZD) Si apparition d'un mésusage : - diminution des doses - petits intervalles de prescription - tests urinaires - contrôle de la délivrance - recours à opioïdes LP - soutien psychologique -> si échec recours addictologue
Cheung *et al.*, 2016 (118)	2016	*Hospital Authority Multidisciplinary Committee on Pain Medicine* – Hong Kong	Opioïdes chroniques pour DCNC – Recos	- ttt opioïdes au long cours pour DCNC doit s'inscrire dans PEC multidisciplinaire - opioïdes seulement si échec de toutes les autres options pharmacologiques et non pharmacologiques - objectifs définis préalablement

				- objectif = diminution raisonnable de la douleur et des symptômes associés, amélioration de la fonction - examen clinique exhaustif + évaluation psychosociale - évaluation du risque de mésusage ou addiction - avant ttt au long cours, essai thérapeutique pour évaluer dose efficace - choix de la molécule individualisé - patients sous opioïdes ayant des troubles cognitifs ou ralentissement psychomoteur doivent être prévenus des risques vis-à-vis conduite auto ou autres activités dangereuses - utilisation déconseillée pendant grossesse - surveillance du ttt : intensité douleur, fonction, observance et EI - si changement de molécule, calcul équianalgésique selon table (fournie dans article), réduction de la dose calculée par précaution de sécurité, réévaluation rapide après rotation - anticiper et prendre en charge les EI - si mésusage détecté, réévaluer le patient et ajuster le ttt - arrêt du ttt si usage problématique - ttt chronique arrêté si objectifs non atteints, EI ou usage problématique - arrêt progressif pour éviter sevrage
***European Pain Federation*, 2017 (62)**	2017	*European Pain Federation*	Opioïdes pour DCNC – Recos	- évaluation de la douleur * nature de la douleur, réponse aux ttt antérieurs * intensité douloureuse et sensibilité potentielle aux opioïdes * impact de la douleur dans la VQ * évaluation psychologique, évaluation risque addiction * co-morbidité significative (rein, foie, patho respiratoire…) - définir des objectifs de ttt : intensité douloureuse et amélioration fonction ou VQ - PEC anticipée des EI - choix de la molécule individualisé

				* préférence et habitude du prescripteur, disponibilité de la molécule * interaction avec ttt du patient * pas de données de supériorité d'une molécule * fentanyl TD non recommandé pour douleur aiguë, non contrôlée - test thérapeutique initial * 1 prescripteur-1 pharmacie * surveillance médicale rapprochée * suivi douleur, EI * qq semaines à qq mois * dose minimale possible, préférentiellement LP * attention aux patients ayant un autre ttt avec effets centraux : BZD. Si possible ne pas associer opioïdes et BZD - opioïdes LP permettent meilleure adhésion au ttt, moins d'exacerbations douloureuses, moins d'addiction/abus ou mésusage - prévention de EI prévisibles, en particulier constipation. Prescription systématique laxatif - si nausées antagoniste récepteur dopamine - rotation entre molécules en utilisant table d'équivalence avec réduction de précaution de 25-50 % lors prescription de la nouvelle molécule. Autre possibilité arrêt progressif de la première molécule, puis introduction à dose progressivement croissante de la nouvelle molécule - surveillance régulière patient : atteinte objectifs thérapeutiques et EI. À 6 mois discuter réduction/arrêt pour réévaluer intérêt de la poursuite du ttt - arrêt si objectifs thérapeutiques non atteints ou EI non supportables ou mésusage ou bénéfice suffisant avec ttt non opioïde - population particulière : * insuffisance rénale : éviter prescription codéine, morphine, péthidine, tramadol. Moins problématique oxycodone. Probablement le moins toxique fentanyl, buprénorphine

				* insuffisance hépatique : éviter prescription codéine, espacer intervalle entre prises ou réduire doses tramadol, tapentadol, morphine et oxycodone * patients à risque abus : tests urinaires, programme de surveillance, limitation dose - conduite/travail : si patient sous dose stable depuis au moins 5-7 jours pas ou peu d'altération des capacités à la conduite auto (en l'absence d'autre ttt avec effet central). Importance de l'information au patient
Kim *et al.*, 2017 (124)	2017	*Korean Pain Society*	Opioïdes et DCNC – Recos	- évaluation douleur, fonction, psychologique, sommeil, risque d'addiction, compréhension du mécanisme de la douleur - opioïdes = deuxième voire troisième ligne de ttt - historique du patient vis-à-vis opioïdes (tests urinaires) - objectif ttt = amélioration de la QdV : intensité douleur, amélioration fonction - contrat de soin avec le patient - commencer avec codéine ou tramadol, dose minimale et augmentation lente et très progressive, palier suivant = morphine, oxycodone ou hydromorphone - fentanyl non recommandé au début de la PEC - période d'essai thérapeutique avec opioïdes = qq semaines à qq mois - dose plafond non tranchée par les auteurs 200-120-90 mg/j EQM - rotation en utilisant table d'équivalence avec prescription nouvelle molécule à 50-75 % de sa dose théorique en équivalence - surveillance régulière du patient
Lara-Solares *et al.*, 2017 (73)	2017	*Key opinion leaders* d'Amérique latine lors d'un sommet de travail (avril 2015) : *Change Pain Latin America*	Opioïdes pour DCNC – Recos	- début d'un ttt par opioïdes si douleur modérée à sévère, échec des ttt pharmacologiques non opioïde, douleur impact fonction et VQ - consentement éclairé du patient avec notamment information sur le diag, les objectifs du ttt, les risques, recommandations de titration - évaluation exhaustive de la douleur, du diagnostic, des co-morbidités, co-ttt, psychologique - initiation à faible dose, augmentation progressive sur plusieurs jours (intervalles proposés 5-7 jours) - opioïdes LI plus « sûrs » en initiation puis relais par opioïdes LP lorsque dose stabilisée

				- dose limite 90-120 mg/j EQM - avis spécialisé si absence d'amélioration douleur malgré 3 paliers de dose, dose supérieure à 90-120 mg/j EQM, si augmentation de 50 % de la dose ne permet pas soulagement, mésusage - dose d'équilibre = obtention soulagement douleur et EI tolérables - 1 médecin référent pour réévaluer efficacité, EI - 1 pharmacie
***American College of Physicians*, 2017 (26)**	2017	*American College of Physicians*	Lombalgie chronique – Recos	- chez patients avec lombalgie chronique en échec de ttt non pharmacologique, le ttt pharmacologique de première intention est les AINS et en deuxième ligne tramadol ou duloxétine. Les opioïdes autres peuvent être envisagés après échec de ces 2 premières lignes si les bénéfices attendus sont supérieurs au risque et que le patient est prévenu des risques et des bénéfices réalistes attendus
***American Society of Interventional Pain Physicians*, 2017 (67)**	2017	*American Society of Interventional Pain Physicians*	Opioïdes pour DCNC – Recos	- Problème majeur de la littérature = absence de données sur les ttt opioïdes au long cours Recommandations i. Étapes initiales de la prescription 1. Évaluation et documentation complètes de la douleur 2. Dépistage de l'abus d'opioïdes pour identifier les abuseurs 3. Utilisation des programmes de surveillance des médicaments sur ordonnance 4. Utilisation des tests de dépistage urinaire 5. Établir un diagnostic somatique et psychiatrique 6. Envisager une imagerie, examen spécialisé pour établir diagnostic 7. Établir la nécessité du ttt en fonction de la douleur et/ou de l'incapacité moyenne modérée à sévère (≥ 4 sur une échelle de 0 à 10) 8. Stratifier les patients en fonction du risque 9. Établir des objectifs de ttt : soulagement de la douleur et amélioration de la fonction 10. Obtenir un accord ii. Évaluation de l'efficacité du ttt opioïde à long terme 11. Initier faible dose et LI avec une surveillance appropriée

				12. Envisager jusqu'à 40 mg/j EQM = faible dose, 41 à 90 mg/j EQM = dose modérée et plus de 91 mg/j EQM = dose élevée 13. Éviter les opioïdes LP pour l'initiation d'un ttt 14. Recommander la méthadone uniquement après l'échec d'un autre ttt opioïde et uniquement par des cliniciens ayant une formation spécifique sur ses risques et ses utilisations 15. Comprendre et éduquer les patients sur l'efficacité et les conséquences indésirables 16. Efficacité similaire pour les opioïdes LP et LI avec des conséquences néfastes accrues des opioïdes LP 17. Évaluer périodiquement le soulagement de la douleur et/ou l'amélioration fonction ≥ 30 % sans EI 18. Ne recommander des opioïdes LP ou à forte dose que dans des circonstances spécifiques de douleur intraitable sévère iii. Surveillance de l'observance et des effets secondaires 19. Surveiller l'observance, les abus et la non-conformité par les UDT et PDMP 20. Surveiller périodiquement les patients sous méthadone avec un électrocardiogramme 21. Surveiller les EI, y compris la constipation, et les gérer de manière appropriée, y compris l'arrêt des opioïdes lorsque cela est indiqué iv. Phase finale 22. Continuer la surveillance médicale continue si résultats appropriés 23. Interrompre le ttt en cas d'absence de réponse, de conséquences indésirables et d'abus avec réadaptation
Guerriero, 2017 (149)	2017	non	Opioïdes DCNC patients âgés – Revue	- Tenir compte des changements physiologiques liés à l'âge (clairance de la créatinine, fonction hépatique, albumen sérique) - Évaluer la polypharmacie - Considérer la multimorbidité - Utiliser des outils pour évaluer le risque de dépendance - Objectifs de ttt réalistes et établir un plan thérapeutique

				- Envisager l'exercice physique et une PEC psychologique - Commencer à la dose la plus faible possible et augmenter selon tolérance et efficacité - Intervalle de dosage plus long et une surveillance régulière - Rotation opioïde peut être indiquée en cas d'EI inacceptables ou efficacité insuffisante - Privilégier la voie orale - Faibles doses d'opioïdes forts devraient être préférées aux opioïdes faibles en raison de leur efficacité et de leur innocuité - Opioïdes forts généralement recommandés chez les personnes âgées fragiles sont la buprénorphine, l'hydromorphone et l'oxycodone - Formulations LP et TD sont généralement préférées (faible risque de dépendance et d'effets indésirables) - Prévention constipation avec laxatifs
Dureja *et al.*, 2017 (147)	2017	*Pain Working Group* Inde	Ttt pharmacologique DCNC – Recos	- La douleur chronique Les objectifs PEC : réduction douleur, réduction détresse émotionnelle, amélioration fonction et bien-être psychosocial - Thérapie multimodale impliquant une combinaison de ttt est recommandée pour le ttt des DCNC * non-opioïdes (paracétamol, AINS et inhibiteurs sélectifs de la COX-2) * opioïdes * ATD TC * corticostéroïdes * sédatifs et anxiolytiques Douleur nociceptive -> opioïdes mais ttt adapté à cause de la douleur DN -> opioïdes en deuxième/troisième ligne

Busse *et al.*, 2017 (143)	2017	Canada Multiexperts groupe écriture, groupe de lecture	Opioïdes et DCNC – Recos	- Avant opioïdes, optimisation de la pharmacothérapie non opioïdes et du ttt non pharmacologique - Si échec des autres ttt, faire un test opioïdes plutôt que ttt continu - Patients DCNC avec un trouble lié à l'usage de substances actives pas d'initiation opioïdes - Patients DCNC avec une pathologie psychiatrique actuelle, dont le ttt non opioïde a été optimisé, et qui ont une douleur problématique persistante : stabiliser la pathologie psychiatrique avant d'envisager un essai d'opioïdes - Patient DCNC ayant des antécédents de troubles liés à l'usage de substances, dont le ttt non opioïde a été optimisé et qui ont une douleur problématique persistante : poursuivre un ttt non opioïde plutôt qu'un test d'opioïdes - Patients DCNC initiation ttt opioïdes à long terme : nous recommandons de limiter la dose prescrite à moins de 90 mg /j EQM -> débuter à dose inférieure à 50 mg/j EQM - Patients DCNC sous opioïdes avec douleur problématique persistante et/ou EI problématiques : rotation vers d'autres opioïdes - Patients DCNC avec ttt ≥ 90 mg/j EQM : réduire progressivement les opioïdes à la dose efficace la plus faible, y compris éventuellement l'arrêt du ttt - Information MT et pharmacie du patient - Surveillance régulière bénéfices et EI - Obtenir le consentement éclairé avant de commencer opioïdes. Une discussion sur les avantages potentiels, les effets indésirables et les complications facilitera la prise de décision en matière de soins partagés quant à l'opportunité de poursuivre un ttt aux opioïdes
***Department of Veterans Affairs/Department of Defense*, 2018 (144)**	2018	*Department of Veterans Affairs/Department of Defense*	Opioïdes pour DCNC – Recos	1. a. Nous déconseillons l'initiation d'un ttt opioïde à long terme pour DCNC b. Nous recommandons des alternatives aux opioïdes telles que les stratégies d'autogestion et autres ttt non pharmacologiques c. Lorsque des thérapies pharmacologiques sont utilisées, nous recommandons les non-opioïdes sur les opioïdes

				2. Si vous prescrivez un ttt opioïde pour DCNC, nous recommandons une courte durée (< 90 jours) 3. Pour les patients actuellement sous ttt opioïde à long terme, nous recommandons les stratégies d'atténuation des risques en cours (voir les recommandations 7 à 9), évaluation des troubles liés à l'usage d'opioïdes et prise en compte de la diminution progressive lorsque les risques dépassent les bénéfices (voir recommandation 14) 4. a. Nous déconseillons le ttt opioïde à long terme pour DCNC chez patients présentant un trouble lié à l'usage de substances non traité b. Pour les patients actuellement sous ttt opioïde à long terme avec trouble lié à l'usage de substances non traité, nous recommandons une surveillance étroite, y compris l'initiation de ttt de substitution, et l'arrêt du ttt opioïde (voir recommandations 14 et 17) 5. Nous déconseillons l'utilisation concomitante de benzodiazépines et d'opioïdes 6. a. Nous déconseillons le ttt opioïde à long terme pour les patients < 30 ans en raison d'un risque plus élevé de mésusage et surdosage b. Pour les patients < 30 ans actuellement sous opioïde à long terme, nous recommandons une surveillance étroite et une diminution lorsque les risques dépassent les bénéfices (voir les recommandations 14 et 17) 7. Mettre en place des stratégies de diminution du risque 8. Évaluation du risque suicidaire 9. Évaluation de l'efficacité et des EI au minimum tous les 3 mois 10. Si vous prescrivez des opioïdes, nous vous recommandons de prescrire la dose la plus faible en fonction des risques et des bénéfices attendus spécifiques au patient 11. À mesure que la posologie et le risque augmentent, nous recommandons une surveillance plus fréquente des EI, y compris le mésusage et le surdosage 12. Nous déconseillons les doses d'opioïdes > à 90 mg/j EQM pour DCNC 13. Nous vous déconseillons de prescrire des LP pour la douleur aiguë, pour un ttt si besoin ou au début d'un ttt opioïde à long terme

				14. Nous recommandons de réduire progressivement la dose ou d'interrompre le ttt lorsque les risques du ttt l'emportent sur les avantages 15. Nous recommandons d'individualiser la réduction progressive des opioïdes en fonction de l'évaluation des risques et des besoins et caractéristiques des patients 16. Nous recommandons une PEC interdisciplinaire traitant de la douleur, des troubles liés à l'usage de substances et/ou des troubles psychiques pour les patients présentant un comportement à haut risque et/ou aberrant 17. Nous recommandons d'offrir un ttt médicalisé pour les troubles liés à l'usage d'opioïdes aux patients souffrant de douleur chronique et de troubles liés à l'usage d'opioïdes
Els *et al.*, 2017 (152)	2017	*Cochrane*	Fortes doses opioïdes dans DCNC – Revue de revues	Manque critique de preuves de haute qualité sur l'efficacité des opioïdes à forte dose pour la prise en charge des DCNC, ainsi que sur la présence et la gravité des EI Aucun argument factuel ne peut être avancé sur l'utilisation d'opioïdes à forte dose, > 200 mg/j EQM
***American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2018 (148)**	2018	*American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation*	Opioïdes pour DCNC	- Le principal objectif de la gestion de la douleur est l'amélioration et la restauration fonctionnelles. Intégration des patients dans un processus décisionnel partagé qui explore toutes les options de ttt appropriées et aboutit à des objectifs fonctionnels clairement définis et à une meilleure qualité de vie avant prescription d'un médicament opioïde. L'état fonctionnel doit être évalué et surveillé avec une documentation de l'amélioration pour valider la poursuite du ttt - La gestion de la douleur aiguë, subaiguë et chronique doit être multimodale. Les ttt devraient inclure la TCC, les ttt intégratifs (pleine conscience, l'acupuncture), les médicaments non opioïdes, les modalités de thérapie physique, les procédures interventionnelles et les opioïdes appropriés, le cas échéant. En outre, l'utilisation d'opioïdes doit être coordonnée avec des programmes d'exercice appropriés, des options de ttt de santé comportementale et des procédures interventionnelles - Les doses d'opioïdes doivent être les plus faibles nécessaires pour obtenir une amélioration fonctionnelle. La douleur est une expérience subjective et personnelle qui varie considérablement selon le patient et l'état. Il est important de traiter tous les patients individuellement et d'utiliser la dose d'opioïde appropriée pour le syndrome douloureux particulier. De plus, bien que des doses supérieures aux recommandations des *Centers for Disease Control and Prevention* doivent être envisagées sur une base individuelle, il n'est pas approprié de limiter les jours de ttt ou la dose équivalente maximale de morphine pour la douleur chronique

				- Le ttt chronique aux opioïdes doit être accompagné d'une stratification des risques appropriée et d'une gestion continue des risques. Dès le début des soins, les MPR doivent éduquer le patient à comprendre le processus pathologique clinique ; toutes les options de ttt potentielles, y compris les risques, les avantages et les alternatives individuelles du patient ; et surtout comprendre que l'objectif est de restaurer la fonction en minimisant la douleur. Une gestion appropriée des risques comprend également des accords signés sur les opioïdes, un dépistage urinaire régulier des médicaments et des vérifications régulières des bases de données de surveillance des ordonnances de l'État. L'évaluation initiale du risque d'abus du patient doit être réalisée par une échelle validée et les patients doivent être dépistés tout au long de leur ttt
Société des obstétriciens et gynécologues du Canada, 2018 (77)	2018	Société des obstétriciens et gynécologues du Canada	PEC de la douleur pelvienne chronique – Recos	- opioïdes ne devraient être envisagés qu'après échec de toutes les autres tentatives raisonnables - PEC vise à contrôler la douleur sans EI excessifs - pas de données permettant de choisir un opioïde plus qu'un autre vis-à-vis profil efficacité et tolérance - utilisation opioïdes LP - information patients et contrat thérapeutique - suivi régulier (mensuel) - si usage abusif ou détournement -> arrêt du ttt
Noori *et al.*, 2019 (84)	2019	non	Opioïdes *vs* non-opioïdes pour NP, douleur PR, lombalgie chronique – Revue narrative	- PR : Après ajustement pour tenir compte des effets indésirables, cette supériorité apparente n'était plus statistiquement significative, ce qui suggère que chez les patients atteints de PR traités par opioïdes pendant ≤ 6 semaines, les bienfaits analgésiques peuvent être supplantés par des EI. Aucune étude n'a duré plus de 6 semaines
Meroni *et al.*, 2021 (153)	2021	non	Preuves de PEC de la lombalgie chronique – Recos	- Tendance parmi les recommandations thérapeutiques, qui met moins l'accent sur les options pharmacologiques et chirurgicales, et une plus grande importance sur l'autogestion, les traitements physiques et psychologiques. Des recommandations plus détaillées sur les AINS et la prescription d'opioïdes ont été formulées, l'accent est mis sur les effets secondaires potentiels (en particulier pour les opioïdes) et sur le concept d'utilisation de la dose efficace la plus faible possible

***Chinese Association for the Study of Pain*, 2019 (141)**	2019	*Chinese Association for the Study of Pain*	PEC lombalgie chronique aspécifique – Recos	- Les opioïdes sont une option pour les patients lombalgiques non spécifiques non soulagés par autres ttt - Commencer par prescrire des opioïdes faibles LP tels que le chlorhydrate de tramadol LP - Les patients doivent maintenir leurs opioïdes pour la prise en charge de la douleur, pas uniquement lorsque la douleur est sévère - Utilisation précoce d'opioïdes peut prévenir la douleur précoce, ce qui permet un réentraînement fonctionnel précoce
López-Martínez *et al.*, 2019 (154)	2019	non	DCNC, stress post-trauma et opioïdes – Revue syst.	- dans les études 42,4 % de patients avec DCNC et syndrome de stress post-traumatique - prescriptions d'opioïdes dans groupe DCNC + SSPT, dans groupe DCNC seul et groupe SSPT seul - probabilité de se voir prescrire des opioïdes était significativement plus élevée chez les vétérans avec SSPT que chez les vétérans avec ou sans diagnostic de trouble psychique autre que le SSPT - patient avec SSPT sous opioïdes pour DCNC : * plus susceptibles d'être dans le quintile le plus élevé en termes de dose * recevoir plus d'un type d'opioïde simultanément * recevoir des hypnotiques sédatifs simultanément * obtenir des recharges d'opioïdes précoces
Tzadok et Ablin, 2020 (108)	2020	non	Pharmacothérapie FM – Revue	Tramadol cité dans recos de l'EULAR Autres opioïdes non recommandés
***European League Against Rheumatism*, 2017 (75)**	2017	EULAR	PEC de la FM – Revue syst. et recos	- Recommandation pour utilisation du tramadol « faible pour » - Recommandation « fort contre » (100 % d'accord) concernant l'utilisation des opioïdes forts chez patients FM sur la base du manque de preuves d'efficacité et risque élevé d'effets secondaires/de dépendance chez l'individu rapportés dans des essais
Bannuru *et al.*, 2019 (88)	2019	*Osteoarthritis Research Society International*	PEC arthrose genou, hanche et polyarticulaire – Revue syst. et recos	Fortement recommandé de ne pas utiliser d'opioïdes oraux ou transdermiques dans l'arthrose, en grande partie en réponse aux préoccupations internationales récentes

				concernant le potentiel dévastateur de dépendance chimique posé par les médicaments opioïdes
Moisset *et al.*, 2020 (107)	2020	SFETD, APNET, SFN	PEC douleurs neuropathiques – Revue syst. et recos	Opioïdes forts (en particulier la morphine et l'oxycodone) et le tramadol ont une faible recommandation pour une utilisation dans la douleur neuropathique (basée sur des études publiées avant notre date de recherche). Les preuves pour la buprénorphine et le fentanyl ne sont pas concluantes (qualité modérée des essais). Le tapentadol a une faible recommandation à être utilisé dans la douleur neuropathique périphérique (qualité des preuves modérée)

La figure 3 présente l'algorithme de prise en charge d'un patient ayant une douleur chronique non cancéreuse chez qui un traitement par antalgique opioïde est envisagé.

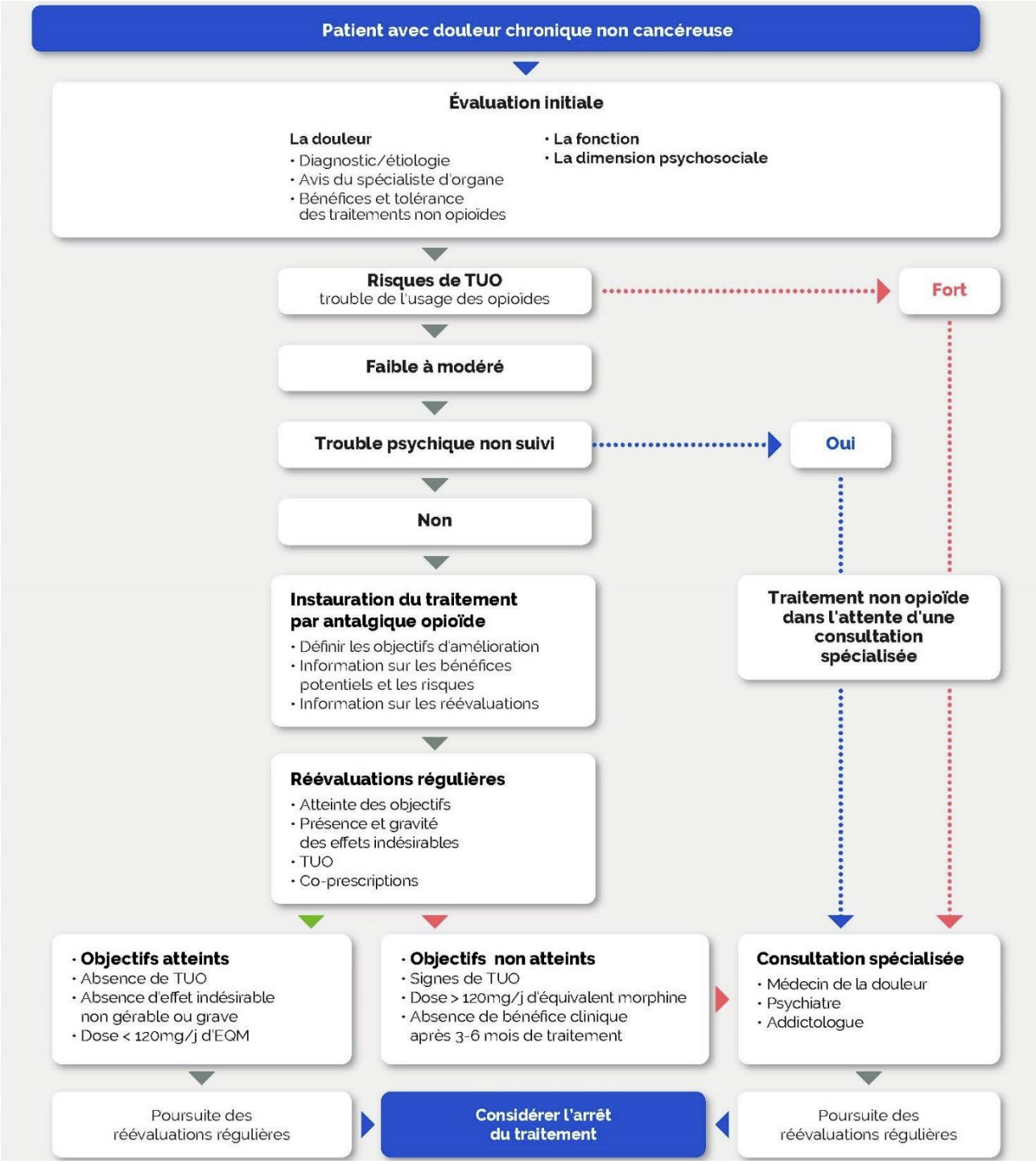

Figure 3. Prise en charge d'une douleur chronique non cancéreuse par traitement antalgique opioïde

4. Bon usage des médicaments antalgiques opioïdes dans la douleur liée au cancer

4.1. Généralités

La douleur chez les patients atteints de cancer est souvent présente, particulièrement dans les stades avancés. La prise en charge de la douleur fait partie des quatre soins socles du panier de soins oncologiques de support auxquels tout patient est en droit d'avoir accès[1].

La proportion de patients avec des douleurs d'intensité modérée à forte (5/10 et plus sur une échelle numérique) est de l'ordre de 30 à 50 % en phase curative et de 50 à 60 % en situation de cancer avancé. En rémission, 25 % des patients présentent des douleurs modérées à fortes.

Une composante neuropathique est retrouvée pour 20 à 40 % des patients avec un cancer actif et 20 à 30 % des patients en rémission (155).

Dans une étude de référence de l'*European Association for Palliative Care* concernant 1 095 patients (156), des accès douloureux paroxystiques (ADP) sont retrouvés chez 68 % des patients. Les ADP sont une exacerbation transitoire et de courte durée de la douleur, d'intensité modérée à sévère. Ils surviennent sur une douleur de fond contrôlée par un traitement opioïde fort (157).

Les douleurs dues au cancer peuvent être soulagées dans la majorité des cas mais il persiste parfois des douleurs rebelles aux thérapeutiques habituelles. Ainsi, en tenant compte des obstacles connus au soulagement de la douleur cancéreuse et des taux d'échec des traitements pharmacologiques de première ligne, il est possible d'estimer la population de patients présentant une douleur complexe entre 10 à 18 % des patients avec un cancer actif et entre 10 à 20 % des patients en rémission (155).

L'identification des douleurs et la détermination de leur cause sont cruciales. La prise en charge des douleurs dues au cancer nécessite une analgésie multimodale dans laquelle le traitement étiologique est la pierre angulaire. Dans la prise en charge symptomatique de ces douleurs nociceptives, fréquemment d'allure mixte avec l'association d'une composante neuropathique, les opioïdes sont indiqués (158).

Le traitement étiologique est toujours à privilégier, sans retarder la mise en œuvre d'un traitement symptomatique (159).

Des recommandations internationales, européennes et françaises guident le bon usage des opioïdes dans ce contexte et sont explicitées dans les chapitres suivants.

4.2. Évaluation et objectifs du traitement de la douleur

L'évaluation psychologique, sociale et familiale du patient douloureux est rendue indispensable par le caractère multifactoriel de la douleur, tout comme le dépistage systématique des troubles anxieux,

[1] Institut national du cancer. Soins oncologiques de support des patients adultes atteints de cancer. Référentiel organisationnel national. Boulogne-Billancourt: INCa; 2021. https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Referentiel-organisationnel-national-Soins-oncologiques-de-support-des-patients-adultes-atteints-de-cancer

des troubles dépressifs et des troubles cognitifs. L'échelle HADS peut être utilisée pour dépister les troubles anxieux et/ou dépressifs, car elle a été validée chez le patient atteint de cancer (160).

L'existence d'une souffrance psychique devra être évaluée et prise en compte (161).

L'évaluation de la douleur inclut l'évaluation des caractéristiques de la douleur dont l'intensité, son étiologie et sa physiopathologie, ainsi que les attentes du patient en termes de soulagement attendu sur l'intensité de la douleur et la récupération fonctionnelle (158).

Lors de l'instauration d'un traitement antalgique, les objectifs à atteindre sont (160) :

- une douleur de fond absente ou d'intensité faible ;
- le respect du sommeil ;
- moins de 4 accès douloureux par jour ;
- une efficacité des traitements prévus pour les accès douloureux supérieure à 50 % ;
- les activités habituelles, qui peuvent être limitées par l'évolution du cancer, sont possibles ou peu limitées par la douleur. Pour l'enfant : les activités de base (manger, bouger, jouer) sont respectées ;
- les effets indésirables des traitements sont mineurs ou absents.

4.3. Opioïdes dans le traitement de la douleur liée au cancer

Le traitement antalgique médicamenteux des douleurs par excès de nociception chez le malade cancéreux s'appuie encore en partie sur les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) publiées initialement en 1986. Celles-ci proposent une classification par palier : en cas d'échec des antalgiques de palier 1, passage aux antalgiques de palier 2 (opioïdes dits faibles), puis aux antalgiques de palier 3 (opioïdes dits forts).

L'utilisation de coantalgiques doit être envisagée systématiquement à chaque niveau de l'échelle antalgique OMS (159).

La stratégie proposée par l'OMS pour la prise en charge de la douleur cancéreuse par excès de nociception reste globalement pertinente sur les points suivants (156, 159, 162) :

- prescription par voie orale ;
- prescription à intervalles réguliers ;
- prescription personnalisée ;
- prescription avec un constant souci du détail.

Les traitements antalgiques doivent en permanence être adaptés aux situations cliniques.

Parmi les critères de choix de ces traitements (étiologies en cause, âge, état général, antécédents, effets indésirables potentiels), les mécanismes physiopathologiques de la douleur sont essentiels à déterminer pour proposer le traitement adapté (159).

La prescription doit être écrite de façon simple et compréhensible pour le patient et doit lui être expliquée ; elle doit anticiper les accès douloureux prévisibles ou non, ainsi que les effets indésirables, et son efficacité doit être réévaluée régulièrement (159).

Le délai de réévaluation de la douleur doit être absolument adapté à la durée d'action, à la forme galénique de l'antalgique et à l'intensité de la douleur (159).

4.4. Mise en œuvre d'un traitement opioïde

L'échelle de l'OMS reste une référence même si le strict respect des paliers pour la mise en œuvre d'un traitement antalgique n'est pas requis dans certains cas (passage directement au palier III si intensité majeure, et passage directement du palier I à de petites doses de palier III) (156).

L'initiation d'un traitement opioïde se fera après l'évaluation de la douleur. Le choix de l'antalgie se fera en fonction de l'intensité de la douleur, des traitements antalgiques en cours et de l'état clinique du patient (pathologies associées). Une évaluation individuelle déterminera la dose initiale, la fréquence d'administration et la titration pour un meilleur rapport bénéfices/risques (158).

En traitement de fond (hors interdoses), l'association de différents opioïdes, forts ou faibles, n'est pas recommandée (163).

4.4.1. Opioïdes de palier II

Les opioïdes de palier II disponibles en France sont la codéine, la dihydrocodéine, la nalbuphine, la poudre d'opium et le tramadol.

Les associations dans une même galénique de codéine/paracétamol, tramadol/paracétamol ou opium/paracétamol doivent conduire à de la prudence pour éviter des prises supplémentaires de paracétamol (automédication ou prescription parallèle) pouvant conduire à une toxicité hépatique et à un surdosage en paracétamol.

Il n'est pas recommandé d'administrer des doses journalières supérieures à 360 mg de codéine par jour, 400 mg de tramadol et 240 mg de dihydrocodéine (156).

4.4.2. Opioïdes de palier III

Les opioïdes de palier III disponibles en France sont la buprénorphine, le fentanyl, l'hydromorphone, la morphine, la méthadone, l'oxycodone et le tapentadol.

Pour des douleurs faibles à modérées, de faibles doses d'opioïdes de palier III (≤ 30 mg/j de morphine PO, ≤ 20 mg/j d'oxycodone PO) pourraient être utilisées à la place de fortes doses d'opioïdes de palier II (156, 161).

L'administration orale est à privilégier (159, 161).

L'instauration d'un traitement opioïde de palier III par voie orale peut se faire avec la morphine ou l'oxycodone, avec la forme à libération immédiate ou avec la forme à libération prolongée (156, 164). Des doses de secours de la même molécule à libération immédiate devront être prévues, renouvelables toutes les heures, si besoin, en les limitant à 6 par jour (156, 161). Ces doses de secours représentent 1/10 à 1/6 de la dose des 24 heures (156, 159).

La dose d'opioïde à libération prolongée sera adaptée en prenant en compte la quantité totale des doses de secours reçues (161).

L'hydromorphone et la méthadone ne sont pas indiqués, en France, en première intention.

Le patch de fentanyl est une alternative thérapeutique dans l'initiation d'un traitement opioïde, lorsqu'une titration rapide n'est pas requise et dans les situations suivantes (156, 159, 161) :

- voie orale impossible (dont nausées et vomissements rebelles au traitement) ;
- risque occlusif ;

- malabsorption digestive : fistules, grêle radique, interventions digestives mutilantes, diarrhées profuses ;
- insuffisance rénale chronique ;
- mauvaise observance.

La titration par voie intraveineuse (IV) est recommandée lorsqu'un contrôle rapide de la douleur est nécessaire. Une administration autocontrôlée avec la pose d'une PCA (analgésie contrôlée par le patient) peut être proposée, si le patient est en capacité de faire lui-même des bolus (156).

La voie sous-cutanée (SC) peut être utilisée. Il subsiste des doutes quant à sa fiabilité dans des situations où la résorption peut être altérée (malnutrition, œdèmes, troubles de la micro-circulation) (159).

Concernant l'antalgie pour la réalisation de gestes douloureux, les opioïdes à libération immédiate, de demi-vie courte, peuvent être utilisés de manière préventive (156).

Dans certaines situations où la douleur est brève (moins de 1 h 30) et d'installation rapide, en cas d'échec (insuffisance d'efficacité) ou d'inadéquation (du fait de sa durée d'action persistant 4 à 6 heures) ou d'effets indésirables « importants » d'un traitement de fond par opioïde, le recours au fentanyl transmuqueux en raison de sa pharmacocinétique adaptée (usage hors AMM) peut être envisagé à la dose la plus basse possible de la forme galénique utilisée. De plus, l'utilisation de fentanyl transmuqueux peut être envisagée de façon exceptionnelle lorsqu'il n'existe pas de traitement de fond opioïde du fait de l'absence de douleur de fond (163).

Dans tous les cas, une administration en présence d'un professionnel de santé, une évaluation de l'efficacité et de la tolérance, ainsi qu'une surveillance rapprochée pendant et après le traitement sont nécessaires afin de sécuriser son utilisation, en raison du risque très important de dépression respiratoire avec le fentanyl. Il est recommandé d'adapter le temps du soin de façon à pouvoir assurer cette surveillance, ainsi que de ne pas engager ce type de traitement pour les populations les plus à risque de dépression respiratoire (163).

4.5. Populations spécifiques

4.5.1. Patients âgés

Chez le sujet âgé, une réduction des doses et/ou une augmentation des intervalles des prises sont recommandées (159).

4.5.2. Patients insuffisants rénaux

Une insuffisance rénale modérée n'est pas un frein à l'utilisation d'opioïdes pour le traitement de douleurs cancéreuses (156).

Il est recommandé d'éviter les formes LP et d'adapter les posologies en réduisant les doses et/ou en espaçant les prises (156, 161).

Le fentanyl et la buprénorphine sont les opioïdes à privilégier en cas d'insuffisance rénale (161).

La méthadone, n'ayant pas de métabolites actifs, peut également être utilisée sans risque dans l'insuffisance rénale (165, 166).

4.5.3. Patients insuffisants hépatiques

La prescription sera prudente en cas d'insuffisance hépatique selon les points suivants (159) :

- recours à des opioïdes en tenant compte de leur voie métabolique préférentielle et de leurs métabolites actifs ;
- utilisation des formes orales ou parentérales à libération immédiate pour l'équilibration ;
- utilisation de demi-doses au maximum ; des doses très inférieures pouvant être utilisées en fonction de l'importance de l'insuffisance et de la voie métabolique de l'opioïde ;
- titration rigoureuse avec observation de l'efficacité et de la durée d'action de la première dose pour déterminer doses et intervalles ultérieurs. Après quelques jours à dose stable, il est possible d'envisager éventuellement le recours à une forme à libération prolongée avec utilisation si nécessaire d'interdoses.

Les opioïdes ne requérant pas un métabolisme hépatique complexe, notamment par l'intermédiaire des cytochromes (morphine, hydromorphone), sont probablement plus sûrs (165).

4.5.4. Patients insuffisants respiratoires

Chez le patient asthmatique ou insuffisant respiratoire, la prescription d'opioïdes n'est pas contre-indiquée, mais celle-ci doit se faire avec précaution (159).

4.5.5. Patients traités par méthadone ou buprénorphine pour une dépendance aux opioïdes

Chez les patients sous substitution par buprénorphine qui présentent des douleurs, il convient d'éviter l'ajout d'agonistes purs et d'envisager un changement pour un autre opioïde.

La méthadone pour substitution est habituellement donnée en une seule prise par jour. Dans le cadre du traitement de la douleur, la méthadone sera fractionnée en deux à trois prises par jour pour garantir la couverture antalgique, et des doses de secours seront prévues. Les doses seront adaptées en fonction des doses supplémentaires prises par le patient.

4.6. Évaluation de l'efficacité et de la tolérance

Lors de l'instauration du traitement antalgique, il est nécessaire d'évaluer régulièrement son efficacité et ses effets indésirables. Pendant toute la phase d'adaptation posologique, le rythme de l'évaluation est fonction de la pharmacocinétique des antalgiques utilisés (160).

L'efficacité et la tolérance seront évaluées :

- 60 minutes après prise orale de morphine ou oxycodone à libération immédiate ;
- 15 minutes après administration IV ;
- 30 minutes après administration SC.

Si la douleur reste aussi intense et en l'absence d'effets indésirables, la dose sera augmentée de 50 à 100 %. En l'absence de réponse après deux à trois prises par voie orale, un passage à la voie IV sera envisagé (158).

Toute modification du syndrome douloureux doit entraîner rapidement une réévaluation complète (160). En cas de douleur avec une composante neuropathique, et insuffisamment soulagée par un traitement opioïde seul, les antidépresseurs tricycliques et/ou les anticonvulsivants pourront être associés (156, 161).

Un traitement pour prévenir la constipation induite par les opioïdes est requis dans tous les cas. Le traitement fera appel aux règles hygiéno-diététiques (bonne hydratation, alimentation riche en fibres, exercice physique) et à des laxatifs le plus souvent à visée osmotique. Des antagonistes morphiniques périphériques peuvent être utilisés en deuxième intention et en l'absence de contre-indications (méthylnaltrexone, naloxegol) (156, 161). Le patch de fentanyl pourrait provoquer moins de constipation que les autres opioïdes donnés par voie orale (156, 167).

Des nausées pouvant survenir dans la première semaine suivant l'instauration d'un traitement opioïde, un traitement anti-émétique pourra être nécessaire par halopéridol ou métoclopramide (156, 161, 162).

La survenue d'un syndrome confusionnel conduit à envisager un changement d'opioïde (159), après avoir éliminé une autre étiologie.

Le myosis, lorsqu'il n'est pas associé à une somnolence et à une dépression respiratoire, n'est pas un signe de surdosage, mais un signe d'imprégnation morphinique (159).

L'apparition de somnolence est un signe qui peut faire craindre un surdosage. Cette somnolence peut être liée à la récupération d'une « dette de sommeil » lors de l'initiation du traitement.

Lorsqu'elle apparaît chez un patient traité avec une dose stable d'opioïde, il faudra rechercher l'introduction d'un traitement responsable de cette somnolence ou ayant affecté la pharmacocinétique des opioïdes, l'apparition d'une insuffisance hépatique ou rénale, une hypercalcémie, des localisations cérébrales du cancer (162, 165).

Pour contrer l'effet sédatif des opioïdes, le méthylphénidate (psychostimulant) est proposé (161), mais n'ayant pas d'AMM en France dans cette indication, un changement d'opioïde est habituellement réalisé.

La diminution de la fréquence respiratoire en dessous de 10/minute doit alerter et conduire à la réduction de l'opioïde ou à son arrêt, voire à l'administration de naloxone (< 8/minute).

4.7. Accès douloureux paroxystiques

Les ADP surviennent sur une douleur de fond contrôlée par un opioïde fort. Ils peuvent être spontanés et imprévisibles, survenant sans facteurs déclenchants identifiés ou avec des facteurs identifiés mais imprévisibles comme la toux, l'éternuement, les spasmes digestifs, vésicaux, les douleurs solaires, les céphalées (168).

Ils peuvent aussi être prévisibles et survenir lors d'actions volontaires du patient (mouvement, alimentation, défécation, miction, déglutition…), ou être provoqués par des soins (mobilisation, toilette...) ou des actes médicaux à visée diagnostique ou thérapeutique (168).

Si la douleur de fond n'est pas bien contrôlée, il ne s'agit pas d'ADP. Il peut s'agir d'un traitement inadapté, de l'évolution de la maladie, d'un échappement thérapeutique… Un patient peut avoir des douleurs de fin de dose et/ou un mauvais contrôle de la douleur de fond. Les accès douloureux de fin de dose ne sont pas des ADP et inciteront à réévaluer le traitement de fond (168).

Le choix du traitement des ADP fera appel en priorité au fentanyl transmuqueux, excepté lorsque la durée d'antalgie souhaitée est de plus de deux heures. Dans ce cas, la morphine ou l'oxycodone peuvent être préférés (168).

En effet, la majorité des ADP, quel que soit leur mécanisme physiopathologique, répond à l'administration de citrate de fentanyl transmuqueux. Toutefois, en cas d'ADP de type neuropathique, la réévaluation du traitement de fond spécifique aux douleurs neuropathiques (en particulier le

traitement antiépileptique et/ou antidépresseur) est indispensable pour en réduire le nombre, l'intensité et la dose totale d'opioïdes. Ainsi, l'ajout d'adjuvants antiépileptiques ou antidépresseurs pour des douleurs neuropathiques et d'antispasmodiques pour des douleurs viscérales peut s'avérer utile et optimiser le traitement de fond. Parallèlement, les complications liées au traitement opioïde de fond (constipation, rétention urinaire, etc.), source de douleurs iatrogènes aiguës souvent non identifiées, devront aussi être envisagées (168).

4.8. Douleurs rebelles

Des recommandations HAS de janvier 2020 ont été élaborées pour l'« antalgie des douleurs rebelles et pratiques sédatives chez l'adulte : prise en charge médicamenteuse en situations palliatives jusqu'en fin de vie » (163). Elles sont synthétisées dans ce chapitre.

Une douleur rebelle est définie comme une douleur n'ayant pas répondu aux thérapeutiques « habituelles », mais pour laquelle des solutions antalgiques peuvent encore exister (163).

En cas de douleur rebelle, pourra être envisagé un changement d'opioïde ou de voie d'administration (voie IV pour une équilibration rapide, voie intrathécale dans des conditions bien spécifiques) (163).

4.8.1. Changement d'opioïde ou de voie d'administration

Il est recommandé de choisir l'opioïde en fonction de la situation clinique du patient, de ses fonctions hépatique et rénale et des traitements associés (163).

Un changement d'opioïde est recommandé en cas (163) :

- de douleur non contrôlée malgré un traitement opioïde à dose suffisante bien conduit (< 30 % de soulagement ou EN ≥ 5/10) ;
- de phénomène de tolérance ;
- d'effets indésirables « importants » liés au traitement opioïde ;
- de nécessité médicale (insuffisance d'organe susceptible d'interférer avec la pharmacocinétique du traitement, interaction médicamenteuse).

Un changement de voie d'administration de la voie orale ou transdermique vers la voie IV est envisagé pour un meilleur contrôle de la douleur. Si le patient est en capacité de réaliser des bolus, la mise sous PCA IV est possible (156).

La mise sous PCA peut se faire avec l'opioïde déjà administré par une autre voie ou avec un autre opioïde. Les études ne semblent pas montrer de différence d'efficacité entre un changement pour mise sous PCA avec l'opioïde antérieur ou avec un nouvel opioïde (169).

En dernier recours, l'instauration d'un traitement par fentanyl IV ou sufentanil IV (usage hors AMM) peut être envisagée. Ces traitements nécessitent l'avis d'une équipe formée à leur utilisation (163).

Une prudence particulière est de mise pour l'utilisation des ratios de changement. Il convient de se baser sur des ratios qui privilégient la sécurité (fourchette basse des ratios). Pour le calcul des doses nécessaires du nouvel opioïde, il est recommandé d'utiliser une table de conversion de type Opioconvert® au format électronique[2] (163) ; la version sous forme de tableau est présentée en annexe 3.

[2] Un groupe de travail issu de la SFAP, de l'AFSOS et de la SFETD a établi des recommandations concernant les ratios de changement d'opioïde ou de voie d'administration des opioïdes, disponibles notamment à travers le site Opioconvert® : https://opioconvert.fr

Cette utilisation n'exempte pas d'une analyse attentive des doses proposées en fonction des données disponibles. Il est recommandé :

- de tenir compte de la singularité de la situation ;
- de prescrire des interdoses permettant l'adaptation thérapeutique (163).

4.8.2. Méthadone

Le changement d'opioïde en faveur de la méthadone peut être envisagé en cas de douleur rebelle du cancer après une évaluation effectuée par une équipe spécialisée (soins palliatifs ou douleur) et en deuxième intention, après échec d'autres opioïdes de palier 3 (163).

Ce traitement doit être instauré et titré à l'hôpital, par une équipe spécialisée dans la prise en charge de la douleur ou des soins palliatifs. L'instauration nécessite une surveillance particulière, notamment en raison du risque de surdosage retardé jusqu'à 7 jours après le début du traitement (163).

Une fois la posologie optimale obtenue, le renouvellement du traitement pourra être effectué par tout médecin (163).

Il est recommandé de procéder à l'analyse d'interactions médicamenteuses potentielles lors de l'instauration, lors de variation de posologie de la méthadone et particulièrement lors de l'instauration de tout nouveau traitement (163).

Il est recommandé de suivre quelques règles de bon usage (163) :

- réalisation d'un ECG avec mesure de l'espace QT corrigé et de la mesure de la kaliémie avant l'instauration de la méthadone et poursuite de la surveillance après équilibration ;
- protocole de prescription et suivi clair, disponible dans le dossier de soin ;
- surveillance de la survenue d'effets indésirables et prévoir de les traiter si nécessaire ;
- surveillance notamment des signes de surdosage opioïde : somnolence et fréquence respiratoire (< 8/min) ;
- protocole de prise en charge du surdosage disponible dans le dossier de soin ;
- information du patient sur le risque d'interaction avec des traitements courants en lien étroit avec le médecin traitant, le pharmacien et l'équipe paramédicale.

4.9. Antalgie intrathécale

L'analgésie spinale, intrathécale ou péridurale, alliant opioïdes et anesthésiques locaux, est recommandée chez les patients en situation palliative ayant des douleurs rebelles, lorsqu'un syndrome douloureux n'est pas contrôlé dès une équivalence de l'ordre de 300 mg/j de morphine *per os* ou chez les patients présentant des effets indésirables graves des antalgiques (156, 163).

4.10. Patients survivants

Leur nombre est en constante augmentation du fait de nouvelles techniques diagnostiques, mais aussi de stratégies thérapeutiques anticancéreuses de plus en plus innovantes et efficaces.

Il n'existe pas de définition consensuelle du statut de « patient survivant » en ce qui concerne la maladie cancéreuse. La définition la plus reconnue (*National Cancer Institute*, *National Comprehensive Cancer Network*, *National Coalition for Cancer Survivorship*) est la suivante : « un individu est considéré comme survivant du cancer à partir du diagnostic et tout au long de sa vie » (170).

La prescription d'opioïdes devra être réservée aux patients ne répondant pas aux traitements usuels et présentant une douleur persistante, ayant un retentissement important physique et/ou émotionnel (162).

4.11. Risque de mésusage/addiction

La surveillance des mésusages aux États-Unis montre que les opioïdes à action rapide semblent plus à risque de mésusage que les opioïdes à libération prolongée (171). Une étude en France met en évidence un risque de mésusage élevé lors de l'utilisation de fentanyl transmuqueux dans la douleur chronique non liée au cancer, mais rare dans le cadre de l'utilisation dans la douleur due au cancer (172).

Il n'existe pas d'échelle spécifique pour évaluer le risque de mésusage chez des patients en oncologie. Certains utilisent les échelles pour la douleur non cancéreuse (par exemple POMI).

Avant le début du traitement aux opioïdes et en particulier chez des patients susceptibles d'être suivis sur le long terme, il faudra rechercher les principaux signes identifiés de risque de mésusage comme : l'existence de troubles anxieux, de troubles dépressifs, de troubles du sommeil, ou d'antécédents de dépendance à des substances légales (tabac, alcool, médicaments) (162, 165).

Pour des patients présentant une addiction à des substances psychoactives (licites ou illicites), une prise en charge pluridisciplinaire s'impose. Le contrôle de la douleur devra être obtenu tout en limitant les risques (une dispensation hebdomadaire plutôt que mensuelle a été proposée) (165).

Des patients ayant des antécédents de dépendance peuvent être réticents à l'instauration d'un traitement par opioïde, par crainte d'une rechute. Une prise en charge pluridisciplinaire est souhaitable avec un accompagnement par une équipe d'addictologie (165).

Face à un mésusage, il faudra rechercher un soulagement insuffisant, des troubles cognitifs ou une mauvaise compréhension du patient ayant pu entraîner des prises anarchiques d'opioïdes, avant de conclure à mésusage à des fins récréatives. Les accès douloureux paroxystiques devront être systématiquement recherchés, identifiés et traités (162, 165).

Une addiction peut apparaître chez un patient traité par opioïdes pour des douleurs dues au cancer, en particulier avec une possible utilisation à visée anxiolytique classiquement apportée par les opioïdes. Dans ce cas, le patient devra bénéficier d'une prise en charge pluridisciplinaire avec une équipe d'addictologie et/ou de soins palliatifs (162, 165).

Tableau 9. Études, revues de la littérature et recommandations abordant la douleur liée au cancer

Références	Type de document/méthodologie	Sujet
Krakowski, 2002 (159) Standards, options et recommandations 2002 sur les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte, mise à jour	Recommandations françaises mises à jour en 2002 d'un premier rapport de 1996 Revue de la littérature Panel d'experts pluridisciplinaires (groupe de travail, contributeurs et comité d'organisation sous l'égide de la FNCLCC) Standards (unanimité) et options (majorité) accompagnées de recommandations (grade)	Recommandations françaises générales sur l'indication, les modalités d'instauration, d'adaptation et de surveillance d'un traitement antalgique dans les douleurs dues au cancer chez l'adulte
European Association for Palliative Care, 2012 (156) *Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC*	Recommandations de l'*European Association for Palliative Care* (mise à jour) 16 recommandations fondées sur l'analyse de la littérature et avec un consensus formalisé d'experts (grade)	Recommandations européennes sur l'utilisation d'antalgiques opiacés dans la douleur liée au cancer. Recommandations portant sur : les indications des opiacés selon leurs caractéristiques, les modalités d'instauration (paliers OMS, titration) et de changement d'opioïde ou de voie d'administration (IV, SC, intrathécale), le traitement des ADP et des douleurs neuropathiques, la notion de co-antalgie, la prise en compte des effets indésirables (nausées, constipation…)

Delorme, 2019 (155) Épidémiologie de la douleur en cancérologie, conséquences sur l'organisation des soins	Revue de la littérature	Étude de la prévalence de douleurs selon leur mécanisme physiopathologique, leur intensité et leurs caractéristiques, chez les patients atteints d'une maladie cancéreuse
Portenoy, 1990 (157) *Breakthrough pain: definition, prevalence, and characteristic*	Étude prospective sur 3 mois portant sur 63 patients pour évaluer la prévalence et les caractéristiques des ADP	Étude évaluant la prévalence et les caractéristiques des accès douloureux paroxystiques chez les patients atteints de pathologie cancéreuse
Swarm, 2019 (158) *Adult cancer pain: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*	Recommandations nord-américaines, de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) engageant les auteurs s'appuyant sur l'analyse de la littérature et leurs expertises cliniques	Recommandations nord-américaines des centres contre le cancer sur l'évaluation des douleurs cancéreuses et leur prise en charge globale multidisciplinaire, l'indication et l'utilisation des opioïdes, ainsi que la gestion des effets secondaires
Delorme, 2004 (160) Standards, options et recommandations pour l'évaluation de la douleur chez l'adulte et l'enfant atteints d'un cancer (mise à jour)	Recommandations françaises Revue de la littérature Panel d'experts pluridisciplinaires (groupe de travail, relecteurs et comité d'organisation sous l'égide de la FNCLCC) Standards (unanimité) et options (majorité) accompagnées de recommandations (grade)	Recommandations françaises générales sur l'évaluation initiale et la réévaluation des douleurs dues au cancer chez l'adulte et l'enfant
European Society for Medical Oncology, 2018 (161) *Management of cancer pain in adult patients*: *ESMO Clinical Practice Guidelines*	Recommandations de l'*European Society for Medical Oncology* Revue et analyse de la littérature par un panel d'experts	Recommandations européennes sur la prise en charge de patients douloureux atteints d'une pathologie cancéreuse : traitement de la douleur selon son intensité et ses caractéristiques

	Recommandations (grade)	(localisation, physiopathologie), indication des opioïdes, modalités d'instauration (titration) et de changement d'opioïde, traitement des douleurs rebelles (cannabis), gestion des effets indésirables des opioïdes
Haute Autorité de santé, 2020 (163) Antalgie des douleurs rebelles et pratiques sédatives chez l'adulte : prise en charge médicamenteuse en situation palliative jusqu'en fin de vie	Recommandations françaises HAS Revue et analyse de la littérature par un groupe de travail Recommandations revues par un groupe de lecture et validation HAS (grade)	Recommandations françaises HAS, sur la prise en charge des douleurs rebelles en situation palliative, changement d'opioïde ou de voie d'administration (intrathécale), co-antalgie et pratiques sédatives
Scarborough, 2018 (164) *Optimal pain management for patients with cancer in the modern era*	Revue de la littérature	État des lieux, aux États-Unis en 2018, de l'évaluation et la prise en charge des douleurs dues au cancer (antalgiques opioïdes et non opioïdes), du risque de mésusage et de sa prise en charge, et de la conduite à tenir avec les patients guéris ou en rémission
Bruera, 2015 (165) *Cancer pain management: safe and effective use of opioids*	Revue de la littérature d'experts de l'*American Society for Clinical Oncology*	Informations sur le choix et l'utilisation des opioïdes dans le traitement des douleurs dues au cancer, leurs potentiels effets secondaires, et sur le risque de mésusage et abus
Poulain, 2014 (166) Mise au point sur l'utilisation pratique de la méthadone dans le cadre des douleurs en oncologie	Recommandations intersociétés savantes AFSOS, SFETD et SFAP Experts issus de ces sociétés rassemblés en un groupe de travail (et groupe de relecture) Revue de la littérature Recommandations avec grade HAS	Recommandations françaises, intersociétés savantes, sur l'utilisation de la méthadone pour le traitement de douleurs dues au cancer

Tassinari, 2008 (167) *Adverse effects of transdermal opiates treating moderate-severe cancer pain in comparison to long-acting morphine: a meta-analysis and systematic review of the literature*	Revue systématique de la littérature avec méta-analyse	Méta-analyse des effets indésirables rapportés des opioïdes par voie transdermique, notamment du fentanyl, par rapport à ceux de la morphine à libération prolongée, dans le traitement des douleurs dues au cancer
Poulain, 2012 (168) Mise au point sur l'utilisation du fentanyl transmuqueux chez le patient présentant des douleurs d'origine cancéreuse	Recommandations françaises pour l'AFSOS, SFETD et SFAP Experts désignés par chaque société savante Analyse de la littérature Mise au point Gradation des recommandations (accord professionnel)	Recommandations françaises, intersociétés savantes, sur l'utilisation du fentanyl transmuqueux pour le traitement des accès douloureux paroxystiques chez les patients atteints de douleurs dues au cancer
Nijland, 2019 (169) *Subcutaneous or intravenous opioid administration by patient-controlled analgesia in cancer pain: a systematic literature review*	Revue et analyse de la littérature	Revue de la littérature (regroupant 50 études), évaluant l'utilisation de PCA d'opiacés par voie intraveineuse ou sous-cutanée
Paice, 2019 (170) *Pain in cancer survivors: how to manage*	Revue et analyse de la littérature	Revue de la littérature sur la prise en charge de douleurs dues au cancer chez des patients survivants à moyen ou long terme, et le risque de mésusage et de dépendance
American Society of Clinical Oncology, 2016 (162) *Management of chronic pain in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline*	Recommandations de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) Revue et analyse de la littérature de 1996 à 2015 par un panel d'experts Recommandations (grade)	Recommandations de la société américaine d'oncologie sur la prise en charge de douleurs dues au cancer chez des patients survivants à moyen ou long terme

Iwanicki, 2016 (171) *Abuse and diversion of immediate release opioid analgesics as compared to extended release formulations in the United States*	Étude comparative multicentrique, données recueillies de 2009 à 2015	Étude nord-américaine portant sur le risque de mésusage et de dépendance aux opiacés, selon que ces derniers soient à libération immédiate ou prolongée
Tournebize, 2020 (172) Le mésusage du fentanyl en France	Étude des notifications spontanées rapportées aux réseaux de pharmacosurveillance et des données des enquêtes spécifiques du réseau français d'addictovigilance (2010-2015)	État des lieux des usages, mésusages et des cas d'abus/dépendance avec les formes non injectables de fentanyl (forme de fentanyl transdermique et formes de fentanyl transmuqueuses) en France

La figure 4 présente l'algorithme de prise en charge d'un patient ayant une douleur chronique liée à un cancer chez qui un traitement par antalgique opioïde est envisagé.

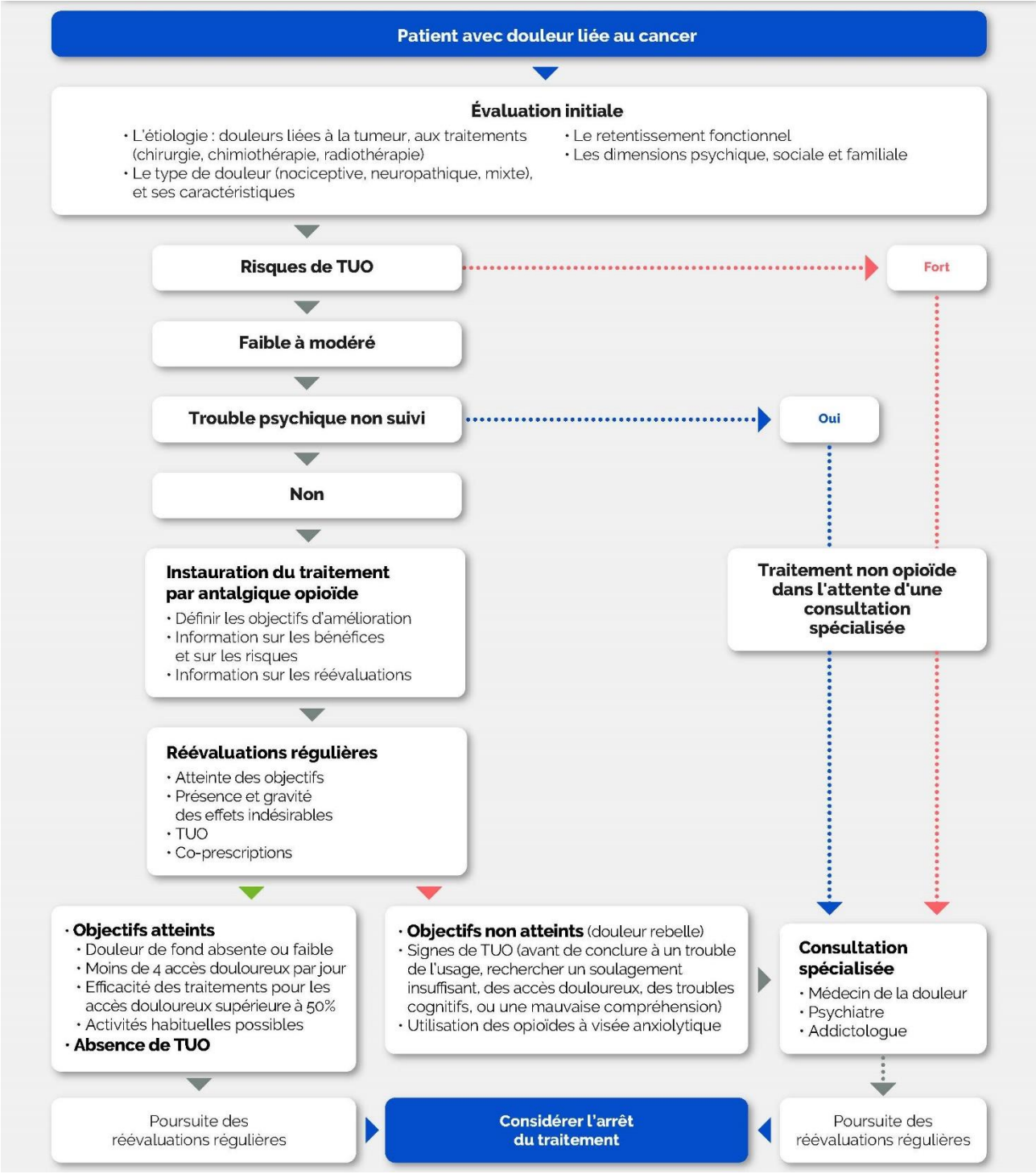

Figure 4. Prise en charge d'une douleur chronique liée au cancer par traitement antalgique opioïde

5. Prévention du trouble de l'usage et des surdoses d'opioïdes

5.1. Rationnel

La classe pharmacologique des opioïdes regroupe toutes les substances qui présentent une affinité pour les récepteurs endogènes du même nom. Ces substances se distinguent entre elles notamment par leurs indications thérapeutiques, leur inscription sur la liste des substances vénéneuses de liste I ou celle des stupéfiants et leurs caractéristiques pharmacologiques.

Le tramadol, la poudre d'opium, la codéine, la dihydrocodéine et la nalbuphine sont des médicaments inscrits sur la liste I des substances vénéneuses. À ce titre, ils sont délivrés uniquement sur prescription médicale, non renouvelable sauf mention contraire. À visée antalgique, ces opioïdes dits « faibles » (opioïdes de « palier 2 ») sont indiqués pour les douleurs d'intensité modérée à sévère, que ce soit pour la prise en charge de la douleur liée au cancer, mais aussi le traitement de certaines douleurs aiguës ou chroniques non soulagées par la prise de paracétamol ou d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) tel que l'ibuprofène, auquel elles sont fréquemment associées.

Les médicaments opioïdes classés stupéfiants (et assimilés) sont disponibles exclusivement sur prescription médicale réalisée sur ordonnance sécurisée, dans le cadre de deux catégories d'indications[3] : antalgique et substitution opioïde. L'encadrement légal de leur délivrance est plus strict que pour les médicaments « sur liste I » ; leur prescription est limitée à 4 semaines et n'est pas renouvelable. Ces médicaments sont indiqués pour la prise en charge des douleurs sévères ou rebelles aux antalgiques de palier inférieur, et en particulier celles liées au cancer. À ce titre, ils sont qualifiés d'opioïdes « forts » (opioïdes de « palier 3 »), en rapport avec leur puissance pharmacologique supérieure aux molécules de palier inférieur. La plupart (morphine, fentanyl, oxycodone, hydromorphone)[4] n'ont qu'une indication antalgique, tandis que la buprénorphine et la méthadone possèdent en plus une indication dans le traitement de la « pharmacodépendance » aux opioïdes et sont alors appelés « médicaments de substitution aux opioïdes » (MSO).

5.1.1. Effets indésirables des opioïdes

L'ensemble des effets, antalgiques et indésirables, de ces molécules résulte d'une activation des récepteurs aux opioïdes. Ils sont donc communs à cette classe pharmacologique, mais de fréquence et intensité variables selon les molécules, les doses et les individus.

Outre le fait que certains opioïdes présentent des effets pharmacologiques additionnels sur d'autres récepteurs que ceux aux opioïdes, le système opioïdergique endogène présente globalement des liens avec l'ensemble des autres circuits cérébraux. Il est, de fait, impliqué dans l'émergence de nombreux effets indésirables. Parfois, ces derniers n'apparaissent ou ne se majorent que lorsque l'usage d'opioïde se prolonge, suite à la stimulation répétée des récepteurs impliqués, donc lors d'un usage chronique.

De fait, le recueil exhaustif des effets indésirables des opioïdes dépasse le cadre de ce travail sur la prévention du mésusage et des surdoses aux opioïdes. Il est toutefois nécessaire d'évoquer spécifiquement certains d'entre eux qui concernent directement ce sujet (173-178).

[3] Une troisième indication existe : l'anesthésie, pour la morphine, le fentanyl et le sufentanil.
[4] Le tapentadol n'est pas commercialisé en France.

Tout d'abord, l'action de désensibilisation des centres respiratoires à l'hypercapnie et d'abolition du réflexe de toux liée aux opioïdes qui peuvent avoir pour conséquence une réduction de la fréquence ventilatoire, favorisant le risque de dépression respiratoire. Ce risque est majoré par l'usage concomitant de substances les favorisant, comme l'alcool, les benzodiazépines et les gabapentinoïdes (179, 180). Conjugués aux effets sédatifs parfois décrits avec les opioïdes, ils peuvent mettre en jeu le pronostic vital du patient.

Les opioïdes activent en parallèle les circuits dopaminergiques et inhibent l'activité GABAergique. Ces actions participent à l'origine de l'effet renforçateur favorisant la répétition et le maintien de l'usage d'opioïdes dans le temps pour d'autres raisons que le soulagement de la douleur. Ils interviennent aussi dans les mécanismes d'adaptation au stress, avec une valence anxiolytique.

Enfin, les opioïdes sont à l'origine d'effets nooanaleptiques (stimulation de la vigilance), psychoanaleptiques (stimulation psychique), thymoanaleptiques (stimulation de l'humeur) et euphorisants décrits par certains patients, favorisant l'usage hédonique et psychostimulant de ces molécules.

Des effets dysphoriques, psychotomimétiques (imitation des symptômes psychotiques), psychodysleptiques (perturbation qualitative de l'activité mentale) et anorexigènes sont aussi décrits et parfois recherchés par certains patients.

La dépendance physique aux opioïdes résulte d'un processus physiologique lié à la tolérance progressive de l'individu. Il s'agit d'un mécanisme adaptatif visant à rétablir l'homéostasie de l'organisme, en intégrant dans son fonctionnement usuel la substance exogène à laquelle il est régulièrement exposé. La conséquence indirecte est une perte progressive d'efficacité du traitement, nécessitant d'accroître ses posologies pour retrouver l'effet escompté (181, 182).

En cas d'arrêt brutal de la molécule, l'équilibre retrouvé par l'organisme est de nouveau déstabilisé, entraînant l'apparition d'un syndrome de sevrage.

Ce dernier comporte des symptômes physiques et psychiques désagréables, qui peuvent en eux-mêmes amener le sujet à maintenir sa consommation pour éviter leur apparition et peuvent conduire à augmenter la consommation de la substance au-delà de la dose tolérée par l'organisme. Apparaît alors un risque de surdose involontaire, potentiellement létal. Cliniquement, cette complication grave se traduit par une triade clinique associant un myosis, une altération de la conscience et une dépression respiratoire (179). Le myosis seul ne signe pas une surdose dans la mesure où il ne s'agit que d'un signe d'imprégnation en opioïde.

5.1.2. Évolution du cadre nosographique

L'utilisation chronique d'opioïdes, licites ou non, peut entraîner différentes problématiques, qui varient essentiellement selon l'individu, la durée de l'exposition, l'importance des doses administrées et les caractéristiques pharmacologiques de la molécule.

Les problématiques de dépendance physique accompagnent fréquemment l'usage d'opioïdes. La dépendance physique se traduit cliniquement par la nécessité de maintenir les prises d'opioïdes pour éviter l'apparition d'un syndrome de sevrage désagréable. Ce dernier est caractérisé par l'association d'un cortège de symptômes dits « de manque » : bâillements avec rhinorrhées et larmoiements, arthralgies et myalgies diffuses accompagnées de crampes musculaires, désordres digestifs, frissons et tremblement des extrémités, hyperhidrose, irritabilité accompagnée d'agitation, troubles anxieux et d'insomnie.

Certains patients peuvent développer une addiction aux opioïdes, définie comme un trouble chronique caractérisé par des conduites compulsives de recherche de la substance et un besoin

irrépressible de la consommer (*craving*), accompagnées d'une perte de contrôle vis-à-vis de son usage malgré les problèmes socioprofessionnels et personnels qu'elle entraîne, et l'émergence de perturbations thymiques.

D'un point de vue diagnostique, ces notions catégorielles de dépendance et d'addiction ont été englobées sous la dénomination unique de trouble de l'usage de substances. En 2013, la 5e édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM) a combiné en une seule entité ce qui était, jusqu'à la 4e édition révisée du DSM, conceptualisé comme deux troubles distincts et hiérarchisés, l'abus de substances et la dépendance aux substances (183, 184). Ce nouveau diagnostic de trouble de l'usage de substances étant assorti d'une gradation de la problématique allant de légère à modérée, puis sévère, en fonction du nombre de critères de gravité retrouvés (183, 185).

Appliqué aux opioïdes, le diagnostic de troubles de l'usage d'opioïdes (TUO) correspond mieux à la réalité clinique, en incluant notamment la notion de *craving*, qui se caractérise par le désir intense et irrépressible de consommer la substance en cause (185, 186). Ce concept est désormais considéré comme un facteur d'importance de persistance de l'usage et du risque de rechute (186).

Une étude d'impact a montré la persistance de la validité clinique des diagnostics antérieurs à la modification nosographique du DSM, avec une sous-estimation des diagnostics pour certaines molécules, dont les antalgiques opioïdes (187). Ceci serait lié à l'absence de cotation de critères cliniques moins facilement objectivables pour ces molécules, notamment le *craving*.

5.1.3. Populations cibles

L'ensemble des patients exposés aux opioïdes est concerné par ces recommandations.

Cette population, hétérogène, comprend l'ensemble des patients qui va recevoir un opioïde à visée antalgique, pour soigner des douleurs aiguës ou chroniques, sans TUO associé.

Ces recommandations concernent aussi l'ensemble des patients qui vont souffrir d'un TUO. Ce dernier peut être secondaire au traitement par antalgique opioïde prescrit pour des douleurs aiguës ou chroniques, ou résulter d'une exposition, ponctuelle ou régulière, à des opioïdes illicites, ou à des médicaments opioïdes de substitution, dans le cadre d'un traitement ou en automédication.

Bien que la modalité ou la finalité d'usage des opioïdes puisse être un facteur aggravant, voire précipitant, de trouble de l'usage et de surdose, ces risques découlent en premier lieu des caractéristiques pharmacologiques des opioïdes.

En conséquence, nous avons choisi de traiter ces questions de prévention du trouble de l'usage et des surdoses de façon transversale, en nous affranchissant de l'indication thérapeutique, pour anticiper au mieux la variété des situations cliniques auxquelles les praticiens, les patients, mais aussi leur entourage, peuvent être confrontés.

Lorsque des données particulières aux populations spécifiques évoquées précédemment ont été retrouvées dans la littérature, celles-ci ont été ajoutées aux recommandations.

Le respect des principes de juste prescription des opioïdes est le pilier de la prévention et de la prise en charge des troubles de l'usage de ces molécules. En conséquence, bien que ces questions aient été scindées dans ces recommandations pour en faciliter la lecture, elles ne peuvent être présentées et envisagées de façon dissociée en pratique clinique.

5.2. Cadre de juste prescription des opioïdes

La littérature retenue s'est limitée aux recommandations de bonne pratique (RBP), méta-analyses et revues systématiques de la littérature. La recherche bibliographique s'est orientée dans un premier temps sur la population des patients recevant un opioïde pour la prise en charge de leur TUO, puis celle des patients douloureux susceptibles de recevoir un opioïde (cf. tableau 11).

La plupart des mesures de prévention concernent directement le prescripteur et s'appliquent à l'ensemble des patients qui peuvent être amenés à recevoir des prescriptions d'opioïdes, *a fortiori* régulières.

5.2.1. Avant toute prescription d'opioïdes

5.2.1.1. Recommandations générales

Dans un contexte algique avéré ou suspecté, l'origine des douleurs doit être investiguée.

Dans un contexte de TUO avéré ou suspecté, ce diagnostic doit être affirmé, ainsi que la clinique plus spécifique qui s'y rapporte – dépendance physique isolée, mésusage, pseudo-addiction, addiction (66, 188-191).

De façon générale, il est recommandé de procéder à un entretien minutieux, en favorisant la construction d'une bonne alliance thérapeutique. Cette dernière favorise l'adhésion du patient à ses soins, réduisant les épisodes de ruptures thérapeutiques aux conséquences parfois dramatiques (rechute ou aggravation de sa pathologie, troubles de l'usage de substances, apparition de conduites à risque) (112).

Les attentes du patient vis-à-vis des soins, ses antécédents médicaux personnels et familiaux, l'historique de ses consommations de substances et des traitements qui lui ont été prescrits, notamment par benzodiazépines, sont des informations pertinentes à rechercher (112, 190, 191).

Une évaluation globale – somatique, psychiatrique, sociojudiciaire et environnementale – du patient doit être réalisée. La présence d'éventuelles comorbidités et celle d'une vulnérabilité sociale sont des facteurs de persistance, tant de syndromes douloureux que d'usage d'opioïdes et de troubles de leur usage. Ces problématiques doivent être traitées à l'aide de soins pluridisciplinaires, faisant idéalement intervenir des spécialistes des divers domaines concernés (112, 189-196).

Ce bilan présente aussi un objectif préthérapeutique en éliminant de potentielles contre-indications aux médicaments qui pourraient par la suite être prescrits au patient (190, 196).

La stratégie thérapeutique à adopter doit être discutée avec le patient, qui doit se voir proposer l'ensemble des options possibles. Les objectifs thérapeutiques doivent résulter d'une décision médicale partagée tenant compte des préférences et de la situation du patient, de l'évaluation du bénéfice/risque des stratégies thérapeutiques – dont les risques de mésusage et surdose – et des preuves scientifiques (189-192, 195).

Le repérage des patients à risque de mésusage peut être facilité par le recours à des échelles de stratification de ces risques (*Opioid Risk Tool* – ORT) (66).

Dans le cadre d'une prise en charge dite « intégrée », le plan de traitement est coordonné entre tous les acteurs des différentes spécialités impliquées afin que les comorbidités potentielles soient prises en charge de manière simultanée (191, 196).

5.2.1.2. En présence d'une prescription d'opioïdes déjà en cours

Si le patient se présente avec une prescription d'opioïdes déjà en cours, il est nécessaire de s'assurer que les recommandations générales évoquées précédemment ont été respectées.

La conformité de l'indication de la prescription vis-à-vis du tableau clinique présenté par le patient et les données scientifiques disponibles doivent être recherchées (130).

Il est recommandé de rechercher des signes de dépendance physique aux opioïdes en repérant d'éventuels symptômes de sevrage, si nécessaire à l'aide d'échelles validées (*Clinical Opiate Withdrawal Scale* – COWS et *Subjective Opiate Withdrawal scale* – SOWS) (189, 192, 196).

Il est recommandé de dépister l'existence d'un TUO, cliniquement ou à l'aide d'échelles de dépistage des TUO pour les antalgiques opioïdes (*Prescription Opioid Misuse Index* – POMI) ou des critères de troubles de l'usage d'une substance du DSM-5 (66, 112, 189, 193). La classification de la CIM-11, restée sur une vision catégorielle et non pas dimensionnelle des troubles de l'usage, est moins adaptée à la clinique.

5.2.2. En cas de primo-prescription d'opioïde

5.2.2.1. Recommandations générales

Si une indication à prescrire un opioïde est retenue, il est recommandé de l'introduire à posologie basse, pour le titrer ensuite progressivement (112, 191, 196).

Comme pour tout traitement, le patient et son entourage doivent être informés des bénéfices et des risques de la substance prescrite (130, 190, 192, 196). Il est nécessaire d'explorer les représentations du traitement et de proposer une information adaptée aux croyances, au profil de risque du patient et au tableau clinique motivant la prescription. Concernant les médicaments opioïdes, il convient de rappeler les effets indésirables fréquents bénins, mais aussi les risques pouvant avoir des conséquences plus graves (trouble de l'usage iatrogène, surdose et conséquences potentiellement létales) (130, 190, 192, 196). Ils doivent être informés de la perte rapide de tolérance aux opioïdes en cas de rupture de traitement et du risque de surdose qui en découle. Sur avis médical, une réinstauration à posologie inférieure à celle en cours au moment de la rupture thérapeutique peut être envisagée, pour prévenir le risque de surdose (189, 190, 192, 196).

Le risque de surdose de l'entourage doit aussi faire l'objet d'une prévention attentive, notamment concernant la sécurisation du stockage des opioïdes, strictement hors de portée des enfants, sans les retirer de leurs conditionnements spécifiques éventuels (film protecteur, bouchon sécurité, etc.) (193, 196).

La recherche urinaire des métabolites des opioïdes peut parfois être pertinente afin de confirmer l'usage préalable d'opioïde (112, 190, 192, 196). Elle ne doit pour autant pas être un critère diagnostique. Selon les situations cliniques, elle peut permettre d'évaluer des consommations associées parfois inconnues du patient (produits de coupe de substances illicites) et limite le risque de détournement des prescriptions par des non-usagers d'opioïdes qui chercheraient à s'en procurer pour alimenter les marchés parallèles.

Le patient, ainsi que son entourage – plus à même d'assister à la surdose et à intervenir – doivent être informés des signes cliniques à rechercher en cas de surdose – altération de la conscience et dépression respiratoire (189, 190, 192, 194, 196). La prescription de kits de naloxone – antidote des opioïdes – aux patients à risque de surdose permet de la traiter en urgence et de diminuer la mortalité associée, en attendant l'arrivée des secours (20, 112, 189, 192-194, 196, 197). L'ensemble

des acteurs susceptibles d'en avoir l'usage (patient, entourage, professionnels de santé et du transport (ambulanciers), personnel des foyers de vie/hébergement d'urgence, forces de l'ordre, gardiens de prison, pompiers, etc.) doivent être formés à son maniement et être informés de la nécessité de prévenir les services de soins d'urgence, du fait de l'efficacité de courte durée de la naloxone liée à une courte demi-vie d'élimination (20, 197). Le kit de naloxone doit être conservé dans un endroit accessible à tous les intervenants susceptibles d'y avoir recours.

Le prescripteur doit prévoir de réévaluer systématiquement l'efficacité du traitement et sa tolérance (112, 130, 190, 192, 194, 196).

5.2.2.2. Primo-prescription d'antalgique opioïde

Dans des contextes algiques, la titration doit être réalisée à partir de la posologie jugée minimale au regard de la situation clinique (112, 143). La décision de prescrire des opioïdes d'action rapide ou prolongée doit être individualisée à chaque situation clinique.

Dans un objectif de prévention des troubles de l'usage et des surdoses aux opioïdes, les recommandations internationales soulignent le risque de titrer les antalgiques opioïdes avec des formes d'action prolongée, la réponse antalgique du patient et sa tolérance aux opioïdes étant difficiles à anticiper en début de prise en charge (112).

Il est recommandé de toujours prescrire les opioïdes pour la durée minimale adaptée à la situation clinique du patient et aux objectifs de la prise en charge définis en amont, particulièrement en douleur aiguë (112).

5.2.2.3. Primo-prescription de MSO

Dans un contexte de TUO, les données scientifiques sont unanimement en faveur du recours à une prise en charge pharmacologique par un MSO poursuivi au long cours, par rapport aux stratégies non pharmacologiques ou de sevrage rapide (189-192, 194-196). Pour autant, le refus d'une prise en charge médicamenteuse ne doit pas pénaliser le patient qui doit se voir proposer les mêmes soins pluridisciplinaires (189, 193, 196).

Dans un contexte de TUO, sans douleur associée, le recours aux tableaux de conversion entre opioïdes par le calcul des équivalents-morphine orale (EMO) n'est pas recommandé (192). Ces équivalences ont été calculées dans une logique de rotation entre opioïdes à visée antalgique et non pour des prises en charge substitutives. Dans un contexte de TUO, la titration progressive doit être la règle et les données de la littérature recommandent le recours à des stratégies pharmacologiques (189-192, 194, 196).

Concernant l'initiation de MSO, les recommandations ne font pas état de différence d'efficacité entre buprénorphine (+/- naloxone) et méthadone. Le choix entre ces molécules doit donc être individualisé selon les spécificités cliniques, les préférences et le profil de risque de chaque patient (190, 191, 195).

La littérature précise que la buprénorphine (+/- naloxone) présente un profil pharmacologique plus sûr que la méthadone (189-191, 194, 196). De par son profil agoniste partiel sur les récepteurs aux opioïdes, la buprénorphine limite le risque de surdose, ce qui oriente vers ce choix dans des contextes de soins non spécialisés en addictologie. Les caractéristiques pharmacologiques de la buprénorphine contre-indiquent son association aux opioïdes ayant une action agoniste complète sur les récepteurs aux opioïdes. Lors de son initiation, il est nécessaire d'attendre l'apparition des premiers signes de sevrage chez le patient, pour éviter de précipiter la survenue d'un syndrome de sevrage aux opioïdes (191).

La méthadone ne présente pas ce profil de sécurité, ce qui justifie une titration plus lente (190). Son association prudente à d'autres opioïdes agonistes complets est possible, ce qui peut se révéler pertinent dans des contextes de douleur aiguë lors d'un traitement de substitution (189). L'ensemble des données de la littérature va dans le sens d'une introduction à posologie faible, puis une titration très progressive en respectant les caractéristiques pharmacologiques de la substance, notamment en espaçant l'escalade des doses afin de permettre aux concentrations plasmatiques de se stabiliser, limitant ainsi le risque de surdosage.

La prescription d'un médicament opioïde, qu'il soit à libération prolongée ou immédiate, avec pour unique indication dans son autorisation de mise sur le marché le traitement de la douleur, est fortement déconseillée pour la prise en charge spécifique d'un TUO (194, 195).

La question de la supervision des prises d'un MSO doit être évoquée lors de la prescription d'opioïdes dans des contextes de TUO (190, 196). Cette décision ne doit pas être la règle et doit être prise de façon partagée avec le patient, individualisée selon ses besoins et le niveau de risque de mésusage et surdose retrouvé à l'anamnèse. Cette supervision permet de renforcer l'adhésion au régime de substitution, réduit le détournement d'opioïdes, le mésusage et le risque de surdose. Elle permet au patient de mettre en place une routine quotidienne de soins qui favorise l'adhésion à la prise en charge globale et diminue le risque de rupture de traitement. Toutefois, elle limite la tenue d'une activité quotidienne normale pour le patient, réduit son autonomisation vis-à-vis des soins, maintient le patient dans un environnement associé à son trouble de l'usage de substance et augmente les coûts de prise en charge associés aux transports et la répétition des interventions des professionnels de santé.

5.2.2.4. Contexte de douleur et TUO associés

En cas de comorbidités entre douleurs et TUO, le principe d'analgésie multimodale doit être privilégié (191, 192). En cas d'échec, la posologie du MSO peut être adaptée, son action opioïdergique lui conférant un potentiel antalgique. Il est alors nécessaire de fractionner les prises, voire d'augmenter les posologies prescrites (189-191). Pour les patients associant TUO et douleur ayant une tolérance inférieure à la douleur, mais supérieure aux opioïdes, il est recommandé de solliciter l'avis d'un spécialiste en douleur et/ou en addictologie, autant pour confirmer l'avis diagnostique que la stratégie thérapeutique (189-191, 194, 196).

5.2.3. Avant tout renouvellement potentiel de prescription d'opioïde

Le renouvellement des prescriptions ne peut s'envisager qu'en cas de persistance d'une indication clinique validée justifiant de recevoir un opioïde (130).

Si la question du renouvellement d'un traitement opioïde se pose, celle-ci ne doit se faire qu'après évaluation de l'efficacité et de la tolérance de la prescription antérieure (112).

La recherche d'une symptomatologie de sevrage, se manifestant particulièrement avant chaque prise de traitement, est nécessaire et peut s'appuyer sur la cotation d'échelles validées (*Clinical Opiate Withdrawal Scale* – COWS et *Subjective Opiate Withdrawal Scale* – SOWS) (189, 192, 196).

Le prescripteur doit rester vigilant quant aux facteurs de risque de TUO, à savoir, l'existence de comorbidités psychiatriques et/ou d'antécédents de troubles de l'usage de substances, le recours à une dose moyenne quotidienne d'opioïde supérieure à 120 mg EMO, le sexe masculin et l'âge du patient, le risque de TUO diminuant avec le vieillissement (66, 112, 130, 143).

Il est recommandé de dépister l'existence d'un TUO, cliniquement ou à l'aide d'échelles de dépistage des TUO pour les antalgiques opioïdes (*Prescription Opioid Misuse Index* – POMI), de façon répétée durant la prise en charge (66, 112, 189, 193).

Régulièrement au cours de sa prise en charge, l'évaluation globale – somatique, psychiatrique, sociojudiciaire et environnementale – doit être renouvelée, permettant d'évaluer l'avancée de la prise en charge holistique du patient et la persistance de l'indication du traitement par opioïde. Ce renouvellement doit se réfléchir selon l'évolution du patient vis-à-vis des objectifs fixés en début de prise en charge (195, 196).

En fonction de l'évaluation du risque de mésusage et surdose, la recherche de métabolites des opioïdes dans les urines peut être réitérée (112, 190, 192, 196). Ces analyses permettent de confirmer l'usage d'opioïde et d'évaluer des co-consommations associées.

Les informations concernant les bénéfices et les risques associés aux médicaments opioïdes doivent être répétées au patient, voire son entourage (190).

En cas de rupture de traitements, les recommandations incitent à une réévaluation médicale de la posologie de réintroduction du MSO. Une réinstauration à posologie inférieure à celle en cours au moment de la rupture thérapeutique peut être envisagée pour prévenir le risque de surdose lié à une perte rapide de tolérance aux opioïdes (190, 192, 196). Cette décision doit être envisagée et adaptée à chaque situation clinique. Cette baisse transitoire doit être suivie d'une reprise de la titration du MSO, adaptée à la clinique présentée par le patient. Elle ne doit en aucun cas constituer une punition vis-à-vis de l'inobservance du patient (193, 196). Ce dernier doit être amplement informé que cette mesure est prise uniquement dans l'objectif de prévenir un risque de surdose et qu'il ne doit donc pas rechercher à compléter la partie de traitement brièvement retirée par des achats illicites.

Une vigilance particulière du prescripteur est requise lors des périodes de sortie d'hospitalisation ou d'incarcération. Ces situations font souvent suite à une diminution de l'usage d'opioïde par le patient, pouvant entraîner une surdose par perte de tolérance aux opioïdes en cas de reconsommation à la posologie précédant la période de privation de liberté (190, 196).

Selon l'évolution du risque de surdose, la prescription de kits de naloxone peut être réenvisagée ou renouvelée (20, 112, 189, 192-194, 196, 197).

Tableau 10. Recueil des données de la littérature

Société savante/1er auteur, année Référence, pays Type de document	Recommandations
Recommandations orientées vers la prise en charge des TUO	
***American Society of Addiction Medicine*, 2020, 2015 (188, 192)** **États-Unis** **Recommandations d'experts basées sur une revue de la littérature**	**Évaluation et diagnostic des troubles liés à l'utilisation des opioïdes** – Identification du TUO – Identification des comorbidités somatiques avec biologie (infections virales et bactériennes systémiques, grossesse, bilan hépatique, BK), psychiatriques et addictologiques (autres substances/médicaments) éventuellement associées – passées ou présentes – Évaluation du risque de surdose – Évaluation S. de sevrage (échelles OOWS, SOWS, COWS) – Toxicologie urinaire (initiation et en cours de PEC) – Examen clinique – Recherche CI MSO – Évaluation sociale et environnementale – Pluridisciplinarité des soins (intervention psychosociale associée au traitement) **Options thérapeutiques** – Décision médicale partagée concernant le choix du traitement (ATCD de traitement, préférence) et de la stratégie thérapeutique (sevrage brutal/rapide non recommandé à risque de rechute, surdose, et décès par surdose) – Prise en compte des interactions médicamenteuses **Prévention des surdoses/décès** – Monitorage fréquent du traitement (instauration et arrêt) – Méthadone : début basse posologie (≤ 30 mg/j +/- 10 mg à 3-4 h), majoration progressive (5 jours) sous surveillance (sédation) – Information/prévention de la rechute – Information sur risque de surdose si traitement discontinu avec reconsommation à posologie antérieure d'opioïde (perte tolérance rapide) – Information concernant les indications et l'utilisation de naloxone préventive au patient et à son entourage

	– Précaution et surveillance rapprochée des patients avec dépressogènes respiratoires associés, analyse bénéfices/risques soigneuse, les dommages causés par les TUO non traités peuvent l'emporter sur ces risques – Titration > tableau équivalent en opioïdes pour les patients avec un TUO, car développé pour douleur et pas le TUO – Rechute avec rupture du traitement : réinstauration immédiate, reprendre une titration à posologie réduite – Pas de limite de temps aux traitements, sevrage progressif lent (plusieurs mois à privilégier) **Femmes enceintes** – Identifier la grossesse – Pluridisciplinarité de la PEC avec les spécialistes de cette sphère – PEC des modifications pharmacocinétiques (fractionnement) – Débuter les soins le plus précocement possible – Naloxone adaptée aussi **Patients douloureux** – Évaluation correcte du Dg – Adaptation posologique et du rythme d'administration pour obtenir une efficacité antalgique – Analgésie adéquate (multimodale ++)
Korownyk, 2019 (193) **Canada** **Recommandations d'experts basées sur une revue de la littérature**	– PEC en soins primaires (continuum des soins globaux) – Assistance d'échelle Dg de dépistage (POMI) si besoin – Éviter mesures punitives (réduction de traitement, sauf si question de sécurité) – PEC long terme, éviter sevrages rapides – Nécessité des interventions psychosociales (pluridisciplinarité des soins) – Pas de recommandations spécifiques concernant la PEC des patients avec des comorbidités associées – Mesures de réduction des risques → kits de naloxone – Mise sous clés des opioïdes (prévention surdoses de tiers non traités) – Patients douloureux : stabilisation du trouble de l'usage en premier lieu – Travail en réseau incluant les pharmaciens
***New York State Department of Health AIDS Institute*, 2021 (189)** **États-Unis** **Recommandations d'experts basées sur une revue de la littérature**	– Objectifs de la PEC : • persistance dans les soins, ce qui peut faciliter la prévention, le diagnostic et le traitement d'autres affections • réduire l'utilisation des opioïdes • réduire les comportements à haut risque, tels que l'utilisation de drogues injectables et le partage de matériel d'injection, et réduire les complications connexes, telles que les infections et les surdoses • améliorer la qualité de vie et d'autres indicateurs sociaux, tels que l'emploi, la stabilité du logement et le risque d'incarcération

	– Favoriser PEC pharmacologique, au long cours, voire vie entière si nécessaire (prévention risque rechute/surdose), car nature chronique – Pas d'exclusion des soins même si faible adhésion à la PEC pluridisciplinaire ou si re/co-consommation – Pluridisciplinarité des soins (multiples ramifications système opioïdergique) – Interventions psychosociales – Dépister TUO quand patient pris en charge pour une autre pathologie (tout temps/toute heure, douleur ++) – Précaution quand dépressogènes associés, mais pas de CI – Traitement pharmacologique des TUO si dépistés en service d'urgence – Décision médicale partagée quant au choix du traitement pharmacologique et sur base de l'expérience des bénéfices/risques antérieurs des protagonistes – PEC des comorbidités – Préférer BHD/NLX puis BHD seule (selon risque de mésusage) en médecine de premier recours, en s'étant assuré de la bonne connaissance des signes de sevrage avant l'introduction – Titration progressive adaptée aux signes manques physiques et psychiques (*craving*) – Échelle de dépistage signes de sevrage COWS/SOWS **Prévention des surdoses** – Prescription de kits de naloxone de secours (soins primaires, services d'urgence) – Formation de l'usager et des proches au maniement de la NLX – Privilégier association BUP/NLX en dehors des soins spécialisés d'addictologie **Si douleurs** – Préférer méthadone à la BHD – Si BHD : fractionner (2 à 3 prises) **Populations spécifiques** – Travail conjoint avec autres spécialistes (pédiatres, médecins de la douleur, obstétriciens) – Pathologies comorbides psychiatriques/addictologiques, préférer la méthadone **Arrêt du traitement** – Prévenir risque rechute, perte tolérance, surdose – Réduction très progressive, planifiée, calendrier

***Canadian Research Initiative in Substance Misuse*, 2018 (194)** **Canada** **Recommandations d'experts basées sur une revue de la littérature**	– 1re ligne BHD/NLX : diminue risque mésusage et surdose, maniement facilité en ambulatoire + rotation facilitée vers méthadone si nécessaire – Rotation vers méthadone, si BHD inefficace – Méthadone en première ligne si BHD n'est pas l'option retenue – SROM en 3e ligne, sur avis d'un addictologue expérimenté – Sevrage « simple » sans MSO au long cours non recommandé, car risque rechute, surdose et décès – Titration progressive selon les besoins du patient – Sevrage « simple » rapide non recommandé, car risque accru de surdose et décès par surdose et comorbidités virales systémiques par rapport à l'absence de traitement et rechute supérieure aux stratégies de sevrage avec traitements pharmacologiques au long cours – Si sevrage sans MSO, prévoir une décroissance lente, avec un rythme de décroissance et réévaluation au moins mensuel + reproposer l'assistance de MSO au long cours **Arrêt du traitement** – Sevrage très progressif sur plusieurs mois, voire années, avec poursuite de consultations spécialisées même une fois les opioïdes sevrés – Les MSO peuvent être poursuivis indéfiniment sans rechercher le sevrage – Approche pluridisciplinaire, avec systématisation d'un bilan psychosocial, sans que cela ne soit un impératif pour l'obtention d'un MSO **Réduction des risques/prévention surdoses** – Systématisation de l'information et délivrance de kits de naloxone d'urgence + autres dispositifs de réduction des risques et des dommages **Population spécifique** – MSO en 1re intention, stratégie de sevrage non recommandée – Spécialiste d'organe associé

***Health Service Executive*, 2016 (196)** **Irlande** **Recommandations d'experts basées sur une revue de la littérature**	**Recommandations concernant les principes de prise en charge d'un TUO** – TUO : rôle prépondérant pour la PEC d'un TUO – Faciliter le plus possible la délivrance (accessibilité +++ des MSO) en s'adaptant au mieux à l'environnement du patient – Usagers doivent être impliqués dans la planification des soins et leur prise en charge en général – Répondre (aussi) aux besoins de l'entourage de l'usager d'opioïde – Bonne alliance thérapeutique favorise la persistance dans les soins – Respect du secret professionnel – Évaluation globale du patient et de l'urgence de la PEC de TUO, des risques associés (surdoses) et des comorbidités **Réhabilitation psychosociale** – Évaluation des besoins psychosociaux + réévaluation en cours de prise en charge, dans l'ensemble de leurs valences (santé physique et psychique, judiciaire, fonctionnement socioprofessionnel) – MSO au centre de la réhabilitation et d'un plan de soin intégré – Évaluation complète à l'entrée dans les soins des comorbidités et évaluation des risques psychosociaux pour leurs enfants – Associations et groupes d'autosupport sont parfois très pertinents – Approche échelonnée des soins, selon les comorbidités du patient **Principes de traitement pharmacologique** – Communication entre les acteurs pluridisciplinaires, entre eux et avec le patient – Informer les patients des risques concernant son MSO pour lui et ses enfants en cas d'ingestion accidentelle, l'association avec d'autres dépressogènes respiratoires – Prise supervisée de méthadone réduit les risques de décès liés à la surdose en méthadone – La durée de cette supervision doit être individualisée selon les besoins du patient – Réévaluation continue et planification des soins sont des éléments fondamentaux du processus de prise en charge – Objectifs de RDR, stabilisation du patient, amélioration de sa santé et de sa qualité de vie globale – **Prévention des surdoses** • Si délai > 3 jours entre ordonnance et délivrance : - ne pas délivrer la posologie prescrite en l'absence de confirmation médicale (évaluer perte de tolérance) - ne pas délivrer l'ensemble du traitement, mais retrancher les jours manquants – **Prévention du mésusage/détournement** • Augmente avec les troubles cognitifs, les conduites suicidaires, la précarité, les comorbidités addictives associées (repérer les situations à risque)

Évaluation du TUO et gestion du MSO

- Prévention surdoses : initiation à basse posologie et titration progressive de la méthadone
- Pas de fonctionnement « punitif » avec les MSO
- Recours à des échelles d'évaluation des symptômes de sevrage (OOWS/COWS)
- Bilan de santé général pré-thérapeutique + évaluation des complications associées à l'usage de substance et comorbidités
- RDR et prévention surdoses : débuter par des doses réduites de substance psychoactive quand on ne connaît pas, éviter les associations de substances, les drogues de source inconnue
- Toxicologie urinaire à l'initiation, en suivi, et si doute sur le diagnostic
- BHD/BHD-NLX : profil de sécurité supérieur à la méthadone
- Sevrage progressif possible si souhait du patient, avec information sur perte de tolérance et risque surdose si reconsommation et association avec substances potentialisatrices (alcool, bzd) + éducation thérapeutique aux situations à risque et prévention de la rechute
- Accès à la naloxone
- Surveillance rapprochée

Toxicologie urinaire

- Permet d'évaluer l'adhésion au traitement et les consommations associées (interaction, surdosage)
- Confirme l'usage d'opioïde

Considérations sanitaires associées

- PEC pluridisciplinaire
- Interventions psychosociales + PEC comorbidités (psychiatriques ++)
- RDR de surdose et infections systémiques = PEC à part entière dans les soins
- Dépistage et prise en soins des comorbidités virales systémiques potentielles
- Maintien dans les soins est protecteur du risque de surdose
- Protection contre les surdoses, renforcée par éducation du patient et entourage par rapport aux risques de surdose, sa prévention, la prise en charge en urgence

Douleur

- Aiguë : tolérance inférieure à la douleur, mais supérieure aux opioïdes PEC en fonction du MSO
- Chronique : seuils de douleur inférieurs, dépister la part des comorbidités associées, PEC pluridisciplinaire, plan de traitement, prescripteur unique, dispensation supervisée, réévaluation régulière

Surdose

- Risque accru à l'induction, car tolérance difficile à évaluer
- Risque accru à l'arrêt
- Risque en sortie de prison par perte de tolérance

	Réduction des décès liés aux surdoses – Repérage des personnes à risque – Mise à disposition facilitée d'un MSO – Information éducation au TUO et au risque de surdose – Information sur les dangers liés aux co-consommations de substances – Information sur la perte de tolérance – Information sur le stockage sécurisé à domicile – Évaluation et PEC du risque suicidaire – Lien avec le système carcéral (suivi de PEC) – Protocole de PEC des surdoses **Populations particulières** – Pluridisciplinarité, lien avec le spécialiste d'organe concerné – Femmes enceintes : essayer de stabiliser les consommations afin de limiter le syndrome de sevrage néonatal, adapter les posologies selon les symptômes décrits par la patiente, notamment au 3e trimestre – Population carcérale • Dépister les comorbidités • Lien avec le réseau d'aval en addictologie doit être maximisé • Consommations intra-carcérales irrégulières (perte de tolérance) • Injection IV moins fréquente donc risque surdose si reprise des conduites sans adaptation des doses • Corrélation entre suicide lors de la première semaine d'incarcération et syndrome de sevrage
***Australian Department of Health*, 2014 (190)** **Australie** **Recommandations d'experts basées sur une revue de la littérature**	**Évaluation pré-thérapeutique** – Interrogatoire : interroger sur les motivations à la PEC, recueil des antécédents et de l'historique des consommations de substance, recherche de co-consommations, de traitements antérieurs, de comorbidités (psychiatriques, addictologiques, autres) – Toxicologie urinaire confirmant l'usage récent d'opioïde – Dépister les pathologies systémiques associées à l'usage de toxiques (virales, hépatiques…) – Valider le diagnostic de TUO – Dépister les problématiques sociales et situations à risque (surdose, automutilation, mise en danger de tiers (enfants), violences domestiques…) **Réalisation d'un plan de soins** • Processus continu et participatif (implication du patient), coordonné entre des professionnels de santé pluridisciplinaires, dont le patient et l'ensemble des acteurs doivent être informés • Décision médicale partagée avec ensemble des possibilités thérapeutiques présentées au patient, choix selon les préférences et la situation du patient, en fonction des preuves scientifiques et de la sûreté d'utilisation

- Présence de comorbidités somatiques et psychiatriques orientent vers le recours à un MSO
- Femme enceinte : MSO limite le risque de syndrome de sevrage néonatal et le risque de rechute des conduites addictives impliquant des opioïdes
- Patients précaires : favoriser une prise en charge initiale hospitalière
- Condition pathologique particulière : avis du spécialiste d'organe recommandé
- Si notion de rupture de traitement : adaptation des posologies, car risque de perte de tolérance (rechute suite à sevrage, sortie d'incarcération, hospitalisation), risque de surdose

Prise en charge

– Informer sur risques de surdose, en cas de rechute, car perte de tolérance, approches pour prévenir la rechute, la surdose et la prise en charge, la nature et durée des symptômes de sevrage éventuels, stratégies pour gérer les symptômes de sevrage et l'éventuel *craving*, ainsi que les situations à risque, les rôles des thérapeutiques médicamenteuses
– Idéalement répétition des informations dans le temps (troubles de la concentration chez les patients concernés) pour les patients et leur entourage +/- information écrite
– Sevrage brutal : risque de rechute ++

Choix thérapeutique

– Décision médicale partagée
– Pas de différence d'efficacité entre MTD et BHD, mais profil de sécurité et flexibilité d'emploi supérieurs pour la BHD
– Titration progressive dans tous les cas
– Améliorer la sécurité d'emploi : décision médicale partagée, y compris pour le choix des posologies, relation thérapeutique de qualité, prise en soins individualisée avec réévaluation régulière des traitements (efficacité et tolérance)
– Prises supervisées : renforcement de l'adhésion au régime de substitution, diminue le détournement et le mésusage, réduction des risques de surdose et de rupture de traitement, mise en place d'une routine quotidienne de soins bénéfique pour certains patients, mais limite la tenue d'une activité quotidienne normale, coûts de prise en charge accrus, réduit l'autonomisation du patient vis-à-vis de ses soins, maintien le patient dans un milieu rattaché aux consommations de substances
– Patient manifestement sous substance lors de la dispensation : différer +/- adapter la prise pour éviter le risque de surdoses
– Rupture de traitement : adapter les posologies (perte de tolérance) lors de la réintroduction
– Réévaluation clinique (présentation clinique générale, comorbidités, tolérance/efficacité du MSO, progression du plan de traitement)
– Toxicologie urinaire : valider les consommations de substances rapportées par le patient et celles non documentées, aide à déterminer si délivrance en ville ou supervisée, si co-consommation, reprendre les risques

	associés (surdose, judiciaire, décompensation de pathologies associées), si traitement inadapté (intolérance, posologie insuffisante) – Risque de surdose : existe pour BHD et MTD, accru pour la MTD, particulièrement à l'instauration et co-consommation de dépressogènes respiratoires : OH, interactions médicamenteuses (BZD) – Arrêt des MSO : risque de rechute et détérioration de la qualité de vie, plan de traitement avec diminution progressive sur plusieurs mois **Traitement préventif de la rechute :** naltrexone, pertinence réduite, car persistance au traitement limitée **Prise en charge psychosociale** – Partie intégrante du soin d'un TUO – Meilleure stratégie de prévention de la rechute : stabilisation du support psychosocial – Privilégier approches TCC et/ou gestion de contingence – Doit aussi être proposée aux patients ayant refusé une PEC pharmacologique **Populations spécifiques :** PEC intégrative et coordonnée, en lien avec un spécialiste de la pathologie concernée si nécessaire – Population avec comorbidité psychiatrique : traiter la comorbidité permet de limiter le risque de rechutes – Population carcérale : risque en sortie d'incarcération, nécessité d'une liaison avec les centres d'addictologie en aval – Patient douloureux : ne pas supposer que la dose d'entretien du MSO permettra de gérer la douleur, lien avec les spécialistes de la pathologie concernée, prise en compte des interactions médicamenteuses (éviter la co-administration de substances dépressogènes respiratoires), rester vigilant quant au risque de détournement/mésusage – Patient douloureux chronique : adapter les posologies de MSO et fractionner en plusieurs prises si nécessaire
***British Association for Psychopharmacology*, 2012 (195)** **Royaume-Uni** **Recommandations d'experts basées sur une revue de la littérature**	– Volontairement pas d'abord de la question du bon usage des opioïdes (renvoi au RCP) – Décision médicale partagée quant aux buts de la PEC dont les objectifs sont : • gestion des signes de sevrage • prévention de la rechute et maintien de l'abstinence • réduction des risques associés à l'usage de substances prohibées • persistance dans les soins – Soins intégrés, incluant l'entourage et la prise en charge des comorbidités (psychiatriques et psychosociales) – Méthadone et buprénorphine sont efficaces, choix du traitement adapté aux spécificités du patient et au profil de risque – Galénique injectable potentiellement pertinente chez les patients injecteurs en échec d'une substitution orale – Sulfate de morphine non recommandé – Stratégies de sevrage rapide non recommandées – La prise en charge pharmacologique devrait être soutenue par une prise en charge psychosociale

	– Femmes enceintes : MSO permet de prévenir les effets indésirables fœtaux de la répétition sevrage/intoxication et devrait être proposé dans ces contextes sans préférence entre BHD et MTD – Comorbidités : fréquentes, particulièrement d'ordre psychiatrique, doivent être dépistées et traitées en parallèle de la prise en charge du trouble de l'usage • Distinguer les pathologies psychiatriques induites par l'usage de substance des troubles favorisant l'usage de substance
Dematteis, 2017 (191) **Europe** **Recommandations d'experts basées sur une revue des recommandations antérieures**	**Recommandations générales** – Quand débuter un MSO • Une fois la validation diagnostique effectuée • Après recueil d'un historique complet des consommations de substance du patient, et un interrogatoire clinique détaillé recherchant les comorbidités associées, personnelles, familiales et sa situation judiciaire • Réalisation d'un plan de traitement, avec le patient (décision médicale partagée) – Objectifs du traitement • Réduire le risque de surdose et décès par surdose et complications (infectieuses ++) associées aux conduites à risque • L'abstinence complète peut ne pas être l'objectif premier de la PEC, ça ne doit pas limiter les soins – Choix thérapeutique • MSO (MTD ou BHD), associé à une prise en charge psychosociale, est efficace et pertinent • Choix du MSO : décision médicale partagée, choix individualisé selon les souhaits du patient et la balance bénéfices/risques de chaque traitement • BHD : profil de sécurité moins risqué, induction plus aisée • BHD/NAL recommandé si risque élevé de mésusage/détournement • Méthadone à privilégier si choix de poursuivre des co-consommations d'opioïdes, profil de sécurité moins favorable (surdose, mésusage, détournement), initiation plus complexe, suivi plus rapproché et clinicien expérimenté • Stratégie de sevrage non médicamenteux non recommandée – Initiation du traitement • MTD : à basse posologie, adaptée à la tolérance et au risque de surdose, surveillance étroite, titration progressive • BHD : dès l'apparition de signes de sevrage en opioïde au risque de précipiter le syndrome de sevrage. Titration plus rapide que la méthadone – Maintenance du traitement • MTD : titration progressive, adaptée aux caractéristiques pharmacologiques • MTD et BHD : posologie d'entretien adaptée au patient • Sevrage en MSO : possible une fois la stabilité obtenue sur les plans thérapeutiques, médicaux et sociaux. Décroissance thérapeutique progressive, adaptée au patient

	Situations spécifiques – En situation de comorbidités : prise en charge intégrée (pluridisciplinaire conjointe) et attention portée aux interactions médicamenteuses potentielles – Grossesse : recommandation d'une prise en charge par MSO, dépistage soigneux des facteurs de risque associés, multidisciplinarité des soins, suivi post-natal. Adaptation des posologies en cours de grossesse • Patients usagers d'opioïde dans un contexte de douleur • Identifier les objectifs thérapeutiques et le contexte d'usage de l'opioïde. Prise en charge globale, prudente et planifiée en consultation avec le patient et les spécialistes d'organe concernés • BHD et MTD sont des options valables. L'usage d'opioïde doit être rationalisé pour couvrir les deux besoins (TUO et douleur). Adaptation des doses progressive, selon tolérance, sans sous-traiter. Posologies antalgiques fréquemment supérieures à celles substitutives • Analgésie multimodale à privilégier, idéalement non opioïdergique, selon les situations cliniques • Possible fractionnement des prises de MSO pour obtenir une couverture antalgique
Recommandations orientées vers la prise en charge des douleurs chroniques à l'aide d'opioïdes	
Société française d'évaluation et de traitement de la douleur, 2016 (66) **France** **Recommandations d'experts basées sur une revue de la littérature**	– Risque principal des opioïdes en DCNC : mésusage et addiction • Mettre tous les moyens en œuvre pour éviter cette situation • Facteurs de risque - Antécédents de troubles de l'usage de substance - Âge < 45 ans - Sexe masculin - Comorbidités psychiatriques - Antécédents de problématiques judiciaires - Antécédents de prescription d'opioïdes « faibles » > 1 DDD avant initiation d'opioïdes forts (DDD : *Defined Daily Dose* : posologie quotidienne définie par l'OMS) – Dépistage des diagnostics différentiels • Pseudo-addiction • Hyperalgésie induite par les opioïdes • Pharmacotolérance aux opioïdes – Prévention • Évaluation du risque de mésusage avant initiation des opioïdes - Échelle *Opioid Risk Tool* ou *Screener and Opioid Assessment for Patient with Pain – Revised* • Repérage du mésusage lors de chaque renouvellement - Échelle *Prescription Opioid Misuse Index* ou *Current Opioid Misuse Measure*

	– Avis d'expert recommandé
Busse, 2017 (143) **Canada** **Recommandations d'experts basées sur une revue de la littérature**	– Au regard du risque de surdose aux opioïdes, confronté à leur efficacité parfois réduite dans la douleur chronique non cancéreuse, proposer des thérapies non opioïdes : pharmacologiques ou non – Facteurs de risque de mésusage : trouble de l'usage de substance et comorbidités psychiatriques – Le risque de décès par surdose s'accroît progressivement avec l'augmentation de la dose cumulée journalière • Recommandation : posologie maximale à l'initiation de 90 EMO/j, voire 50 EMO/j • Demander un 2e avis avant de dépasser 90 EMO/j • Décroissance progressive des opioïdes pour les patients avec des posologies > 90 EMO/j
Just, 2016 (130) **Allemagne** **Revue de la littérature**	– Stratégies de prévention de la dépendance aux opioïdes prescrits • Éducation et information des patients • Respecter les indications validées des traitements et réévaluation régulière des indications • Identification précoce des patients et comportements à risque – Facteurs de risque d'abus et dépendance aux opioïdes prescrits • Antécédents de troubles de l'usage de substance • Antécédents de pathologies psychiatriques • Dose moyenne quotidienne > 120 mg EMO • Sexe masculin • Risque diminue avec le vieillissement
***Centers for Disease Control and Prevention*, 2016 (112)** **États-Unis** **Recommandations d'experts basées sur une revue de la littérature**	– Privilégier les thérapies non opioïdes – Définir les objectifs thérapeutiques avant toute prescription d'opioïdes, en prévoyant leur arrêt si risques supérieurs aux bénéfices – Prescrire à posologie minimale efficace en réévaluant systématiquement la balance bénéfices/risques pour toute prescription d'opioïdes au-delà de 50 EMO/j – Éviter le recours concomitant aux benzodiazépines – Réévaluation systématique des bénéfices et risques des opioïdes, au moins tous les 3 mois – En cas de TUO associé, possibilité de recourir aux opioïdes de substitution conventionnels (BHD ou MTD) – Opioïdes au long cours sont associés à un risque accru de TUO – Facteurs de risque de TUO • Antécédents d'abus de substance • Âge jeune • Comorbidités psychiatriques • Usage de psychotropes – Risque de surdose proportionnel avec les posologies administrées

	– Risque de surdose accru en cas d'initiation avec des opioïdes d'action prolongée *versus* libération immédiate, particulièrement dans les 2 premières semaines de traitement – Éviter d'augmenter les posologies au-delà de 90 EMO/j – Douleur aiguë : ne pas prescrire pour une durée excessive (3 à 7 jours) – Réévaluation bénéfices/risques dans les 1 à 4 semaines suivant l'initiation ou la dernière augmentation de dose, puis au moins tous les 3 mois – Diminution ou arrêt si bénéfices/risques non satisfaisants – Évaluation des facteurs de risque de TUO avant l'initiation des prescriptions d'opioïdes puis périodiquement durant la phase de traitement – Stratégie de réduction des risques de surdose (naloxone) en cas de présence de facteurs de risque (antécédents de surdose et/ou TUS, opioïdes à dose ≥ 50 EMO/j, co-consommation de benzodiazépines) – Toxicologie urinaire avant l'initiation d'antalgiques opioïdes, puis annuellement, pour dépister une inobservance ou l'usage d'opioïdes prohibés – Éviter la co-prescription opioïdes et benzodiazépines – Patients avec TUO : proposer des soins basés sur les recommandations scientifiques en vigueur sur ce sujet
Chou, 2015 (111) **États-Unis** **Revue de la littérature**	– TUO augmentent avec la posologie d'opioïdes prescrite – Variabilité des définitions utilisées pour qualifier les comportements d'usage d'opioïdes différant de la prescription – Risque de surdose augmenté en début de traitement et dose-dépendant
Recommandations orientées vers la prise en charge des décès par surdose d'opioïdes	
Chimbar, 2018 (197) **États-Unis** **Revue de la littérature**	Efficace pour réduire les décès par surdose
***European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*, 2016 (20)** **Europe** **Revue de la littérature**	– Prescription de naloxone efficace pour prendre en charge les surdoses aux opioïdes et prévenir les décès qui peuvent en découler – Formation et entraînement à la prise en charge des surdoses grâce aux kits de naloxone d'urgence sont des éléments clés pour la prévention des décès qui peuvent en découler – Limites à leur utilisation • Récurrence des intoxications • Symptômes de sevrage après l'usage de naloxone • Nécessité d'une intervention des services d'urgence

	– Recommandation forte concernant la nécessité et l'efficacité d'une formation à l'usage de naloxone d'urgence pour la prise en charge des surdoses et prévenir les décès qui peuvent en découler – Personnes à former • L'usager • Son entourage • Les professionnels de santé • Personnel des foyers de vie/hébergement d'urgence • Ambulanciers • Forces de l'ordre, gardiens de prison • Pompiers

Les éléments de la prévention du trouble de l'usage d'opioïdes (TUO) et des surdoses sont récapitulées dans le tableau ci-dessous d'après Bertin *et al.*, 2021 (198).

Tableau 11 : Éléments de la prévention du trouble de l'usage d'opioïdes (TUO) et des surdoses

Début de prise en charge – avant toute prescription d'opioïde
– Rechercher d'éventuelles comorbidités associées, particulièrement psychiatriques et addictologiques et toute vulnérabilité particulière (sociojudiciaire, psychologique, etc.) – Si nécessaire, recourir aux échelles de dépistage ou d'évaluation du risque de TUO (échelle ORT, cf. annexe 19) ; – Prendre en charge ces éventuelles comorbidités et vulnérabilités dépistées, avant ou concomitamment à la prescription d'opioïde – Rechercher les co-consommations de substances (licites ou non) dépressogènes respiratoires pouvant favoriser un risque de surdose (alcool, benzodiazépines, gabapentinoïdes, autres opioïdes, etc.) – Informer le patient sur les bénéfices attendus et les risques potentiels, dont celui de pharmacodépendance, TUO et surdose, notamment pour les populations et situations plus à risque (cf. encadré « Populations à risque de surdose »)
Début de prise en charge – en présence de prescriptions actives d'un médicament opioïde
– Items précédents, auxquels s'ajoutent : – Évaluer l'efficacité et la pertinence clinique à poursuivre le traitement – Rechercher systématiquement un TUO potentiel, selon les critères du DSM-5 (cf. annexes 17) ; – Si nécessaire, recourir aux échelles de dépistage (échelle POMI, cf. annexe 20) ; – Rechercher une dépendance physique aux opioïdes, en recherchant cliniquement les signes de sevrage – Si nécessaire, recourir aux échelles de dépistage de ces signes (échelle COWS et SOWS, cf. annexes 21 et 22). – Accroître sa vigilance vis-à-vis du risque de TUO en cas : – De comorbidités psychiatriques ou addictologiques – De dose moyenne quotidienne supérieure à 120 mg équivalents morphine orale – D'usage plus prolongé qu'attendu en regard de la situation clinique – Chez les sujets jeunes et/ou de sexe masculin – Selon la situation clinique, proposer de rechercher les métabolites urinaires des opioïdes pour évaluer une consommation récente en opioïde et évaluer des co-consommations associées
Lors de la prescription d'opioïde
– S'assurer que les points des étapes précédentes ont été réalisés – N'envisager la prescription qu'en présence d'une indication clinique validée justifiant de recevoir un opioïde – Appliquer strictement les règles de juste prescription des médicaments opioïdes, notamment en matière de posologie recommandée – Dans un contexte antalgique, prescrire pour la durée et la posologie minimale adaptée à la situation clinique – Ne pas « sous-prescrire », au risque d'être inefficace et de favoriser l'émergence d'un TUO : « Ni trop ni trop peu » – Dans un contexte de risque ou d'émergence de TUO, une dispensation fractionnée ou une supervision des prises du traitement par un professionnel de santé peut être réalisée en accord avec le patient
Après la prescription et avant tout renouvellement d'opioïde
– Vérifier l'efficacité et la pertinence du traitement à chaque consultation, notamment la persistance d'une indication à renouveler la prescription – Déterminer si la balance bénéfices/risques du traitement opioïde est favorable pour le patient en fonction des données cliniques et des objectifs de la prise en charge – Toujours rechercher la posologie minimale efficace en regard de la situation clinique – Évaluer la tolérance et l'adhésion au traitement à chaque consultation – Évaluer l'apparition d'une dépendance physique avec ou sans TUO à chaque consultation – Si nécessaire, renouveler la cotation des échelles de dépistage (POMI, COWS, SOWS)

6. Prise en charge du trouble de l'usage des opioïdes

6.1. Modalités de prise en charge du trouble de l'usage des opioïdes

Cette question couvre différents champs : évaluation et diagnostic du patient présentant un trouble d'usage des opioïdes, choix des traitements de substitution, interventions non pharmacologiques, lieu de prise en charge.

L'analyse et la synthèse de la littérature limitée aux recommandations de bonne pratique (RBP), méta-analyses et revues systématiques de la littérature ont permis de retenir sur cette question :

- 2 RBP nord-américaines (188, 189) ;
- 2 RBP canadiennes (193, 194) ;
- 1 RBP irlandaise (196) ;
- 1 RBP britannique (195) ;
- 1 RBP australienne (190) ;
- et 1 revue de la littérature (191).

Les caractéristiques méthodologiques de ces RBP internationales sont décrites en annexe 7.

*Recommandations de l'*American Society of Addiction Medicine*, 2020 (188)*

Recommandations sur l'évaluation et diagnostic du patient présentant un trouble d'usage des opioïdes

1. La première priorité clinique doit être accordée à l'identification et à l'orientation appropriée de tout problème somatique ou psychiatrique urgent ou émergent, y compris les troubles liés au médicament ou les surdoses.
2. Une évaluation complète du patient est essentielle pour la planification du traitement. Cependant, l'achèvement de toutes les évaluations ne devrait pas retarder ni empêcher le début d'une pharmacothérapie pour les troubles liés à l'utilisation d'opioïdes. Si les évaluations ne sont pas terminées avant le début du traitement, elles doivent l'être peu de temps après.
3. La fin de l'anamnèse du patient doit inclure le dépistage des affections médicales concomitantes, y compris les troubles psychiques, les maladies infectieuses (hépatite virale, VIH et tuberculose), les traumatismes aigus et la grossesse.
4. Un examen physique devrait être effectué en tant que composante du processus d'évaluation globale. Le prescripteur (le clinicien autorisant l'utilisation d'un médicament pour le traitement des troubles liés aux opioïdes) doit s'assurer qu'un examen physique actuel est contenu dans le dossier médical du patient avant (ou peu de temps après) qu'un patient commence une pharmacothérapie.
5. Les analyses biologiques initiales devraient inclure une numération formule sanguine complète, des tests d'enzymes hépatiques et des tests pour la tuberculose, les hépatites B et C et le VIH. Le dépistage des infections sexuellement transmissibles doit être sérieusement envisagé. Les vaccinations contre l'hépatite A et B doivent être proposées, le cas échéant.

6. Les femmes en âge de procréer doivent être soumises à un test de grossesse et toutes les femmes en âge de procréer doivent être interrogées sur les méthodes de contraception.
7. Les patients évalués pour un trouble lié à l'utilisation d'opioïdes et/ou pour une utilisation possible de médicaments dans le traitement du trouble lié à l'utilisation d'opioïdes devraient bénéficier d'une évaluation de leur état de santé psychique et d'éventuels troubles psychiques.
8. Le trouble lié à la consommation d'opioïdes est souvent associé à d'autres troubles liés à la consommation de substances. L'évaluation d'un patient présentant un trouble lié à la consommation d'opioïdes doit inclure des antécédents détaillés d'autres troubles liés à l'utilisation de substances et à la consommation de substances.
9. La consommation de cannabis, de stimulants, d'alcool et/ou d'autres drogues provoquant une dépendance ne devrait pas être une raison pour retarder ou suspendre le traitement des troubles liés à la consommation d'opioïdes. Cependant, les patients qui utilisent activement des substances pendant le traitement des troubles liés à l'utilisation d'opioïdes peuvent nécessiter un soutien plus important, y compris un niveau de soins plus intensif.
10. L'utilisation de benzodiazépines et d'autres hypnotiques sédatifs ne doit pas être une raison pour retarder ou suspendre le traitement par la méthadone ou la buprénorphine. Bien que l'utilisation combinée de ces médicaments augmente le risque d'effets secondaires graves, les dommages causés par le trouble de l'utilisation d'opioïdes non traités peuvent l'emporter sur ces risques. Une analyse risques-avantages doit être menée et un soutien accru doit être fourni, y compris une gestion soigneuse des médicaments pour réduire les risques.
11. Une question sur la consommation de nicotine doit être effectuée régulièrement pour tous les patients et des conseils sur l'arrêt de l'utilisation des produits du tabac et des dispositifs électroniques de distribution de nicotine (cigarette électronique) doivent être fournis si nécessaire.
12. Dans le cadre des soins complets, le patient devrait recevoir une évaluation multidimensionnelle (comme décrit dans les critères ASAM), y compris une évaluation des facteurs sociaux et environnementaux pour identifier les facilitateurs et les obstacles au traitement du trouble d'usage et au rétablissement à long terme (y compris la pharmacothérapie). Le trouble d'usage est une maladie complexe impliquant des facteurs biopsychosociaux, pour laquelle l'utilisation de médicaments n'est qu'un élément d'un traitement global.

Recommandations sur le diagnostic

1. D'autres cliniciens peuvent diagnostiquer un trouble lié à la consommation d'opioïdes, mais la confirmation du diagnostic doit être obtenue par le prescripteur avant le début de la substitution pour les troubles liés aux opioïdes.
2. Le trouble d'usage d'opioïdes est principalement diagnostiqué sur la base des antécédents fournis par le patient et d'une évaluation complète qui comprend un examen physique.
3. Des échelles cliniques validées qui mesurent les symptômes de sevrage peuvent être utilisées pour aider à l'évaluation des patients souffrant de troubles liés à l'utilisation d'opioïdes.
4. Le dépistage des drogues est recommandé pendant le processus d'évaluation complet et pendant le traitement pour surveiller l'observance des patients et la consommation d'alcool, de substances illicites et contrôlées. La fréquence des tests est déterminée par plusieurs facteurs, notamment la stabilité du patient, le type de traitement et le cadre de traitement.

Recommandations sur le choix du traitement

1. Tous les médicaments approuvés par la FDA (agence américaine du médicament) pour le traitement des troubles liés à l'utilisation d'opioïdes doivent être disponibles pour tous les

patients. Les cliniciens doivent tenir compte des préférences du patient, des antécédents de traitement, de l'état actuel de la maladie et du cadre de traitement lorsqu'ils décident entre l'utilisation de la méthadone, de la buprénorphine et de la naltrexone.

2. Il n'y a pas de limite de temps recommandée pour le traitement pharmacologique.
3. Les besoins psychosociaux des patients doivent être évalués et les patients doivent être proposés ou orientés vers une prise en charge psychosociale en fonction de leurs besoins individuels. Cependant, la décision d'un patient de refuser une prise en charge psychosociale ou l'absence de prise en charge psychosociale disponible ne doit pas empêcher ou retarder la pharmacothérapie, avec une gestion appropriée des médicaments. L'entretien motivationnel ou l'amélioration peuvent être utilisés pour encourager les patients à s'engager dans des services de prise en charge psychosociale appropriés pour répondre aux besoins individuels.
4. Spécificité américaine sur les lieux de traitement non traduite littéralement. Le lieu où le traitement est dispensé est aussi important que le médicament spécifique choisi. Les spécificités d'accès aux produits (tout médecin ou initiation réservée à certains spécialistes) sont importantes. Les cliniciens doivent tenir compte de la situation psychosociale du patient, des troubles concomitants et du risque de détournement pour déterminer la prise en charge la plus appropriée.
5. Les patients présentant un trouble de consommation d'alcool concomitant actif ou un trouble lié à l'utilisation de sédatifs, hypnotiques ou anxiolytiques (ou qui sont en traitement pour une substance consommée présentant un trouble impliquant la consommation d'alcool ou d'autres médicaments sédatifs, y compris les benzodiazépines ou les agonistes des récepteurs des benzodiazépines) peuvent avoir besoin d'un niveau plus intensif de soins que ceux qui peuvent être fournis dans un cabinet de médecine générale. Les personnes qui consomment régulièrement de l'alcool ou d'autres sédatifs, mais qui ne satisfont pas aux critères de diagnostic d'un trouble spécifique lié à l'utilisation de substances liées à cette classe de drogues, doivent faire l'objet d'une surveillance attentive.
6. La prescription de benzodiazépines ou d'autres sédatifs-hypnotiques doit être utilisée avec prudence chez les patients à qui l'on prescrit de la méthadone ou de la buprénorphine pour le traitement d'un trouble lié à l'utilisation d'opioïdes. Bien que l'utilisation combinée de ces médicaments augmente le risque d'effets indésirables graves, les dommages des troubles liés à l'utilisation d'opioïdes non traités peuvent contrebalancer ces risques. Une analyse bénéfices/risques doit être effectuée pour décider de la co-prescription de ces médicaments.
7. La méthadone est recommandée pour les patients qui peuvent bénéficier d'une administration et d'une surveillance quotidiennes dans un centre d'addictologie, ou pour les patients pour qui la buprénorphine pour le traitement des troubles liés à l'utilisation des opioïdes a été utilisée sans succès soit en ambulatoire, soit dans un centre d'addictologie.
8. Les recommandations de dosage des opioïdes élaborées pour la douleur chronique, exprimées en équivalents de morphine, ne s'appliquent pas aux médicaments pour le traitement des troubles liés à la consommation d'opioïdes.
9. La naltrexone par voie orale pour le traitement des troubles liés à l'utilisation d'opioïdes est souvent affectée par une mauvaise observance médicamenteuse et ne doit pas être utilisée sauf dans des circonstances très limitées. Les cliniciens devraient réserver son utilisation aux patients qui pourraient se conformer à des techniques spéciales pour améliorer leur adhésion. La naltrexone injectable à libération prolongée réduit, mais n'élimine pas, les problèmes d'adhésion au traitement.

10. Spécificité américaine sur le PDMD non traduite littéralement. Le prescripteur doit consulter régulièrement la base électronique de prescription des substances règlementées pour suivre les éventuels mésusages du patient. L'équivalent en France serait le dossier médical partagé obligatoire, ce qui n'est pas le cas.
11. La naloxone, pour inverser le surdosage d'opioïdes, doit être fournie aux patients traités pour, ou ayant des antécédents de trouble de consommation d'opioïdes. Les patients et les membres de leur famille/autres personnes importantes doivent être formés à l'utilisation de la naloxone en cas de surdosage.

Recommandations canadiennes de Korownyk et al., 2019 (193)

Lieux de prise en charge

Recommandation de prendre en charge des patients dépendants aux opiacés en soins primaires (qui inclut les centres d'addictologie ambulatoire) (recommandation forte, preuve de qualité modérée).

Recommandation sur le diagnostic

Utilisation d'un outil simple comme le POMI (*Prescription Opioid Misuse Index*) si une aide est nécessaire pour identifier les patients souffrant de douleur chronique qui pourraient avoir une dépendance aux opiacés (recommandation faible, preuve de très faible qualité).

Recommandations sur le traitement pharmacologique

Recommandation que les cliniciens discutent avec leurs patients du recours à la buprénorphine-naloxone ou à la méthadone pour le traitement du trouble d'usage des opioïdes (recommandation forte, preuve de qualité modérée).

La méthadone permettrait une meilleure persistance dans le traitement, mais la buprénorphine est plus pratique à manier (moins de contre-indication, plus sûre).

Les cliniciens pourraient envisager la naltrexone chez les patients qui n'ont pas pris d'opioïdes depuis au moins 7 à 10 jours et qui sont incapables d'utiliser les agonistes des récepteurs opioïdes ou ne sont pas prêts à le faire (recommandation faible, preuves de faible qualité).

Recommandation d'éviter les cannabinoïdes dans la prise en charge du trouble d'usage des opioïdes (recommandation forte, preuves de très faible qualité).

Recommandation faible d'envisager l'option des doses à emporter (2 à 7 jours) en fonction des besoins et de la stabilité (recommandation faible, preuves de très faible qualité).

Recommandation faible d'envisager les tests urinaires de dépistage de drogues dans le cadre de la prise en charge du trouble d'usage des opioïdes (recommandation faible, pas de preuves probantes tirées d'études randomisées et contrôlées).

Recommandation faible d'envisager des contrats thérapeutiques dans la prise en charge du trouble d'usage des opioïdes (recommandation faible, pas de preuves probantes tirées d'études randomisées et contrôlées).

Recommandation de ne pas punir un patient sous substitution en lui réduisant sa dose ou en réduisant sa période de délivrance sauf pour des raisons de sécurité (recommandation forte, preuve de qualité modérée).

Recommandation de ne pas initier une substitution si l'arrêt à court terme est envisagé. Le traitement doit être envisagé sur le long terme bien que la durée optimale de traitement ne soit pas connue et serait potentiellement indéfinie (recommandation forte, preuve de qualité faible).

Recommandations sur la prise en charge non pharmacologique

Recommandation d'associer une prise en charge psychosociale dans le cadre de la prise en charge du trouble d'usage des opioïdes (recommandation forte, preuve de qualité faible).

Pas de preuves pour créer des recommandations dans le suivi des comorbidités (douleur chronique ou aiguë, trouble anxieux, TDAH).

Recommandations du New York State Department of Health AIDS Institute*, 2021 (189)*

Recommandations des troubles d'usage d'opioïdes

- Les cliniciens devraient offrir un traitement pharmacologique à tous les patients présentant un trouble d'usage des opioïdes (forte, preuves fortes).
- Les cliniciens ne doivent pas exclure les patients du traitement pharmacologique en raison du manque de participation aux prises en charge psychosociales, comme le *counseling*, la thérapie cognitivo-comportementale ou la gestion des contingences (forte, preuves fortes).
  - Remarque : si un patient est soumis à une injonction de soins par un tribunal et qu'il doit participer à une prise en charge psychosociale, le clinicien proposant le traitement doit s'associer au patient pour garantir le respect de l'ordonnance du tribunal.
- Les cliniciens ne doivent pas exclure les patients du traitement pharmacologique uniquement en raison de l'utilisation concomitante d'autres substances (forte, preuves modérées).
- Étant donné que le trouble lié à l'utilisation d'opioïdes est une maladie chronique, les cliniciens devraient recommander un traitement pharmacologique à long terme, qui, dans certains cas, peut durer toute la vie (forte, preuves fortes).
- Les cliniciens devraient offrir un traitement pharmacologique aux patients souffrant de troubles liés à l'utilisation d'opioïdes qui n'utilisent pas activement des opioïdes, mais à risque de rechuter ou de faire une overdose (modérée, preuves faibles).
- Avant qu'un patient atteint d'un trouble lié à l'usage d'opioïdes qui a été traité pour un surdosage d'opioïdes ou une complication liée à l'utilisation d'opioïdes quitte un milieu de soins actifs, les cliniciens doivent initier ou recommander un traitement pharmacologique (forte, preuves fortes).
- Les cliniciens devraient fournir ou prescrire de la naloxone à tous les patients présentant un trouble lié à l'utilisation d'opioïdes afin qu'ils soient préparés en cas de surdosage d'opioïdes (forte, preuves modérées) et devraient encourager les patients à faire former leur partenaire, leur famille ou d'autres contacts étroits à l'utilisation de la naloxone (forte, preuves faibles).

Recommandations des choix de traitement

- Les cliniciens doivent informer les patients souffrant de troubles liés à la consommation d'opioïdes de toutes les options pharmacologiques disponibles (buprénorphine, méthadone et naltrexone injectable à libération prolongée) et présenter toutes les formulations (forte, preuves faibles).
- Les cliniciens devraient recommander la buprénorphine/naloxone ou la méthadone comme traitements préférés pour les personnes souffrant de troubles liés à l'utilisation d'opioïdes (forte, preuves faibles).

- Les cliniciens et les patients doivent choisir le médicament pharmacologique pour les troubles liés à l'utilisation d'opioïdes en fonction de (forte, preuves faibles) :
  - tolérance aux opioïdes du patient et expériences de traitement antérieures ;
  - formulations disponibles et effets indésirables ;
  - preuve de l'efficacité des différentes options de traitement ;
  - facilité d'accès ;
  - présence d'autres conditions médicales ;
  - couverture d'assurance ;
  - préférence du patient.
- Si les personnes traitées pour un trouble d'usage d'opioïdes avec la buprénorphine/naloxone ou la naltrexone à libération prolongée ont besoin d'analgésiques opioïdes pour gérer la douleur, les cliniciens doivent (modérée, preuves faibles) :
  - orienter les patients vers un traitement par méthadone ;
  - si aucun traitement par méthadone n'est disponible, consulter ou orienter les patients vers un spécialiste addictologue ou algologue.
- Si des personnes présentent des symptômes persistants de sevrage aux opioïdes ou de *craving* à une dose maximale de buprénorphine 24 mg/naloxone 6 mg par jour, en une seule dose ou en deux doses, les cliniciens devraient :
  - orienter les patients vers un traitement par méthadone (forte, preuves faibles) ;
  - si aucun traitement par méthadone n'est disponible, consulter ou référer les patients à un addictologue (forte, preuves faibles).
- Les cliniciens devraient proposer la naltrexone à libération prolongée aux patients qui préfèrent cette substance ou qui ne sont pas en mesure d'accéder ou d'atteindre leurs objectifs de traitement avec la méthadone ou la buprénorphine/naloxone (forte, preuves faibles).

Recommandations de mise en œuvre des traitements

- Buprénorphine/naloxone (à privilégier) en milieu de soins primaires.
- Étant donné que l'initiation d'un traitement par buprénorphine/naloxone peut provoquer un syndrome de sevrage précipité, les cliniciens doivent vérifier – par observation ou propos du patient – qu'un patient présente déjà des signes et symptômes de sevrage aux opioïdes avant de commencer le traitement (forte, preuves modérées).
- Les cliniciens doivent titrer la dose de buprénorphine/naloxone d'un patient à la dose nécessaire pour contrôler les envies d'opioïdes du patient, réduire ou prévenir les symptômes de sevrage et soutenir les objectifs de traitement de l'individu (forte, preuves faibles).
- Étant donné que l'initiation à la buprénorphine/naloxone à domicile non supervisée et l'initiation supervisée sont également efficaces, les cliniciens doivent choisir une approche d'initiation basée sur l'expérience, le confort et les préférences du patient et du professionnel de la santé (modéré, preuves modérées).
- En cas de réduction du traitement à la buprénorphine/naloxone, les cliniciens doivent :
  - informer les patients sur les risques de rechute, de tolérance réduite et de surdosage d'opioïdes (forte, preuves faibles) ;
  - offrir aux patients une décroissance programmée lente pour réduire les symptômes de sevrage (modérée, preuves faibles).

- Étant donné que la méthadone ne peut pas être primo-prescrite en ville, les cliniciens devraient recommander et orienter un patient vers un programme de traitement d'entretien à la méthadone si le patient (forte, preuves faibles) :
  - préfère le traitement à la méthadone ;
  - a l'impossibilité d'accéder à la buprénorphine/naloxone ;
  - présente des symptômes persistants de sevrage aux opioïdes ou de *craving* à la dose maximale de BUP/NLX 24 mg/6 mg quotidiens.
- La naltrexone n'est qu'une alternative en soins primaires.
- Lorsqu'ils informent les patients sur la naltrexone à libération prolongée comme option de traitement, les cliniciens doivent souligner la forte motivation et l'adhésion nécessaires pour réussir (modérée, preuves fortes).
- Avant d'administrer de la naltrexone à libération prolongée, les cliniciens doivent administrer un test d'épreuve à la naloxone et confirmer que le patient n'a pas de réaction pour s'assurer que les opioïdes ont été éliminés de l'organisme (forte, preuves modérées).

Recommandations de la Canadian Research Initiative in Substance Misuse*, 2018 (194)*

Recommandations sur le choix du traitement

1. Recommandation d'initier une substitution avec la buprénorphine-naloxone, si possible, afin de réduire le risque de toxicité, de morbidité et de mortalité, et pour faciliter une prise plus sûre des doses sans supervision/à emporter (recommandation forte, preuve de qualité forte).
2. Recommandation dans le cas où la buprénorphine-naloxone est peu ou partiellement efficace d'envisager une transition vers un traitement avec la méthadone (recommandation forte, preuve de qualité forte).
3. Recommandation de commencer une substitution avec la méthadone lorsque le traitement au moyen de la buprénorphine-naloxone n'est pas l'option de choix (recommandation forte, preuve de qualité forte).
4. Pour les personnes ayant une réponse satisfaisante et soutenue à la méthadone qui expriment un désir de simplification du traitement, envisager une transition vers la buprénorphine-naloxone, car son profil d'innocuité supérieur permet une administration plus systématique à la maison et des rendez-vous médicaux moins fréquents (recommandation forte, preuve de qualité modérée).

Recommandations sur les traitements alternatifs

5. Dans le cas des patients pour qui les options de traitement de première et de deuxième ligne sont inefficaces ou contre-indiquées, il est possible d'envisager une substitution avec la morphine orale à libération lente (prescrite au départ en doses quotidiennes supervisées) (recommandation forte, preuve de qualité modérée).
6. Éviter de proposer la prise en charge du sevrage isolément (p. ex., la désintoxication sans transition immédiate vers une substitution), car cette méthode a été associée à un taux élevé de récidive, de morbidité et de mortalité (recommandation forte, preuve de qualité modérée).
7. Lorsque la prise en charge du sevrage (sans transition vers une substitution) est adoptée, effectuer une diminution lente de la dose d'agoniste opioïde sous supervision (> 1 mois) (chez les patients en consultation externe ou en établissement de traitement) plutôt qu'une diminution rapide de la dose (< 1 semaine). Pendant la prise en charge du sevrage à l'aide d'agonistes opioïdes, les patients devraient effectuer une transition vers une substitution afin

d'éviter les récidives et les risques pour la santé qui y sont associés (recommandation forte, preuve de qualité modérée).

8. Dans le cas des patients stables sous substitution et qui souhaitent l'arrêter, évaluer la possibilité d'effectuer une diminution progressive de la dose (échelonnée sur plusieurs mois, voire des années, selon le patient). Un programme de suivi de la dépendance à long terme devrait être offert dès que le patient cesse complètement toute consommation d'opioïdes (recommandation forte, preuve de qualité modérée).
9. Proposer systématiquement des prises en charge psychosociales et d'accompagnement, sans qu'elles soient perçues comme conditionnelles ou obligatoires à l'accès à une substitution (recommandation forte, preuve de qualité modérée).
10. La naltrexone par voie orale peut également être considérée comme un médicament d'appoint si l'arrêt de l'utilisation des opioïdes est atteint (recommandation faible, preuve de qualité faible).

Recommandations irlandaises du Health Service Executive*, 2016 (196)*

Principes généraux des traitements de substitution aux opioïdes

- Le traitement de substitution aux opioïdes (TSO) joue un rôle intrinsèque en soutenant les patients à se remettre d'une dépendance aux opioïdes.
- Le TSO doit être fourni au plus bas niveau de complexité, correspondant aux besoins du patient et le plus près possible du domicile du patient.
- Les usagers devraient être pleinement impliqués dans l'élaboration de leurs plans de soins, fixer des objectifs de traitement appropriés et évaluer leurs progrès dans le traitement.
- Il est recommandé d'impliquer les utilisateurs dans la conception, la planification, le développement et l'évaluation des services.
- Les services devraient être proactifs, en ce qui concerne leur engagement avec les membres de la famille, mais il faudrait reconnaître qu'ils ont des besoins séparés et distincts des utilisateurs.
- Une bonne alliance thérapeutique est cruciale pour la prestation de toute intervention de traitement.

Principes de réhabilitation et composantes psychosociales des traitements de substitution aux opioïdes

- Tous les consommateurs de drogues qui entrent en traitement et en réadaptation devraient avoir un plan de soins basé sur une évaluation de leurs besoins, qui sont régulièrement revus.
- Tous les usagers de drogues qui entrent en traitement et en réadaptation devraient faire l'objet d'une évaluation complète des risques afin d'évaluer les problèmes de santé immédiats, les problèmes de santé mentale et les risques pour les enfants.
- Les besoins de tous les consommateurs de drogues devraient être évalués dans les domaines de la consommation de drogues et d'alcool, de la santé (physique et psychologique), de la délinquance et du fonctionnement social (y compris le logement, l'emploi et les relations).
- Les prises en charge psychosociales, qui répondent à des besoins évalués, sont un élément fondamental du traitement des troubles d'usage.

- Les prises en charge psychosociales peuvent également être indiquées lors de troubles psychiques associés ou concomitants courants, comme les troubles dépressifs ou les troubles anxieux.
- Les approches d'auto-assistance et d'entraide se sont révélées très efficaces pour certaines personnes, il faut leur proposer s'ils sont intéressés.

Principes clés pour les interventions pharmacologiques

- Une bonne communication entre le patient, le médecin, le pharmacien et les autres membres de l'équipe pluridisciplinaire est cruciale pour fournir un traitement optimal.
- Les soignants doivent être des partenaires actifs dans le traitement médicamenteux, lorsque le consentement est donné.
- Les patients doivent être pleinement informés des risques de leurs médicaments et de l'importance de protéger les enfants d'une ingestion accidentelle. Prescription, supervision et délivrance devraient également viser à minimiser les risques pour les enfants.
- Il a été prouvé que la supervision de la méthadone réduit les décès liés à une surdose de méthadone.
- La consommation supervisée doit être disponible pour tous les patients pendant une durée adaptée à leurs besoins et à leurs risques.
- L'évaluation continue et la planification des soins sont au cœur du processus de traitement.

Choix du traitement

- La méthadone ou la buprénorphine, utilisées à la dose optimale, sont toutes deux efficaces comme TSO.
- L'initiation de la méthadone devrait viser à atteindre une dose efficace, tout en faisant preuve de prudence quant aux risques inhérents à une augmentation trop rapide.
- L'initiation avec la buprénorphine peut être effectuée plus rapidement, avec moins de risques de surdosage.
- Les cliniciens devraient viser à optimiser les interventions thérapeutiques pour les patients, généralement en proposant des prises en charge supplémentaires et plus intensives comme des interventions (pharmacologiques et psychosociales) susceptibles d'augmenter la persistance et d'améliorer les résultats.
- Une fois le TSO stabilisé, au moins une dose par semaine devrait être supervisée.
- Le TSO ne doit pas être utilisé de manière punitive, c'est-à-dire que la posologie ne doit pas être réduite si l'usager continue ses prises de drogues illicites.
- La désintoxication aux opioïdes devrait être offerte dans le cadre d'un plan de soins, y compris la préparation et le soutien post-désintoxication dans un cadre approprié aux patients prêts et engagés à l'abstinence.

Traitements associés

- Le patient sous substitution doit pouvoir bénéficier de toute la gamme d'autres interventions médicales.
- La réduction des dommages potentiels dus au surdosage, aux virus transmissibles par le sang et à d'autres infections devrait faire partie des soins aux patients.
- Tous les utilisateurs de drogues devraient se voir proposer des tests et une vaccination contre les hépatites A et B, si indiqué. Cette discussion doit être documentée dans le dossier du patient.

- Tous les utilisateurs de drogues devraient se voir proposer des tests et un traitement approprié pour l'hépatite C et les infections à VIH.
- La persistance des patients dans un traitement de haute qualité protège contre le surdosage. Cette protection peut être renforcée par d'autres interventions, y compris la formation des consommateurs de drogues, de leurs familles et des soignants aux risques de surdose, à leur prévention et à la manière de réagir en cas d'urgence.
- Les usagers qui consomment également de l'alcool de manière problématique devraient se voir proposer des traitements contre l'alcool.
- Les utilisateurs de drogues qui fument devraient se voir proposer des interventions pour cesser le tabac.

Recommandations australiennes du Department of Health*, 2014 (190)*

Évaluation du trouble d'usage

- Un historique complet de la consommation de substances est essentiel et implique l'évaluation de tous les types de drogues utilisées (y compris les opioïdes illicites et pharmaceutiques, l'alcool, le cannabis, les stimulants, les benzodiazépines), la durée de la consommation, la quantité et la fréquence d'utilisation récente, la voie d'administration et le temps de dernière utilisation.
- Un examen général de l'état physique et mental doit être effectué sur la base des antécédents médicaux et des circonstances. Examiner les sites périphériques pour rechercher des preuves d'injections précédentes, documenter toutes les complications liées (par exemple, les infections). Les injections dans l'aine ou le cou sont des indications d'une consommation de drogues à haut risque qui peuvent bénéficier des conseils d'un spécialiste ou d'une orientation.
- Le dépistage des drogues dans l'urine est utile pour corroborer les antécédents du patient et établir la consommation récente de substances opioïdes et d'autres substances. Cependant, les délais dans l'obtention des résultats ne doivent pas retarder le début du traitement lorsque le diagnostic peut être clairement établi. Les cliniciens doivent être conscients de la possibilité d'une relation conflictuelle avec le patient si l'objectif du dépistage des drogues dans l'urine est mal communiqué.
- L'établissement d'un diagnostic de dépendance aux opioïdes est une exigence pour le traitement de substitution aux opioïdes. La Classification internationale des maladies (CIM) et le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM) fournissent des définitions largement acceptées de la dépendance.

Choix du traitement

- Tous les types de traitement disponibles pour la dépendance aux opioïdes doivent être envisagés en consultation avec le patient, en tenant compte de la situation du patient et des préférences de traitement, et être basés sur les preuves d'efficacité et de sécurité des options disponibles.
- Les principes du consentement éclairé doivent être respectés lors de la sélection et de l'orientation des patients vers les services d'addictologie.
- Recommandation forte d'utiliser un traitement de substitution *versus* une recommandation modérée d'utiliser un traitement antagoniste (naltrexone) *versus* le sevrage.

Traitement de substitution

- Avantages :
  - réduit l'usage des opioïdes (preuves de qualité forte) ;
  - diminue la mortalité (preuves de qualité forte) ;
  - améliore la qualité de vie ;
  - supprime les symptômes de sevrage chez les personnes malades ou instables ;
  - capacité à retenir les patients dans le traitement (preuves de qualité forte).
- Inconvénients :
  - coût pour le patient (déplacements) ;
  - effets indésirables ;
  - stigmatisation ;
  - prise supervisée ;
  - syndrome de sevrage à l'arrêt.

Traitement antagoniste (naltrexone)

- Avantages :
  - efficace pour diminuer l'utilisation d'opioïdes chez les personnes très motivées et bien soutenues (preuves de qualité modérée) ;
  - traitements sans opioïdes.
- Inconvénients :
  - mauvaise persistance pour la plupart des gens (preuves de qualité modérée) ;
  - acceptation limitée ;
  - effets indésirables ;
  - complique la gestion de la douleur ;
  - nécessite une désintoxication avant d'initier la naltrexone ;
  - risque accru de surdosage après l'arrêt dû à la perte de tolérance (preuves de qualité forte).

Sevrage

- Avantages :
  - engagement à court terme ;
  - attrayant pour le consommateur ;
  - accès facile au seuil bas et point d'entrée au traitement.
- Inconvénients :
  - mauvais résultats à long terme si traitement autonome ;
  - risque accru de surdosage après l'arrêt (perte de tolérance) ;
  - peut conduire à une déstabilisation des autres comorbidités (douleur chronique, troubles psychiques).

Un corpus substantiel de données de recherche étaye la conclusion que la méthadone et la buprénorphine sont sûres et efficaces dans le traitement de la dépendance aux opioïdes (preuves de qualité forte).

Le choix entre la méthadone ou la buprénorphine pour la substitution des opioïdes doit être effectué en consultation avec le patient en étant informé de ses préférences et de ses objectifs. Cependant, certains facteurs indiquent des directions particulières, comme résumées ci-dessous.

- Il est plus facile de faire la transition entre le traitement à la buprénorphine et la fin de celui-ci qu'avec la méthadone. Il s'agit à la fois d'un avantage en termes de plus grande flexibilité pour le patient et d'un inconvénient avec des taux de persistance inférieurs dans le traitement par la buprénorphine (preuves de qualité forte).
- Bien que la buprénorphine et la méthadone présentent généralement une gamme d'effets indésirables de type opioïde, il existe des variations individuelles considérables dans l'expérience de ces effets. Si des effets indésirables surviennent avec un médicament, il est préférable d'essayer l'autre. Certains effets à plus long terme (par exemple impact sur les hormones sexuelles (preuves de qualité modérée), l'apnée du sommeil (preuves de qualité faible), l'augmentation du QT corrigé (QTc) (preuves de qualité modérée) sont plus fréquents avec la méthadone.
- Les interactions médicamenteuses sont plus susceptibles d'être cliniquement pertinentes avec la méthadone (preuves de qualité forte). En particulier, les interactions avec les médicaments métabolisés par le CYP450 : induction du métabolisme de la méthadone (effets réduits de la méthadone) ou inhibition (augmentation effets de la méthadone) qui nécessitent une surveillance des symptômes et peuvent nécessiter une dose adaptée. Cela peut être particulièrement pertinent pour les patients prenant des médicaments pour le VIH ou la tuberculose.
- Certains patients rapportent que la méthadone a un impact plus important sur la cognition que la buprénorphine, avec une sédation plus forte et des effets subjectifs de type opioïde (preuves de qualité faible). Cela peut être un avantage thérapeutique pour certains patients souffrant de détresse psychologique concomitante. En revanche, de nombreux patients décrivent une plus grande « clarté de pensée » avec la buprénorphine, ce qui est un avantage pour les patients nécessitant une bonne fonction cognitive (par exemple, ceux employés, qui s'occupent de prendre soin des enfants, pour étudier ou conduire, les patients âgés souffrant de déficit de la cognition et les patients prenant d'autres médicaments sédatifs).
- La méthadone a des effets sédatifs plus importants et est plus souvent associée à un surdosage que la buprénorphine, en particulier dans le contexte :
  - les deux premières semaines de traitement à mesure que la tolérance augmente (preuves de qualité forte) ;
  - en association avec d'autres sédatifs (alcool, benzodiazépines) (preuves de qualité faible) ;
  - utilisation par des personnes à qui le médicament n'a pas été prescrit (en particulier les enfants et autres personnes naïves aux opioïdes) (preuves de qualité forte). Par conséquent, la buprénorphine devrait être le médicament préféré lorsque les possibilités de surveillance ou supervision du dosage sont limitées.
- L'initiation d'un traitement de substitution par la buprénorphine est généralement plus sûre et plus facile, avec des doses d'entretien atteintes plus rapidement que dans le cas de la méthadone (preuves de qualité forte). Cependant, un syndrome de sevrage précipité peut être un problème si la buprénorphine est commencée trop tôt après la dernière utilisation d'un agoniste opioïde complet, ce qui peut être une barrière pour certains patients qui commencent et entament un traitement de substitution (preuves de qualité modérée).

Recommandations de la British Association for Psychopharmacology*, 2012 (195)*

Recommandations dans le choix du traitement

- La méthadone et la buprénorphine sont des traitements efficaces. Les patients dépendants aux opioïdes devraient se voir proposer l'un ou l'autre de ces médicaments, en fonction du choix du patient et des considérations de sécurité (recommandation forte, preuve de qualité forte).
- La méthadone est une option de traitement appropriée pour les patients dépendants aux opioïdes. Elle est efficace pour réduire la consommation d'héroïne, l'injection et le partage du matériel d'injection (recommandation forte, preuve de qualité forte).
- La méthadone est plus efficace à des doses comprises entre 60 et 120 mg qu'à des doses plus faibles. Après une initiation sûre du traitement à la méthadone (voir les lignes directrices du ministère de la Santé), il faudrait envisager des doses d'entretien plus élevées (recommandation forte, preuve de qualité forte).
- La buprénorphine est une option de traitement appropriée pour les patients dépendants aux opioïdes. Elle est efficace pour réduire la consommation d'héroïne (recommandation forte, preuve de qualité forte).
- La buprénorphine doit être prescrite à des doses de 8 mg ou plus lorsqu'elle est utilisée pour un traitement d'entretien (recommandation forte), et de préférence à des doses supérieures à 12 mg (recommandation faible).
- Lorsque les préoccupations concernant le détournement sont primordiales, les combinaisons buprénorphine/naloxone peuvent être préférées (recommandation forte).
- La méthadone ou la buprénorphine devraient être associées avec des prises en charge psychosociales telles que du *counseling* régulier (recommandation forte).

NB : le *counseling* est une thérapie par la parole qui implique un thérapeute qualifié qui vous écoute et vous aide à trouver des moyens de gérer les problèmes émotionnels.

- Un traitement d'entretien injectable à la diacétylmorphine hautement supervisé doit être envisagé pour les patients qui n'ont pas répondu à la méthadone ou à la buprénorphine optimisée (recommandation forte).
- Nous ne recommandons pas de traitement injectable à la méthadone pour le moment, bien que d'autres études soient justifiées (recommandation modérée).

Consensus européen de Dematteis et al., 2017 (191)

Recommandation

- Quand démarrer un traitement :
  - le diagnostic de trouble d'usage des opiacés doit être fait et convenu avec le patient avant de commencer le traitement ;
  - une large évaluation initiale ou une anamnèse des patients doit être effectuée. Cela devrait inclure l'évaluation de la consommation d'opioïdes, des autres drogues, de l'alcool, des dépendances comportementales liées à la substance ou non, une évaluation de la santé comprenant le sommeil, les troubles anxieux et tout autre problème de santé psychique, de vie sociale et familiale, ainsi que l'aspect criminalité. Un plan de traitement comprenant le choix des médicaments doit être établi avec le patient, en tenant compte de ses préférences et objectifs.

- Objectifs du traitement :
  - les objectifs à court terme du traitement consistent à éviter le risque de surdosage et de décès et à cesser ou à réduire la consommation dangereuse d'opioïdes illicites, ainsi qu'à éliminer l'exposition aux injections dangereuses responsables de transmission du VIH et du VHC ;
  - les objectifs plus larges du traitement comprennent : améliorer la santé physique et psychique, le bien-être et limiter les dommages sociaux ou économiques associés à la consommation de drogues illicites, telles que les activités criminelles, pour l'individu et la communauté ;
  - l'abstinence des opioïdes illicites peut être un objectif de la thérapie, mais la complexité des troubles d'usage d'opiacés fait que cela n'est pas toujours atteint ou pas un objectif nécessaire pour tous. Ce n'est pas une raison pour limiter l'accès aux soins.
- Choix du traitement :
  - les agonistes opioïdes : la méthadone et la buprénorphine. Lorsqu'elles sont administrées à des doses appropriées, avec une prise en charge psychosociale, elles sont efficaces pour obtenir des résultats positifs dans le traitement des personnes atteintes de troubles d'usage des opioïdes ;
  - le choix de la substitution doit être approuvé par les professionnels de la santé et les patients en fonction du profil clinique de chaque individu et des avantages et inconvénients de la méthadone, de la buprénorphine ;
  - les facteurs importants dans le choix et les recommandations du traitement par agonistes opioïdes (TAO) sont les effets indésirables, les interactions pharmacologiques, le profil du patient comme les objectifs, la consommation continue d'opioïdes ou d'autres médicaments, les comorbidités psychiatriques et les préférences des patients ;
  - le traitement à la buprénorphine est un choix recommandé de traitement par agonistes opioïdes en fonction de son profil de sécurité favorable (faible risque de surdosage ou de dépression respiratoire, en général ou en polyconsommation), d'induction relativement facile, possibilité de transfert vers d'autres options si nécessaire et capacité de traitement en milieu communautaire ;
  - la buprénorphine/naloxone est recommandée dans les milieux présentant un risque accru d'abus ou de détournement ;
  - la méthadone est un choix important pour le traitement des patients qui peuvent continuer à utiliser d'autres opioïdes ; il est associé à des risques importants pour la sécurité, notamment celui d'un surdosage, d'une mauvaise utilisation et d'un détournement ;
  - l'initiation du traitement par méthadone est généralement plus compliquée que pour la buprénorphine et se termine sous supervision jusqu'à ce que l'expérience clinique soit acquise ;
  - le sevrage n'est pas recommandé. Les approches de traitement incluant les TAO sont supérieures.

6.2. Prise en charge des surdoses

L'analyse et la synthèse de la littérature limitée aux recommandations de bonne pratique (RBP), méta-analyses et revues systématiques de la littérature ont permis de retenir sur cette question :

- 2 RBP canadiennes (194, 199) ;

- 7 RBP nord-américaines (112, 188, 189, 200-203) ;
- 4 revues systématiques de la littérature (204-207) ;
- et la fiche-outil produite par la SAMHSA (208).
- Les caractéristiques méthodologiques de ces RBP internationales et revues sont décrites en annexe 8.

*Recommandations de l'*American Society of Addiction Medicine*, 2020 (188)*

- La naloxone doit être administrée en cas de surdosage d'opioïdes suspecté.
- La naloxone peut être administrée aux femmes enceintes en cas de surdosage pour sauver la vie de la mère.
- Les patients qui sont traités pour un trouble lié à la consommation d'opioïdes (ainsi que les personnes ayant des antécédents de trouble lié à la consommation d'opioïdes sortant de l'incarcération) et les membres de leur famille/autres proches devraient recevoir des kits de naloxone ou des prescriptions de naloxone. Les patients et les membres de la famille/autres proches doivent être formés à l'utilisation de la naloxone en cas de surdosage.
- Le comité directeur, sur la base d'un avis consensuel, recommande que les premiers intervenants tels que le personnel des services médicaux d'urgence, les policiers et les pompiers soient formés et autorisés à transporter et à administrer la naloxone.

Recommandations nord-américaines de la Substance Abuse and Mental Health Services Administration*, 2021 (200)*

- Tout patient qui abuse ou qui présente un trouble d'usage des opioïdes devrait recevoir une éducation sur la prévention des surdoses d'opioïdes et une prescription de naloxone.

Recommandations du New York State Department of Health AIDS Institute*, 2021 (189)*

- Les cliniciens devraient fournir ou prescrire de la naloxone à tous les patients présentant un trouble lié à l'utilisation d'opioïdes afin qu'ils soient préparés en cas de surdosage d'opioïdes (forte, preuves modérées) et devraient encourager les patients à faire former leur partenaire, leur famille ou d'autres contacts étroits à l'utilisation de la naloxone (forte, preuves faibles).

Recommandations de la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*, 2019 (199)*

- Efficacité clinique de la naloxone intranasale *versus* intramusculaire : aucune preuve pertinente concernant l'efficacité clinique du chlorhydrate de naloxone en vaporisateur contre la naloxone intramusculaire pour un surdosage d'opioïdes n'a été identifiée ; par conséquent, aucune conclusion ne peut être fournie.

La fiche-outil de la Substance Abuse and Mental Health Services Administration*, 2018 (208)*

Recommandation d'agir en 5 étapes pour réduire le nombre de décès liés aux surdoses d'opioïdes

1. Reconnaître les signes de surdose

Les signes principaux sont un coma hypotonique/inconscience, un myosis, une respiration ralentie qui se traduit par une hypoxémie avec l'extrémité des doigts ou des lèvres bleutée/violacée.

Stimuler la personne en l'appelant par son nom, si ça ne fonctionne pas, frotter vigoureusement le sternum ou les lèvres de la personne. Si la personne répond, continuer à la surveiller pour qu'elle reste éveillée. Si pas de réponse, appeler les secours et procéder à une ventilation artificielle (bouche-à-bouche) si la personne ne respire pas elle-même et administrer une dose de naloxone.

2. Appeler les secours d'urgence

La prise en charge d'une overdose nécessite une prise en charge médicalisée. S'assurer de bien donner les bonnes coordonnées aux secours. Si la personne ne respire pas et sur les conseils du régulateur des secours d'urgence, commencer la réanimation cardiopulmonaire.

3. Administrer de la naloxone

Si la personne en surdose ne répond pas à la première dose de naloxone dans les 2 à 3 minutes, en administrer une seconde.

La naloxone peut être administrée par tout le monde devant une situation de surdose. La naloxone dispose de plusieurs décennies de recul par les services de secours. La recherche a montré que les femmes, les personnes âgées et celles qui ne présentent pas de signes évidents de troubles liés à la consommation d'opioïdes sont sous-traitées par la naloxone et, par conséquent, ont un taux de mortalité plus élevé. Par conséquent, il est également important d'envisager l'administration de naloxone chez les femmes et les personnes âgées qui ne répondent pas à la stimulation en cas de surdose d'opioïdes suspectée.

La naloxone peut s'administrer par voie intramusculaire, intraveineuse, sous-cutanée ou intranasale.

Tous les produits à base de naloxone sont efficaces pour inverser la surdose d'opioïdes, y compris les surdoses d'opioïdes associées au fentanyl, bien que les surdoses impliquant de puissants (par exemple, le fentanyl) ou de grandes quantités d'opioïdes puissent nécessiter plus de doses de naloxone.

- Durée de l'effet

La durée de l'effet de la naloxone dépend de la dose, de la voie d'administration et des symptômes de surdosage et est plus courte que les effets de certains opioïdes. Le traitement par la naloxone devrait avoir pour objectif de rétablir une respiration spontanée adéquate, mais pas nécessairement une pleine conscience. Plus d'une dose de naloxone peut être nécessaire pour réanimer une personne en surdosage. Les personnes qui ont pris des opioïdes à action prolongée ou plus puissants peuvent nécessiter des bolus intraveineux supplémentaires ou une perfusion de naloxone. Réconforter la personne traitée, car le sevrage déclenché par la naloxone peut être désagréable. Certaines personnes peuvent devenir agitées ou confuses, ce qui peut s'améliorer en les rassurant et en expliquant ce qui se passe.

- Profil de sécurité

Le profil d'innocuité de la naloxone est remarquablement élevé, en particulier lorsqu'elle est utilisée à faibles doses et titrée en fonction de l'effet. Lorsqu'elle est administrée à des personnes qui ne sont pas intoxiquées aux opioïdes ou dépendantes des opioïdes, la naloxone ne produit aucun effet clinique, même à fortes doses. De plus, bien que le sevrage rapide aux opioïdes chez les personnes tolérantes aux opioïdes puisse être désagréable, il ne met pas la vie en danger.

La naloxone peut être utilisée dans des circonstances de surdose d'opioïdes potentiellement mortelles chez les femmes enceintes.

- Surdoses concernant le fentanyl

Les surdoses d'opioïdes soupçonnées, y compris les surdoses suspectées de fentanyl, doivent être traitées conformément aux protocoles standards. Cependant, en raison de la puissance plus élevée

du fentanyl et des analogues du fentanyl par rapport à celle de l'héroïne, des doses multiples de naloxone peuvent être administrées pour inverser la dépression respiratoire induite par les opioïdes à la suite d'une surdose de fentanyl. Certains rapportent une dépression respiratoire plus rapide avec le fentanyl qu'avec l'héroïne mais ce n'est pas consensuel. En raison de ces effets, des efforts d'oxygénation et une administration de naloxone plus rapide peuvent être justifiés en cas de surdosage associé au fentanyl par rapport à des surdoses d'héroïne uniquement. Cependant, la naloxone est une réponse appropriée pour toutes les surdoses d'opioïdes, y compris les surdoses associées au fentanyl.

4. Aider la personne à respirer

Aider la personne à respirer est un élément important pour sauver la personne. La respiration artificielle peut être très efficace pour soutenir la respiration, et les compressions thoraciques peuvent fournir un soutien ventilatoire. La respiration artificielle pour les adultes comprend les étapes suivantes :

- s'assurer que les voies respiratoires de la personne sont dégagées (vérifier que rien dans la bouche ou la gorge de la personne ne bloque les voies aériennes) ;
- placer une main sur le menton de la personne, incliner la tête en arrière et pincer le nez pour le fermer ;
- placer sa bouche sur la bouche de la personne pour faire un joint et donner deux respirations lentes ;
- surveiller que la poitrine de la personne (mais pas l'estomac) se lève ;
- suivre avec une respiration toutes les 5 secondes.

Les compressions thoraciques pour les adultes impliquent les étapes suivantes :

- placer la personne sur le dos ;
- appuyer fermement et rapidement sur le centre de la poitrine ;
- garder ses bras tendus.

5. Surveiller la personne

Toutes les personnes doivent être surveillées pour détecter la récurrence des signes et symptômes de toxicité aux opioïdes pendant au moins 4 heures à partir de la dernière dose de naloxone ou de l'arrêt de la perfusion de naloxone. Les personnes qui ont pris une surdose d'opioïdes à action prolongée devraient faire l'objet d'une surveillance plus prolongée. La plupart des personnes répondent en reprenant une respiration spontanée. La réponse se produit généralement dans les 2 à 3 minutes suivant l'administration de naloxone ; continuer la réanimation en attendant que la naloxone prenne effet. Parce que la naloxone a une durée d'effet relativement courte, les symptômes de surdosage peuvent réapparaître. Par conséquent, il est essentiel d'amener la personne aux urgences ou de s'assurer d'une prise en charge médicale le plus rapidement possible, même si la personne reprend vie après la dose initiale de naloxone et semble se sentir mieux.

Signes de sevrage aux opioïdes

Les signes et symptômes de sevrage aux opioïdes chez une personne physiquement dépendante des opioïdes peuvent inclure des courbatures, de la diarrhée, de la tachycardie, de la fièvre, un écoulement nasal, des éternuements, une piloérection (chair de poule), des sueurs, des bâillements, des nausées ou des vomissements, de la nervosité, de l'agitation ou de l'irritabilité, des

tremblements, des crampes abdominales, une sensation de faiblesse, un larmoiement, une insomnie, un *craving* aux opioïdes, des yeux dilatés et de l'hypertension.

Ces symptômes sont inconfortables, mais ne mettent pas la vie en danger. Après un surdosage, une personne dépendante des opioïdes doit faire l'objet d'une surveillance médicale pour sa sécurité et se voir proposer un traitement de substitution aux opioïdes. Si une personne ne répond pas à la naloxone, une autre explication des symptômes cliniques doit être envisagée. L'explication la plus probable est que la personne ne fait pas de surdosage aux opioïdes, mais plutôt à une autre substance ou un autre problème médical sans lien avec un surdosage. Dans tous les cas, le soutien de la ventilation, de l'oxygénation et de la pression artérielle doit être suffisant pour prévenir les complications d'un surdosage d'opioïdes et doit être prioritaire si la réponse à la naloxone n'est pas rapide.

À faire ou à ne pas faire lors de la prise en charge d'une surdose aux opioïdes :

- être attentif aux besoins respiratoires et de soutien cardiovasculaire de la personne en lui administrant de l'oxygène ou en effectuant des compressions respiratoires et/ou thoraciques de secours ;
- administrer de la naloxone et une seconde dose si la première n'est pas suffisante ;
- mettre la personne en « position latérale de sécurité », si la personne doit rester sans surveillance pour une raison quelconque ;
- rester avec la personne et la garder au chaud ;
- ne pas gifler ou essayer de stimuler la personne avec force ; cela ne fera que la blesser davantage. Si la personne ne peut se réveiller en criant, en frottant sur le sternum (centre de la poitrine ou de la cage thoracique), ou en la pinçant légèrement, la personne peut être inconsciente ;
- ne pas mettre la personne dans un bain ou une douche froide. Cela augmente le risque de chute, de noyade ou de choc ;
- ne pas injecter d'autres substances (par exemple, eau salée, lait, stimulants) à la personne, le seul traitement sûr et approprié est la naloxone ;
- ne pas essayer de faire vomir les médicaments que la personne aurait pu avaler. L'étouffement ou l'inhalation de vomi dans les poumons peut provoquer des blessures mortelles ;
- remarque : tous les produits à base de naloxone ont une date de péremption, il est donc important de vérifier la date de péremption et d'obtenir un nouveau kit de naloxone si besoin.

*Recommandations de l'*U.S. Department of Health and Human Services*, 2018 (201)*

Recommandations : quand prescrire ou co-prescrire de la naloxone

La naloxone est très efficace et sauve des vies par rapport aux overdoses aux opiacés, mais sous réserve qu'elle soit bien utilisée et au bon moment. Tous les professionnels en contact avec les usagers/patients ont un rôle essentiel à jouer auprès de cette population à risque.

Afin de réduire le risque de décès par surdose, les cliniciens devraient sérieusement envisager de prescrire ou de co-prescrire de la naloxone, et de dispenser une éducation sur son bon usage aux patients suivants à risque de surdosage d'opioïdes.

- Les patients traités par des opioïdes qui :
  - reçoivent une dose supérieure ou égale à 50 milligrammes équivalents de morphine ;

- souffrent de troubles respiratoires tels qu'une bronchopneumopathie chronique obstructive ou une apnée du sommeil (quelle que soit la dose d'opioïdes) ;
- ont également une prescription de benzodiazépines (quelle que soit la dose d'opioïdes) ;
- ont un trouble d'usage de substances non opioïdes, une consommation excessive d'alcool ou un trouble psychique (quelle que soit la dose d'opioïdes).

– Les patients à haut risque de subir une surdose d'opioïdes, y compris les individus :
  - consommateurs d'héroïne, d'opioïdes synthétiques illégaux ou les mésuseurs d'opioïdes sur prescription ;
  - consommateurs d'autres drogues illicites comme les stimulants (incluant méthamphétamine et cocaïne), lesquelles pourraient être coupées avec des opioïdes illicites synthétiques comme les dérivés fentanyloïdes ;
  - sous médicaments de substitution d'opiacés (méthadone, buprénorphine ou naltrexone) ;
  - ayant un antécédent de trouble d'usage des opioïdes et qui ont été récemment libérés d'incarcération ou de toute autre situation qui aurait entraîné une perte de tolérance aux opioïdes.

Recommandations de la Canadian Research Initiative in Substance Misuse*, 2018 (194)*

Dans le cadre des soins de base des dépendances aux opiacés, de l'information et une orientation vers les programmes de naloxone sans supervision/à emporter, les services de réduction des dommages (ex. : distribution de matériel stérile de consommation) et autres services et soins de santé disponibles devraient être offerts systématiquement aux patients (recommandation forte, preuve de qualité modérée).

Recommandations nord-américaines des Centers for Disease Control and Prevention*, 2018 (202) sur la prévention des surdoses d'opioïdes*

La naloxone est un antagoniste des opioïdes qui peut inverser rapidement et en toute sécurité les effets potentiellement mortels d'une surdose d'opioïdes. Les programmes de distribution ciblés visent à former et à équiper les personnes les plus susceptibles de rencontrer ou d'être témoin d'une surdose – en particulier les personnes qui consomment des drogues et les premiers intervenants – avec des kits de naloxone, qu'ils peuvent utiliser en cas d'urgence pour sauver une vie. Il existe de nombreuses approches différentes pour distribuer la naloxone aux personnes à haut risque de souffrir ou d'être témoin d'une surdose. Les approches efficaces comprennent des programmes de distribution communautaire, la co-prescription de naloxone et l'équipement des premiers intervenants.

Recommandations nord-américaines des Centers for Disease Control and Prevention*, 2016 (112) sur la prescription des opioïdes pour la douleur chronique*

Avant de commencer, et périodiquement pendant la poursuite du traitement aux opioïdes, les médecins doivent évaluer les facteurs de risque de dommages liés aux opioïdes. Les médecins devraient intégrer un plan de gestion des risques, notamment en envisageant de proposer de la naloxone lorsque des facteurs qui augmentent le risque de surdose d'opioïdes sont présents, comme des antécédents de surdosage, des antécédents de troubles d'usage de substances, des doses élevées d'opioïdes (≥ 50 mg équivalent morphine/jour), ou lors d'une utilisation concomitante de benzodiazépines (recommandation forte, preuves faibles).

*Recommandations de l'*American Society of Addiction Medicine*, 2016 (203)*

- L'ASAM soutient l'utilisation accrue de naloxone en cas de surdosage d'opioïdes pour prévenir ou inverser l'arrêt respiratoire. La naloxone peut être administrée rapidement et efficacement par des professionnels qualifiés et par des témoins qui observent les premiers signes d'un surdosage d'opioïdes s'ils sont formés à la bonne administration de la naloxone.
- L'ASAM soutient une accessibilité large de la naloxone pour les personnes généralement en mesure de déclencher une réponse précoce en présence de signes de surdose d'opioïdes. Ces personnes sont :
  - les membres de la famille, proches, compagnons de personnes qui consomment ou qui se font prescrire des opioïdes et les consommateurs eux-mêmes ;
  - les secouristes intervenant sur les lieux (pompiers, ambulanciers) ;
  - les cliniciens et autres personnes qui fournissent des services aux personnes souffrant de troubles liés à la consommation de substances en cabinet ou en clinique ;
  - le personnel pénitentiaire ;
  - les forces de l'ordre ;
  - le personnel (organisation, communautaire) au service des populations à haut risque de surdose d'opioïdes.
- L'ASAM encourage la co-prescription de naloxone pour les personnes à risque de surdosage, qui comprennent celles qui reçoivent un traitement opioïde pour la douleur non aiguë et celles qui sont traitées pour un trouble lié à l'utilisation d'opioïdes. La prescription doit être complétée par une éducation appropriée du patient et/ou de la famille sur les risques de surdose d'opioïdes, les signes/symptômes de surdosage, l'utilisation appropriée de la naloxone pour la réanimation des victimes de surdose accidentelle et des instructions pour l'orientation vers les soins d'urgence, le traitement de la toxicomanie et la nécessité d'un suivi. Les personnes recevant des kits de naloxone à utiliser en cas de surdosage d'opioïdes devraient recevoir une formation et une éducation sur la prévention, la détection et la réponse appropriée à un surdosage, y compris la reconnaissance des symptômes de surdosage d'opioïdes, la technique appropriée pour l'administration de l'antagoniste des opioïdes, soit par injection intramusculaire ou par la muqueuse nasale, et les procédures de suivi essentielles, y compris l'orientation vers les services médicaux d'urgence. Cela comprend les personnes ayant reçu des kits de naloxone dans le cadre d'un programme de santé publique de réduction des risques et des dommages. Les non-usagers doivent avoir la possibilité d'obtenir des ordonnances de naloxone lors de visites médicales, ou de recevoir des dispositifs d'administration nasale de naloxone par le biais des agences de santé publique. Ils devraient également recevoir une éducation sur son bon usage et la nécessité d'orienter les personnes sauvées avec succès vers une structure hospitalière pour des soins médicaux supplémentaires.
- Les services de santé devraient être encouragés à développer et à maintenir des systèmes de suivi des données qui enregistrent les surdoses fatales et non mortelles.
- L'état devrait fournir un financement adéquat pour la mise en œuvre de programmes de distribution et/ou de co-prescription de naloxone. L'accès à la naloxone ne devrait pas être entravé par un manque de financement.
- Les règlementations devraient être modifiées pour permettre l'accès à la naloxone dans les pharmacies, soit sur ordonnance permanente pour les personnes admissibles, soit en désignant la naloxone comme médicament en vente libre. Les pharmaciens doivent être

encouragés à recommander la naloxone lorsque cela est indiqué. Les règlements sur les assurances devraient être modifiés pour permettre aux particuliers de bénéficier des avantages des médicaments lorsque la naloxone est obtenue dans les pharmacies, qu'elle soit obtenue sur ordonnance ou en tant que médicament en vente libre.

- Les programmes d'éducation au bon usage de l'antidote doivent être considérés comme une passerelle potentielle vers des soins médicaux continus et un traitement de la toxicomanie aux opioïdes si cela est indiqué.
- Tous les services d'addictologie, y compris les centres de soins ambulatoires et résidentiels, les maisons de convalescence, devraient avoir des kits sur place de naloxone pour le « sauvetage » en cas de surdosage d'opioïdes pouvant apparaître chez les patients en cours de soins. L'ASAM encourage les organismes de règlementation de l'État à financer et à exiger la présence sur place de kits de naloxone et à les délivrer comme condition d'agrément des établissements de traitement de l'addiction. De plus, les centres d'addictologie hospitalière et ambulatoire devraient encourager les patients souffrant de troubles liés à la consommation d'opioïdes et toutes personnes à risque important de surdosage à être capables de fournir de la naloxone.
- Des services de suivi devraient être disponibles pour les survivants d'une surdose, y compris la médecine d'urgence, la médecine de soins primaires, les services de traitement de la toxicomanie et les services de réduction des risques et des dommages pour ceux qui choisissent cette approche.

Recommandations nord-américaines de la National Highway Traffic Safety Administration, *2019 (205)*

Voies d'administration

- Recommandation 1 : intranasal (IN) > intramusculaire (IM) (recommandation modérée, preuves très faibles)
- Recommandation 2 : intranasal (IN) = intraveineuse (IV) (recommandation modérée, preuves très faibles)
- Recommandation 3 : intraveineuse (IV) > intramusculaire (IM) (recommandation modérée, preuves très faibles)
- Recommandation 4 : intraveineuse (IV) > sous-cutanée (SC) (recommandation modérée, preuves très faibles)

La forme intranasale est à préférer à la forme intramusculaire car elle est plus simple d'utilisation, réduit les risques de blessures par piqûre d'aiguille et les effets indésirables du sevrage d'opioïdes, pour la sécurité du sauveteur et du patient, et plus accessible aux secouristes (recommandation modérée, preuves très faibles).

Doses

IV, IM, SC : dose standard à 0,4 mg mais possible jusqu'à 2 mg. Enfants : 0,1 mg/kg (maxi 2 mg).

IN : 2 à 4 mg. Enfants : 0,1 mg/kg (maxi 4 mg).

Titration

Dose la plus faible possible pour recouvrer une respiration suffisante sans créer de syndrome de sevrage.

Recommandation de ne pas restaurer intégralement la conscience pour la sécurité du patient (syndrome de sevrage, agitation) réduisant ainsi les risques lors du transport.

Renouvellement

Recommandation d'administrer une nouvelle dose si pas d'amélioration 2 à 3 minutes après la première.

*Recommandations de l'*American Academy of Clinical Toxicology*, 2014 (206)*

Les auteurs recommandent une diffusion large de la naloxone facile d'utilisation et à faible coût à tout le monde pour faciliter l'administration. Ils recommandent qu'un recueil des données d'efficacité et de sécurité concernant les administrations faites par des tiers soit réalisé, ainsi qu'une formation de la population aux signes d'une surdose et à sa prise en charge (incluant les gestes de secours et l'administration de la naloxone). Les auteurs recommandent d'élargir l'accès à la naloxone aux établissements universitaires, aux structures résidentielles accueillant des usagers, aux refuges pour sans-abris, à l'administration pénitentiaire en vue de la sortie des usagers, mais également toute la médecine de ville, IDE compris qui se déplacent à domicile, et plus généralement à toute personne côtoyant des usagers qui prennent des opioïdes (y compris sur prescription).

Revue systématique de la littérature nord-américaine d'Amaram-Davila et al.*, 2020 (204)*

La co-prescription de naloxone et d'opioïdes peut sauver des vies. La prescription de kit de naloxone doit être suivie par un soignant qui doit éduquer le patient au bon usage de l'antidote. Bien que la plupart des surdoses d'opioïdes soient liées aux opioïdes non prescrits, 18 % sont liées aux opioïdes prescrits. Les prestataires et les pharmaciens ont une responsabilité et jouent un rôle unique dans la prévention des admissions liées à une surdose d'opioïdes et les morts.

Les patients sous opioïdes à long terme qui ont reçu une prescription de kit de naloxone ont eu 47 % moins de visites aux urgences liées aux opioïdes au cours des 6 mois suivants et 63 % moins au cours de l'année suivante. Une sensibilisation accrue au rôle vital du kit de naloxone pour sauver des vies peut améliorer l'accès des patients aux prescriptions de kit de naloxone.

Dans ce vaste programme de soins palliatifs interdisciplinaires dans un hôpital spécialisé dans le cancer, des lignes directrices départementales spécifiques pour la prescription de kit de naloxone ont été mises en œuvre. Tous les patients sont soumis à un dépistage universel pour identifier ceux qui présentent un risque élevé de surdosage en fonction des catégories mentionnées :

- dose d'équivalent morphine orale ≥ 50 mg ;
- utilisation concomitante de benzodiazépines et autres médicaments sédatifs ;
- utilisation concomitante de gabapentinoïdes ;
- antécédent d'incarcération ;
- trouble de l'usage des opioïdes actuel ou passé ;
- utilisation de méthadone ;
- insuffisance rénale, pulmonaire ou hépatique ;
- antécédent de surdose d'opioïdes ;
- comportements à haut risque.

Une approche interdisciplinaire des soins est pratiquée où les médecins, les fournisseurs de pratique avancée, les pharmaciens, les conseillers et les infirmières travaillent en collaboration. Les patients

et les familles sont éduqués et l'éducation est régulièrement renforcée concernant la nécessité de disposer du spray de naloxone, en reconnaissant les signes d'une surdose d'opioïdes, une administration appropriée de naloxone en kit et la nécessité d'appeler immédiatement les services médicaux d'urgence en cas de surdosage. Il est également important de revoir périodiquement si le kit de naloxone a été administré pour une surdose d'opioïdes et d'évaluer le renouvellement de l'ordonnance en cas d'expiration de la précédente.

Méta-analyse de Yousefifard* et al.*, 2020 (207)

La présente méta-analyse a démontré que les taux de succès thérapeutique de la naloxone intramusculaire/intraveineuse et de la naloxone intranasale sont similaires et que les deux voies ne provoquent pas de complications graves. Par conséquent, la naloxone intranasale peut être une alternative appropriée à la naloxone intramusculaire/intraveineuse en milieu pré-hospitalier dans le traitement d'un surdosage d'opioïdes.

6.3. Modalités d'instauration, de suivi et d'arrêt du traitement de substitution aux opioïdes

6.3.1. Aspect règlementaire

➔ *Buprénorphine*

La buprénorphine à haut dosage (> 0,2 mg) associée ou non à la naloxone est un médicament indiqué comme traitement substitutif de la « pharmacodépendance » aux opioïdes, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, psychologique et sociale. Le traitement est réservé aux adultes et adolescents de plus de 15 ans, volontaires pour recevoir un traitement de la dépendance aux opioïdes. La buprénorphine est inscrite sur la liste 1 des substances vénéneuses, assimilée aux stupéfiants, pouvant être prescrite par tout médecin selon l'arrêté du 9 mars 2012[5].

Un protocole de soins adressé à l'Assurance maladie doit être rédigé dès lors qu'il y a abus ou mésusage, selon l'arrêté du 1er avril 2008 relatif à la liste de soins ou traitements susceptibles de faire l'objet de mésusage, d'un usage détourné ou abusif, pris en application de l'article L. 162-4-2 du Code de la sécurité sociale[6].

Il n'y a plus de délai de carence avec la buprénorphine depuis 2012. Par conséquent, toute prescription peut être honorée dans les 3 mois suivant sa rédaction.

➔ *Méthadone*

La méthadone est un médicament indiqué comme traitement substitutif de la « pharmacodépendance » aux opioïdes, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, psychologique et sociale pour la forme sirop et en relais de la forme sirop chez des patients traités par la forme sirop depuis au moins un an et stabilisés, notamment au plan médical et des conduites addictives pour les gélules. La méthadone est inscrite sur la liste des stupéfiants ne pouvant être

[5] Arrêté du 9 mars 2012 portant application de la règlementation des stupéfiants aux médicaments à base de flunitrazépam administrés par voie orale, aux médicaments à base de buprénorphine administrés par voie orale, aux médicaments à base de clonazépam administrés par voie orale et à certains médicaments à base de clorazépate dipotassique administrés par voie orale. *Journal officiel* ; 20 mars 2012. https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000025541141/

[6] Arrêté du 1er avril 2008 relatif à la liste de soins ou traitements susceptibles de faire l'objet de mésusage, d'un usage détourné ou abusif, pris en application de l'article L. 162-4-2 du Code de la sécurité sociale. *Journal officiel* ; 8 avril 2008. https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000018598614

primo-prescrite pour la forme sirop que par un médecin exerçant en CSAPA ou par des médecins hospitaliers à l'occasion d'une hospitalisation, d'une consultation ou en milieu pénitentiaire. Pour la forme gélule, la primo-prescription est réservée aux médecins exerçant en CSAPA ou exerçant dans les services hospitaliers spécialisés dans les soins aux toxicomanes. En revanche, le renouvellement n'est pas restreint.

Arrêté du 1er avril 2008 relatif à la liste de soins ou traitements susceptibles de faire l'objet de mésusage, d'un usage détourné ou abusif, pris en application de l'article L. 162-4-2 du Code de la sécurité sociale.

Un protocole de soins adressé à l'Assurance maladie doit être rédigé dès lors qu'il y a abus ou mésusage pour la forme sirop et dès l'initiation en systématique pour la forme gélule.

La méthadone est soumise au délai de carence. Par conséquent, la prescription ne peut être exécutée dans sa totalité que si elle est présentée dans les 3 jours suivant sa date d'établissement. Au-delà de ce délai, elle n'est exécutée que pour la durée de traitement restant à courir.

6.3.2. Disposition commune

➔ *Support de prescription*

L'arrêté du 31 mars 1999 modifié fixe les spécifications techniques des ordonnances mentionnées à l'article R. 5194 du Code de la santé publique[7].

La prescription doit obligatoirement être rédigée sur une ordonnance sécurisée (art. R. 5132-5 du Code de la santé publique) répondant à des spécifications techniques précises : papier filigrané blanc naturel sans azurant optique, mentions pré-imprimées en bleu, numérotation de lot, carré en micro-lettres, etc. Seuls des éditeurs agréés par l'Afnor (Association française de normalisation) sont autorisés à les fabriquer.

Les modalités de prescription spécifiques aux médicaments stupéfiants et assimilés sont :

- le rédacteur doit indiquer en toutes lettres (art. R. 5132-29 du Code de la santé publique) le nombre d'unités thérapeutiques par prise, le nombre de prises et le dosage de la spécialité. Le prescripteur peut rédiger l'ordonnance manuellement ou informatiquement ;
- il est interdit de prescrire ces médicaments pour un traitement d'une durée supérieure à vingt-huit jours (art. R. 5132-30 du CSP). Cette durée est réduite à 14 jours pour la méthadone sirop. Par conséquent, aucun renouvellement de la prescription n'est possible. Une nouvelle doit être rédigée à chaque fois ;
- la règlementation impose un fractionnement de la dispensation à 7 jours. Toutefois, il peut, pour des raisons particulières tenant à la situation du patient, exclure le fractionnement en portant sur l'ordonnance la mention « délivrance en une seule fois » (art. R. 5132-30 du CSP) ;
- la prise en charge par l'Assurance maladie est subordonnée à l'obligation faite au patient d'indiquer à son médecin, à chaque prescription, le nom du pharmacien chargé de la délivrance. Le médecin est dans l'obligation de mentionner ce nom sur la prescription (arrêté du 1er avril 2008 du CSS).

[7] Arrêté du 31 mars 1999 fixant les spécifications techniques des ordonnances mentionnées à l'article R. 5132-5 du Code de la santé publique. *Journal officiel* ; 1er avril 1999. https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000760590/

➔ *Chevauchement de prescription*

Une nouvelle ordonnance ne peut être ni établie, ni exécutée par les mêmes praticiens pendant la période déjà couverte par une précédente ordonnance prescrivant de tels médicaments, sauf si le prescripteur en décide autrement par une mention expresse portée sur l'ordonnance (art. R. 5132-33 du CSP).

➔ *Substitution par un médicament générique*

La substitution par une spécialité générique est obligatoire par le pharmacien (article L. 5125-23 du CSP). Seule la buprénorphine en comprimé, associée ou non à la naloxone, est concernée puisque la méthadone n'est pas génériquée. Néanmoins, le prescripteur peut exclure la possibilité de substitution de la buprénorphine en comprimé par un générique pour des raisons particulières tenant au patient, selon l'arrêté du 30 janvier 2020 modifiant l'arrêté du 12 novembre 2019 précisant, en application de l'article L. 5125-23 du Code de la santé publique[8], les situations médicales dans lesquelles peut être exclue la substitution à la spécialité prescrite d'une spécialité du même groupe générique. Il doit alors porter sur l'ordonnance la mention expresse « non substituable (MTE) » avant la dénomination de la spécialité. Le pharmacien a la possibilité d'exclure la substitution, même si le médecin ne l'a pas exclue, en y apposant la mention expresse « non substituable (MTE-PH) » sur la prescription. Dans ce cas, il doit prévenir le prescripteur.

6.3.3. Prérequis : l'analyse urinaire

La recherche de consommation d'opiacés est obligatoire règlementairement avant la mise sous méthadone et vivement recommandée pour le démarrage de la buprénorphine. Elle se réalise le plus souvent sur les urines du patient. Attention, la recherche d'opiacés peut parfois se limiter à la recherche de morphine donc de l'héroïne, de la codéine et de la morphine. Elle n'inclut pas les opioïdes ayant une structure chimique différente comme le tramadol, l'oxycodone, le fentanyl et ses dérivés… mais également la buprénorphine ou la méthadone.

L'état des lieux de la littérature a permis de retenir sur ce point :

- 1 RBP canadienne (193) ;
- 2 RBP nord-américaines (188, 209) ;
- 1 RBP irlandaise (196) ;
- 1 RBP australienne (190) ;
- et 1 étude française (210).

Les caractéristiques méthodologiques des RBP internationales sont décrites en annexe 9.

*Recommandations de l'*American Society of Addiction Medicine*, 2020 (188)*

Le dépistage de l'usage de drogues est recommandé pendant le processus d'évaluation approfondie et pendant le traitement pour surveiller l'adhésion des patients aux médicaments prescrits et la consommation d'alcool, de substances illicites et contrôlées. La fréquence des tests est déterminée par plusieurs facteurs, notamment la stabilité du patient, le type de traitement et le cadre de traitement.

[8] Arrêté du 30 janvier 2020 modifiant l'arrêté du 12 novembre 2019 précisant, en application de l'article L. 5125-23 du Code de la santé publique, les situations médicales dans lesquelles peut être exclue la substitution à la spécialité prescrite d'une spécialité du même groupe générique. *Journal officiel* ; 6 février 2020. https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000041535534

Recommandations canadiennes de Korownyk et al.*, 2019 (193)*

Les cliniciens pourraient envisager le dépistage de l'usage de drogues dans l'urine dans le cadre de la prise en charge des patients atteints de troubles d'usage des opioïdes (recommandation faible, aucune preuve).

Si le résultat d'un test de dépistage des drogues dans l'urine est négatif pour la méthadone ou la buprénorphine (ou leurs métabolites) chez un patient prenant une substitution, envisager la possibilité d'une fraude sur la réalisation du test.

*Recommandations de l'*American Society of Addiction Medicine*, 2017 (209)*

L'urine doit être considérée comme la matrice biologique la mieux établie et la mieux appuyée pour la détection présomptive de l'utilisation de substances en milieu clinique.

Les principaux objectifs des tests de dépistage de drogues dans le contexte des TAO sont les suivants :

- détecter la consommation de substances pouvant compliquer la réponse au traitement et la gestion des patients ;
- surveiller le respect du médicament prescrit ;
- surveiller le détournement éventuel.

Le dépistage de l'usage de drogues peut être un outil important pour détecter l'utilisation de substances pouvant être mortelles en combinaison avec des médicaments agonistes opioïdes prescrits (par exemple, les benzodiazépines).

Le dépistage de l'usage de drogues a une application potentielle à toutes les étapes du TAO, y compris l'évaluation pré-initiation et lors de la planification du traitement, le traitement actif et pendant l'entretien et le sevrage. Les professionnels doivent utiliser le dépistage de l'usage de drogues pendant la phase d'évaluation et tout au long du traitement.

La fréquence des tests de dépistage des drogues est déterminée par le stade du traitement, ainsi que par d'autres facteurs liés au patient et doit être individualisée.

Les tests doivent être plus fréquents pendant la période de stabilisation et moins fréquents pendant la période de maintenance.

Le dépistage de l'usage de drogues pendant et après la réduction de la méthadone ou de la buprénorphine continue d'être un moyen important pour favoriser la guérison d'un patient ; les professionnels devront envisager d'augmenter la fréquence des tests de dépistage des drogues pendant la réduction progressive et pendant la période suivant la diminution progressive.

Les résultats attendus des tests de dépistage de drogues (c.-à-d. positifs pour les médicaments prescrits et négatifs pour les substances inattendues) devraient être loués et traités avec des contingences tangibles telles que des doses de médicaments à emporter.

Une concentration élevée d'un médicament parent en l'absence de ses métabolites est compatible avec la falsification de l'échantillon sous la forme d'un ajout post-collecte du médicament à l'échantillon et d'un détournement potentiel. Dans ce cas, une évaluation de suivi doit être réalisée avec le patient.

Un test négatif pour le médicament prescrit (par exemple, négatif pour la buprénorphine chez un patient pour lequel il lui est prescrit de la buprénorphine) ne doit pas être utilisé seul pour déterminer qu'il y a détournement.

Des résultats inattendus aux tests de dépistage de drogues pourraient indiquer la nécessité d'une ou plusieurs des réponses suivantes :

- un niveau de soins plus élevé ;
- une dose plus élevée de médicaments ;
- un calendrier différent de tests, comme aléatoires plutôt que programmés et/ou plus fréquents ;
- une éducation accrue du patient.

Pour les patients dans les établissements d'addictologie (CSAPA), les « huit tests par an » (règlementaires aux États-Unis) devraient être considérés comme un minimum, et il est souvent approprié d'effectuer des tests plus fréquemment que huit fois par an ; les déterminations concernant la fréquence et la durée des tests doivent être faites en tenant compte des patients individuellement, comme indiqué ci-dessus.

Pour les patients dans les établissements d'addictologie (CSAPA), la réponse du professionnel à des résultats de tests inattendus peut inclure l'arrêt ou la réduction des doses de médicaments à prendre à la maison, une fréquence ou une programmation aléatoire des tests de dépistage et une augmentation des séances de conseil et de groupes de pairs.

Le panel de test de drogue doit inclure le médicament thérapeutique et/ou ses métabolites.

Le matériel et les techniques utilisés sont à bien maîtriser pour éviter les faux positifs ou faux négatifs.

Recommandations irlandaises du Health Service Executive*, 2016 (196)*

Le dépistage de l'usage de drogues peut être utilisé comme un outil continu pour surveiller la consommation de drogues illicites et l'observance avec des médicaments prescrits. Il doit toujours être utilisé pour améliorer le traitement de l'utilisateur du service.

Une fois qu'un patient atteint un point stable avec sa substitution, une réduction de la fréquence des tests de dépistage des drogues est recommandée.

Le dépistage de l'usage de drogues doit être randomisé si possible.

L'observation directe de la collecte des échantillons d'urine n'est pas requise dans la pratique clinique de routine.

L'utilisation de tests de dépistage des drogues par voie orale est une alternative acceptable au test de dépistage des drogues dans l'urine.

Les recommandations concernant la fréquence des tests doivent être considérées comme une norme minimale pour tous les patients recevant une substitution. Dans certaines situations cliniques, certains patients peuvent constater que des tests plus réguliers peuvent les aider à atteindre et à maintenir la stabilité.

La stabilité et la prescription plus sûre de la substitution sont évaluées sur une gamme de critères, le dépistage des médicaments étant l'un d'entre eux. Il existe des limites à la valeur des tests de dépistage de drogues et les cliniciens doivent évaluer la stabilité à travers une gamme de paramètres.

Recommandations australiennes du Department of Health*, 2014 (190)*

Consensus

Le dépistage des drogues dans l'urine est utile pour corroborer les antécédents du patient et établir une utilisation récente de substances opioïdes et d'autres substances. Cependant, les retards dans l'obtention des résultats ne doivent pas retarder le début du traitement lorsque le diagnostic peut être clairement établi. Les cliniciens doivent être conscients de la possibilité d'une relation conflictuelle avec le patient si l'objectif du dépistage des drogues dans l'urine est mal communiqué.

Le dépistage des drogues dans l'urine peut être utilisé pour identifier l'utilisation de substances au cours des derniers jours, jusqu'à six semaines selon le type de médicament utilisé, la dose et la durée d'utilisation et le métabolisme individuel.

Les dépistages d'urine sont un moyen important pour :

- améliorer la validité de l'utilisation autodéclarée des substances par les patients ;
- identifier les substances non déclarées par le patient qui peuvent aider au diagnostic et à la prise en charge (par exemple, en identifiant la consommation d'amphétamines ou de cannabis chez un patient développant des symptômes psychotiques) ;
- aider à déterminer l'admissibilité à une dose à emporter ou non supervisée.

Le dépistage des drogues dans l'urine doit être utilisé avec prudence. Les tests de dépistage peuvent fournir des résultats faussement positifs ou négatifs ; ils peuvent être conflictuels pour les patients qui ne comprennent pas leur objectif.

Les échantillons d'urine sous supervision d'un professionnel sont intrusifs et ont un impact négatif sur l'engagement thérapeutique. En tant que tels, ils doivent être évités autant que possible. D'autres mécanismes, tels que la gestion des toilettes, la vérification de la température des échantillons et le test des sources non humaines ou de la dilution sont généralement suffisants pour garantir que l'échantillon est authentique.

La fréquence appropriée de dépistage des drogues dans l'urine n'est pas facilement déterminée et est susceptible de changer au cours du traitement. En tant que telle, la fréquence du dépistage des drogues dans l'urine est principalement basée sur le jugement du médecin prescripteur. Un programme intermittent de tests aléatoires convient aux exigences du programme et à la sécurité des patients – l'incertitude et l'imprévisibilité du dépistage sont susceptibles de garantir des informations plus utiles qu'un système de dépistage fréquent.

Étude française

Selon Denis *et al.* (210), concernant la méthadone, il est préférable de rechercher l'EDDP (2-éthylidine-1,5-diméthyl-3,3 diphénylpyrrolidine), le métabolite de la méthadone plutôt que la méthadone pour éviter la falsification des urines.

Position du groupe de travail

L'utilisation de bandelettes urinaires permet de faire une recherche de la consommation d'opioïdes avec un résultat et une prise de décision immédiats en présence du patient, malgré les limites inhérentes à ces dispositifs (réactions croisées, spécificité de la bandelette, etc.). L'objectif de cette recherche urinaire doit être bien expliqué au patient pour éviter tout conflit.

Le recours à un laboratoire de biologie médicale ou de toxicologie ou l'orientation du patient vers une structure d'addictologie est nécessaire pour des explorations plus poussées (analyse de produits non disponibles sur bandelettes, dosages quantitatifs, résultats de la bandelette contestés par le patient, etc.).

6.3.4. Instauration du traitement de substitution aux opioïdes

L'état des lieux de la littérature a permis de retenir sur ce point :

- 1 RBP nord-américaine (188) ;
- 1 RBP australienne (211) ;
- 1 RBP anglaise (212) ;
- 1 RBP irlandaise (196).

Les caractéristiques méthodologiques des RBP internationales sont décrites en annexe 10.

*Recommandations de l'*American Society of Addiction Medicine*, 2020 (188)*

➔ *Méthadone*

La méthadone est un traitement recommandé pour les patients souffrant de troubles liés à l'utilisation d'opioïdes, qui sont en mesure de donner leur consentement éclairé et qui n'ont aucune contre-indication spécifique pour ce traitement.

La dose initiale recommandée de méthadone varie de 10 à 30 mg, avec une réévaluation selon les indications cliniques (généralement en 2 à 4 heures). Il est recommandé d'utiliser une dose initiale plus faible que d'habitude (2,5 à 10 mg) chez les personnes n'ayant pas ou peu de tolérance aux opioïdes.

L'administration de méthadone doit être supervisée car une administration non supervisée peut entraîner une mauvaise utilisation et un détournement. La règlementation exige une administration supervisée des médicaments jusqu'à ce que la réponse clinique et le comportement du patient démontrent que la prescription de doses non supervisée est appropriée.

La méthadone a une longue demi-vie et des précautions doivent être prises pour éviter des augmentations de dose trop rapides au cours des 1 à 3 premières semaines de traitement afin d'éviter d'augmenter la dose avant que l'effet complet de la dernière dose ne soit réalisé.

La posologie doit être basée sur l'atteinte des objectifs de traitement par les patients, et peut varier considérablement d'un patient à l'autre. Les doses ne sont pas bien corrélées avec les taux sanguins.

Une dose relativement faible de méthadone (par exemple, < 30 mg par jour) peut réduire le sevrage aigu des opioïdes, mais n'est souvent pas efficace pour supprimer le *craving* et bloquer les effets d'autres opioïdes. La plupart des patients réussissent mieux à des doses de méthadone comprises entre 60 et 120 mg par jour, ce qui crée généralement une tolérance suffisante pour minimiser une réponse euphorique si les patients s'auto-administrent des opioïdes supplémentaires.

Des augmentations de la posologie par paliers de 5 à 10 mg appliquées plus fréquemment que tous les 7 jours (selon la réponse clinique) ne sont pas nécessaires pour éviter une sursédation, une toxicité ou même des décès par surdose iatrogène.

➔ *Buprénorphine*

La buprénorphine est un traitement recommandé pour les patients souffrant de troubles liés à l'utilisation d'opioïdes, qui sont en mesure de donner un consentement informé et n'ont aucune contre-indication spécifique pour ce traitement.

Pour les patients actuellement dépendants aux opioïdes, la buprénorphine ne doit pas être initiée avant l'apparition de signes objectifs de sevrage aux opioïdes pour réduire le risque de sevrage précipité.

Une fois que des signes objectifs de sevrage sont observés, l'initiation de la buprénorphine doit commencer par une dose de 2 à 4 mg. Les doses peuvent être augmentées par incréments de 2 à 8 mg.

Le cadre pour l'initiation de la buprénorphine doit être soigneusement considéré. L'initiation en ambulatoire au cabinet et à domicile est considérée comme sûre et efficace lors du démarrage du traitement par la buprénorphine. Le jugement clinique doit être utilisé pour déterminer le cadre le plus approprié pour un patient donné et peut inclure l'examen de l'expérience passée du patient avec la buprénorphine et l'évaluation de sa capacité à gérer l'initiation à domicile.

Après l'initiation, la dose de buprénorphine doit être ajustée pour atténuer les symptômes. Pour être efficace, la dose de buprénorphine doit être suffisante pour permettre aux patients de cesser l'utilisation d'opioïdes illicites. Les données suggèrent que 16 mg par jour ou plus peuvent être plus efficaces que des doses plus faibles. Il existe des preuves limitées concernant l'efficacité relative de doses supérieures à 24 mg par jour, et l'utilisation de doses plus élevées peut augmenter le risque de détournement.

La FDA a récemment approuvé plusieurs nouvelles formulations de buprénorphine pour le traitement du trouble de l'utilisation des opioïdes (injectables à longue durée d'action). Étant donné que les données concernant l'efficacité de ces produits sont actuellement limitées, les cliniciens doivent utiliser ces produits comme indiqué et tenir compte des preuves émergentes à mesure qu'elles deviennent disponibles.

Initiation : le risque de sevrage précipité peut être réduit en utilisant une dose initiale plus faible de buprénorphine. Il est recommandé que l'initiation commence par une dose de 2 à 4 mg et que le patient soit observé pour des signes de sevrage précipité. Si 60 à 90 minutes se sont écoulées sans que les symptômes de sevrage ne se manifestent, une posologie supplémentaire peut être effectuée par incréments de 2 à 8 mg.

La répétition du score COWS pendant l'initiation peut être utile pour évaluer l'effet des doses de buprénorphine. Une fois qu'il a été établi que la dose initiale est bien tolérée, la dose de buprénorphine peut être augmentée assez rapidement à une dose qui fournit des effets stables pendant 24 heures et est cliniquement efficace.

Les données de la littérature suggèrent que des doses de buprénorphine de 16 mg ou plus par jour peuvent être plus efficaces que des doses plus faibles pour supprimer la consommation d'opioïdes illicites. La FDA recommande généralement un dosage à une limite de 24 mg par jour, notant qu'il existe des preuves limitées concernant l'efficacité relative de doses plus élevées. De plus, l'utilisation de doses plus élevées peut augmenter le risque de détournement.

Recommandations australiennes du New South Wales Ministry of Health*, 2018 (211)*

Le choix entre la méthadone ou la buprénorphine pour la substitution doit être fait en consultation avec le patient, selon la préférence et les objectifs du patient. Cependant, certains facteurs indiquent des directions particulières.

- Il est plus facile de faire la transition entre le traitement à la buprénorphine et son arrêt qu'avec la méthadone. Il s'agit à la fois d'un avantage en termes de plus grande flexibilité du patient et d'un inconvénient avec des taux de persistance inférieurs dans le traitement par la buprénorphine.
- Les interactions médicamenteuses sont plus susceptibles d'être cliniquement pertinentes avec la méthadone. En particulier, les interactions avec les médicaments métabolisés par le système hépatique CYP450 sont cliniquement plus pertinentes avec la méthadone, avec soit une induction du métabolisme de la méthadone (effets réduits de la méthadone), soit une inhibition (augmentation des effets de la méthadone) qui nécessitent une surveillance des symptômes et peuvent nécessiter un ajustement de la dose. Cela peut être particulièrement pertinent pour les patients prenant des médicaments contre le VIH ou la tuberculose.
- De nombreux patients rapportent que la méthadone a un impact plus important sur la cognition que la buprénorphine, avec une sédation plus forte et des effets subjectifs de type opioïde. Cela peut être un avantage thérapeutique pour certains patients souffrant de détresse psychologique concomitante. En revanche, de nombreux patients décrivent une plus grande « clarté de la pensée » avec la buprénorphine, un avantage pour de nombreux groupes de patients (par exemple, ceux qui travaillent, sont parents, étudient ou conduisent, les personnes âgées, les patients souffrant d'autres affections cognitives, les patients prenant d'autres médicaments sédatifs).
- La buprénorphine doit être le médicament à privilégier lorsque les possibilités de contrôle ou de surveillance du dosage sont limitées, car la méthadone a des effets sédatifs plus importants et est plus souvent associée à un surdosage que la buprénorphine, en particulier :
  - au cours des deux premières semaines de traitement à mesure que la tolérance augmente ;
  - en association avec d'autres sédatifs (par exemple, alcool, benzodiazépines) ;
  - lorsqu'ils sont utilisés par des personnes pour lesquelles le médicament n'a pas été prescrit (par exemple, des enfants et d'autres personnes naïves aux opioïdes).
- L'induction d'un traitement agoniste opioïde avec la buprénorphine est généralement plus sûre et plus facile, les doses d'entretien étant atteintes plus rapidement que dans le cas de la méthadone. Cependant, un sevrage précipité peut être un problème si la buprénorphine est commencée trop tôt après la dernière utilisation d'un agoniste opioïde complet, et cela peut être un obstacle pour certains patients qui commencent le traitement.

➔ *Méthadone*

Supervision et examen des patients

- Toutes les prises de méthadone doivent être supervisées.
- Un clinicien (médecin, infirmière, pharmacien) doit revoir le patient quotidiennement avant l'administration pendant la première semaine de traitement, qui est la plus grande période de risque de surdosage lié à la méthadone.
- Évaluation des symptômes d'intoxication ou de sevrage, des effets indésirables, du *craving* persistant, des consommations d'autres substances et du bien-être général du patient.

- Ne pas présumer que ce qui est prescrit est ce qui est pris. Les patients peuvent utiliser plus ou moins que ce qui est prescrit.

Initiation

- Commencer avec 20 à 30 mg par jour.
- Des doses plus faibles (< 20 mg) conviennent à ceux qui présentent des niveaux faibles ou incertains de dépendance aux opioïdes, une polytoxicomanie à haut risque (alcool, benzodiazépines) ou d'autres complications médicales graves.
- Des doses plus fortes (30 à 40 mg) doivent être envisagées avec prudence si cela est cliniquement indiqué, à la discrétion du prescripteur. Il est recommandé de consulter un spécialiste avant de commencer le traitement à des doses supérieures à 40 mg en raison du risque de surdose.

Augmentation de dose

- Augmenter la dose de méthadone de 5 à 10 mg tous les 3 à 5 jours après l'examen par le patient, si les caractéristiques du sevrage suggèrent une quantité insuffisante de méthadone.
- Des augmentations de dose de 5 à 10 mg tous les 3 à 5 jours entraîneront la plupart des patients à des doses comprises entre 30 et 50 mg à la fin de la première semaine et 40 à 60 mg à la fin de la deuxième semaine.

Posologie cible

- Augmenter progressivement la dose pour atteindre l'arrêt (ou la réduction marquée) de la consommation d'opioïdes non médicaux ; le soulagement du *craving* et des symptômes de sevrage des opioïdes entre les doses ; les effets indésirables minimes de la méthadone.
- Des doses quotidiennes de méthadone supérieures à 80 mg réduiront également considérablement les effets de toute utilisation d'héroïne ou d'autres opioïdes en cours. Cependant, le potentiel de surdosage d'opioïdes existe toujours.

➔ *Buprénorphine*

Supervision et examen des patients

- Les prises initiales de buprénorphine doivent être supervisées.
- Un clinicien (médecin, infirmière, pharmacien, clinicien spécialiste des drogues et de l'alcool dans le cadre de la pratique) doit revoir le patient dans les premiers jours de traitement, pendant lesquels la dose est stabilisée.
- Évaluation des symptômes d'intoxication ou de sevrage, des effets indésirables, du *craving* persistant, des consommations d'autres substances et du bien-être général du patient.
- Sur une base continue, ne pas présumer que ce qui est prescrit est ce qui est pris. Les patients peuvent utiliser plus ou moins que ce qui est prescrit.

Initiation

- Reporter la première dose de buprénorphine jusqu'à ce que le patient éprouve un syndrome de sevrage (trouble anxieux, douleurs abdominales ou articulaires, pupilles dilatées, transpiration) comme mesuré par une échelle objective telle que le COWS.
- La plupart des patients doivent prendre une dose de 8 mg de buprénorphine au jour 1 :
  - pour le patient présentant un sevrage modéré ou sévère (par exemple score COWS > 8) au moment de la première dose, une dose initiale de 8 mg est appropriée ;

- pour le patient avec sevrage léger des opioïdes (par exemple, symptômes subjectifs mais aucun signe de sevrage des opioïdes, score COWS de 4 à 8) au moment de la première dose, donner une dose initiale de 4 mg avec une dose supplémentaire de 4 mg après 1 à 2 heures de dosage fractionné réduit la risque de sevrage précipité.

– Des doses plus faibles (par exemple 2 ou 4 mg au total le jour 1) conviennent aux personnes présentant des niveaux faibles ou incertains de dépendance aux opioïdes, une polytoxicomanie à haut risque (alcool, benzodiazépines) ou d'autres complications médicales graves. Demander conseil à un spécialiste.
– Certains patients peuvent avoir besoin de plus de 8 mg de buprénorphine le premier jour. Cela nécessite une consultation avec un addictologue.

Augmentation de dose

– La dose de buprénorphine peut être augmentée par incréments de 2, 4 ou 8 mg, avec des limites supérieures de 16 mg au jour 2 et de 24 mg au jour 3.
– Des augmentations de dose plus faibles (comme celles utilisées pour la méthadone) ne sont pas nécessaires, et des augmentations de dose trop lentes sont associées à des taux plus élevés d'abandon du traitement.

Posologie cible

– Les doses doivent être ajustées après examen du patient (évaluation des effets indésirables, signes de sevrage (suggérant une quantité insuffisante de buprénorphine) ou d'une intoxication (suggérant une consommation excessive de buprénorphine ou d'autres drogues), *craving* persistant et consommation de substances).

Recommandations anglaises du National Institute for Health and Clinical Excellence*, 2007 (212)*

La méthadone et la buprénorphine (formulations orales), à l'aide de dosages souples, sont recommandées comme options de traitement d'entretien dans la gestion de la dépendance aux opioïdes.

La décision concernant le médicament à utiliser doit être prise au cas par cas, en tenant compte d'un certain nombre de facteurs, y compris les antécédents de dépendance aux opioïdes de la personne, son engagement envers une stratégie de gestion à long terme particulière et une estimation des risques et des avantages de chaque traitement effectué par le clinicien responsable en consultation avec la personne. Si les deux médicaments conviennent également, la méthadone doit être prescrite en premier choix.

La méthadone et la buprénorphine doivent être administrées quotidiennement, sous surveillance, pendant au moins les 3 premiers mois. La supervision ne doit être assouplie que lorsque l'observance du patient est assurée. Les deux médicaments devraient être administrés dans le cadre d'un programme de soins de soutien.

➔ *Méthadone*

Le *British National Formulary* indique que la méthadone doit être utilisée pour la dépendance aux opioïdes à une dose initiale de 10 à 40 mg par jour, qui est augmentée jusqu'à 10 mg par jour (avec une augmentation hebdomadaire maximale de 30 mg) jusqu'à ce qu'il n'y ait aucun signe de sevrage ou d'intoxication. La dose d'entretien habituelle est de 60 à 120 mg par jour.

➔ *Buprénorphine*

Dans la gestion de la dépendance aux opioïdes, les comprimés sublinguaux sont utilisés à la dose initiale recommandée de 0,8 à 4 mg une fois par jour, ajustée en fonction de la réponse. Dans la pratique, une dose initiale de plus de 4 mg/jour est souvent utilisée, avec une dose d'entretien adéquate comprise entre 12 et 24 mg/jour. La dose quotidienne maximale est de 32 mg.

Recommandations irlandaises du Health Service Executive*, 2016 (196)*

La méthadone est le médicament de premier choix dans le traitement de la dépendance aux opioïdes et devrait donc être accessible à tous ceux qui en ont besoin. Si la méthadone et la buprénorphine plus ou moins associée à la naloxone conviennent également, la méthadone doit être prescrite comme premier choix.

Méthadone

- Dose initiale entre 10 et 40 mg selon l'évaluation des patients.
- La dose initiale doit être maintenue pendant au moins 3 jours pour s'assurer que les effets de la dose de méthadone soient entièrement évalués.
- Nécessite une surveillance fréquente et quotidienne de la consommation.
- Les patients et leurs soignants doivent être alertés des signes d'un surdosage.
- Surveillez les interactions médicamenteuses.
- L'augmentation de la dose doit être effectuée avec un maximum par jour de 5 à 10 mg et un maximum hebdomadaire de 20 mg.

Commencer à une dose trop élevée de méthadone peut entraîner une toxicité et la mort.

Inversement, une posologie trop faible peut entraîner un sevrage, qui peut inciter les patients à demander un soulagement auprès d'autres sources, comme les opiacés illicites et les benzodiazépines.

Le facteur critique en réponse à la méthadone est le degré de tolérance aux opioïdes. Chez les individus à faible tolérance, une dose de départ, jugée sans danger pour la majorité des patients, peut s'avérer toxique. De plus, la demi-vie prolongée (jusqu'à 55 heures) chez des patients naïfs à la méthadone et la lente bioaccumulation de la méthadone expliquent son apparition insidieuse de surdosage. Pendant les augmentations de dose, les taux sériques s'accumulent sur plusieurs jours, même si la dose est conservée à l'identique. Par conséquent, une dose à peine suffisante au jour 1 peut être toxique aux jours 3 à 5.

L'utilisation concomitante de benzodiazépines, d'alcool et d'autres sédatifs augmente le risque de décès par la méthadone. Le risque de surdose mortelle de méthadone pendant les 2 premières semaines de TSO est estimé à 6 à 7 fois plus élevé que celui des utilisateurs d'héroïne qui ne sont pas sous traitement et 98 fois plus élevé que celui des patients sous doses d'entretien de méthadone en traitement pendant des périodes plus longues.

Phase de stabilisation

- Cette phase peut prendre jusqu'à 3 mois.
- Des doses comprises entre 60 et 120 mg par jour sont généralement nécessaires pour stabiliser un patient.
- Bien qu'il s'agisse de la plage de doses habituelles requises, certains patients peuvent être stabilisés à des doses plus faibles et certains patients peuvent avoir besoin de doses plus élevées.

- Toute augmentation de dose doit être effectuée à un maximum quotidien de 5-10 mg et un maximum hebdomadaire de 20 mg.

L'initiation et la stabilisation par buprénorphine associée ou non peuvent être plus rapides qu'avec la méthadone en raison du profil plus sûr de la buprénorphine.

Buprénorphine/buprénorphine-naloxone

- Peut être introduit en toute sécurité plus rapidement que la méthadone.
- Un sevrage précipité se produit lorsque la buprénorphine déplace à la fois la méthadone et l'héroïne des récepteurs opioïdes. Comme il s'agit d'un agoniste opiacé partiel, il en résulte une réduction rapide des effets des opiacés, conduisant à des symptômes de sevrage sévères dans les heures après ingestion.
- La première dose de buprénorphine/buprénorphine-naloxone ne doit pas être prise jusqu'à ce que le patient éprouve des symptômes de sevrage ; sinon il y a un risque de sevrage précipité. Les symptômes de sevrage commencent généralement 8 heures après la dernière dose d'héroïne, et au moins 24 heures après la dernière dose de méthadone, cependant, cela peut varier selon le patient.
- La dose initiale est généralement comprise entre 4 mg et 8 mg par jour.
- La dose peut être augmentée de 2 à 8 mg par jour, généralement 4 mg, jusqu'à ce que le patient soit stabilisé, avec un maximum par jour de 24 mg (buprénorphine-naloxone)/32 mg (buprénorphine seule).

Phase de stabilisation

- Cette phase peut être plus courte que la méthadone et dure 4-6 semaines.
- Des doses comprises entre 16 mg et 24 mg par jour sont généralement nécessaires pour stabiliser un patient.
- Bien qu'il s'agisse de la plage de doses habituelles requises, certains patients peuvent être stabilisés à des doses plus faibles et certains patients peuvent avoir besoin de doses plus élevées.
- Toute augmentation de la dose doit être effectuée à un taux maximal quotidien de 2 à 8 mg.

6.3.5. Suivi du traitement de substitution aux opioïdes

L'état des lieux de la littérature a permis de retenir sur ce point :

- 1 RBP nord-américaine (188) ;
- 1 RBP australienne (211) ;
- 1 RBP irlandaise (196).

Les caractéristiques méthodologiques des RBP internationales sont décrites en annexe 11.

*Recommandations de l'*American Society of Addiction Medicine*, 2020 (188)*

➔ *Méthadone*

Après la stabilisation initiale, la dose quotidienne habituelle de méthadone varie de 60 à 120 mg. Certains patients peuvent répondre à des doses plus faibles et certains peuvent avoir besoin de doses plus élevées. La titration de la méthadone doit être individualisée sur la base d'une évaluation minutieuse de la réponse du patient et ne doit généralement pas être augmentée tous les jours. En

règle générale, la méthadone peut être augmentée d'au plus 10 mg environ tous les 5 jours en fonction des symptômes de sevrage ou de sédation des opioïdes du patient.

Bien que quelques patients répondent à une dose d'entretien de 30 à 60 mg par jour, la plupart des patients s'en sortent mieux si leur dose initiale de 30 à 40 mg par jour est progressivement augmentée à un niveau d'entretien de 60 à 120 mg par jour, ce qui crée généralement suffisamment de tolérance pour minimiser une réponse euphorique si les patients s'auto-administrent des opioïdes supplémentaires. De multiples essais randomisés ont montré que les patients ont de meilleurs résultats, y compris dans la persistance dans le traitement, avec des doses plus élevées (80 à 100 mg par jour) que des doses plus faibles. Bien que n'étant pas bien étudiées, des doses supérieures à 120 mg par jour sont utilisées avec certains patients car le blocage des effets des opioïdes devient de plus en plus difficile en raison de la pureté accrue de l'héroïne et de la force des opioïdes en vente libre.

Aspect psychosocial

Étant donné que le trouble lié à la consommation d'opioïdes est une maladie chronique récurrente, les stratégies spécifiquement axées sur la prévention des rechutes constituent une partie importante du traitement ambulatoire complet et devraient inclure des conseils sur les drogues et/ou d'autres prises en charge psychosociales. Cependant, il peut y avoir des cas où la pharmacothérapie seule aboutit à un excellent résultat. L'implication de la famille dans le traitement fournit un soutien important pour le rétablissement du patient ; et les membres de la famille en bénéficient également. Le concept de « famille » devrait être élargi pour inclure les membres du réseau social du patient (tel que défini par le patient), y compris les autres personnes importantes, le clergé, les employeurs et les gestionnaires de cas.

Le traitement doit inclure une surveillance des rechutes avec des tests fréquents pour l'alcool et d'autres substances psychoactives pertinentes. Il est recommandé de tester la méthadone et la buprénorphine pour garantir l'adhésion et détecter d'éventuels détournements.

➔ *Buprénorphine*

Les patients doivent être vus fréquemment au début de leur traitement jusqu'à stabilisation de leur état clinique. La stabilité d'un patient est déterminée sur la base de plusieurs indicateurs qui peuvent inclure l'abstinence de drogues illicites, la participation à une prise en charge psychosociale et à d'autres activités basées sur le rétablissement et une bonne insertion sociale et professionnelle. Les patients stabilisés peuvent être vus moins fréquemment.

Le dépistage des drogues dans l'urine est une méthode raisonnablement pratique et fiable pour tester l'adhésion aux médicaments et la consommation de drogues illicites. Cependant, d'autres tests biologiques fiables pour la présence de médicaments peuvent être utilisés. La fréquence des tests de dépistage des drogues doit être déterminée par un certain nombre de facteurs, notamment la stabilité du patient, le type de traitement et le cadre du traitement. Le dépistage de l'usage de drogues est requis au moins huit fois par an pour les patients américains. Les tests peuvent inclure des substances telles que la buprénorphine, les opioïdes illicites, la cocaïne, la méthamphétamine, le cannabis et les médicaments sur ordonnance contrôlés, y compris les benzodiazépines, les opioïdes et les amphétamines. La fréquence et la précision des médicaments à tester pour optimiser le traitement n'ont pas été définitivement établies.

La poursuite de la consommation de substances par le patient n'est pas une raison suffisante pour interrompre le traitement par la buprénorphine. Si un patient continue à utiliser des substances, cela

peut refléter la nécessité d'un changement dans le plan de traitement, y compris un changement dans la médication, la posologie ou le niveau de soins.

Les cliniciens devraient prendre des mesures pour réduire les risques de détournement. Un mésusage a été rapporté avec la buprénorphine en monothérapie et associée avec la naloxone. Les stratégies visant à réduire le potentiel de détournement peuvent inclure des visites fréquentes au centre, des tests de dépistage de drogues, y compris des tests de buprénorphine et de métabolites, une posologie supervisée et des visites de contrôle pour le nombre de comprimés. Les patients recevant un traitement à la buprénorphine doivent être informés qu'ils doivent disposer de moyens adéquats pour sécuriser leurs médicaments afin de prévenir le vol ou l'ingestion accidentelle par les jeunes enfants. Les médicaments non utilisés doivent être éliminés en toute sécurité.

Recommandations australiennes du New South Wales Ministry of Health*, 2018 (211)*

La contribution des patients aux décisions de traitement, y compris la détermination des niveaux de dosage, favorise une bonne relation thérapeutique en renforçant la confiance et la responsabilité des patients. Les doses doivent être adaptées à chaque patient et ajustées en fonction :

- de l'effet des médicaments/intoxication ou sédation d'une dose trop élevée ; sevrage d'une dose inadéquate ;
- des effets indésirables sachant que de nombreux effets indésirables des opioïdes disparaissent au cours des 2 à 4 premières semaines de traitement, mais certains sont persistants et peuvent nécessiter un ajustement de la dose (consulter un spécialiste en cas de doute) ;
- de la persistance des consommations de drogues. L'augmentation des doses de méthadone ou de buprénorphine est souvent une réponse efficace à la consommation d'opioïdes non médicaux, mais a un rôle limité dans la lutte contre la consommation d'autres drogues (par exemple, l'alcool, le cannabis, les benzodiazépines, les stimulants) ;
- de la satisfaction du patient sur l'adéquation de la dose et les objectifs du traitement ;
- des inquiétudes quant à des doses fréquemment oubliées ou au détournement de la dose.

➔ *Méthadone*

En règle générale, l'ajustement de la dose de méthadone ne doit avoir lieu qu'après examen avec un clinicien. Des doses de méthadone ≥ 60 mg/jour sont plus efficaces que des doses plus faibles en termes de persistance dans le traitement, de réduction de l'utilisation d'opioïdes non médicaux et de comportements à risque.

Cependant, des doses > 150 mg/jour sont généralement associées à peu d'avantages supplémentaires et peuvent être associées à des évènements indésirables liés à la dose.

Recommandations

Quand ajuster la dose ? L'adaptation de la dose ne doit généralement avoir lieu qu'après examen avec le clinicien. L'écart entre les augmentations de dose est généralement d'au moins 3 à 5 jours en ambulatoire (permettant d'atteindre l'état d'équilibre).

Dose d'ajustement : ajuster les doses de 5 à 10 mg à la fois, au besoin.

Dose de stabilisation : la plupart des patients nécessitent des doses de méthadone comprises entre 60 et 100 mg/jour pour atteindre la stabilisation, bien que certains patients nécessitent des doses

plus élevées (par exemple jusqu'à 150 mg/jour) ou plus faibles (par exemple 30 à 40 mg/jour) pour atteindre leurs objectifs de traitement.

Quand demander conseil ou référence à un spécialiste ? Le recours à un spécialiste est recommandé pour les patients qui recherchent des doses de méthadone supérieures à 150 mg/jour pour enquêter sur les raisons de l'exigence de dose élevée. Les doses supérieures à 200 mg doivent être approuvées par le sous-comité d'accréditation de pharmacothérapie.

Suivi : il convient de revoir le traitement des patients qui ont pris des doses élevées de méthadone (par exemple > 120 mg) pendant de longues périodes, pour déterminer si cette dose est toujours nécessaire. Évaluer la stabilité du patient, discuter des progrès du traitement et surveiller activement les implications de toute réduction de dose en termes de réapparition de symptômes de sevrage, de *craving* ou d'utilisation d'opioïdes non médicaux.

Dosage fractionné : certains patients bénéficient de doses fractionnées ou multiples de méthadone par jour dans les exemples suivants :

- l'utilisation de méthadone pour la gestion combinée de la douleur chronique et la dépendance aux opioïdes (ils nécessitent généralement des doses de méthadone toutes les 8 à 12 heures pour une analgésie efficace) ;
- les métaboliseurs rapides de la méthadone en raison d'une variation génétique ou d'une interaction avec des médicaments qui induisent des enzymes CYP. Dans ces cas, la surveillance thérapeutique des taux plasmatiques de méthadone a un rôle à jouer, généralement en consultation avec un addictologue ;
- les femmes enceintes éprouvant un métabolisme rapide et/ou vomissant des doses de méthadone régulièrement.

Les questions de sécurité, telles que le détournement de doses, l'injection de doses et l'utilisation d'autres médicaments, doivent être prises en compte avant d'autoriser une administration fractionnée, et un deuxième avis ou l'orientation vers un spécialiste est recommandé.

➔ *Buprénorphine*

L'ajustement de la dose de buprénorphine est plus flexible que la méthadone et peut être effectué quotidiennement.

Des doses quotidiennes de buprénorphine de 12 mg ou plus sont supérieures aux doses plus faibles en termes de persistance au traitement, de réduction de la consommation d'opioïdes non médicaux et des comportements à haut risque associés.

Les caractéristiques de la buprénorphine permettent une large gamme de schémas posologiques, de plusieurs fois par jour à une fois tous les 2 à 3 jours. Les raisons principales d'envisager une posologie à fréquence réduite sont la commodité pour les patients et les besoins en personnel réduits pour l'administration de doses supervisées.

L'avantage du dosage quatre fois par semaine est que le patient se présente régulièrement chaque semaine, avec moins de risques d'erreurs d'assiduité de la part du patient et d'erreurs de dosage par le médecin traitant. Il réduit également les inconvénients et le coût du traitement.

Si le choix est de passer à une posologie d'un jour sur deux, il est nécessaire de dispenser le double de la dose quotidienne normale (24 heures) de buprénorphine (initialement jusqu'à un maximum de 32 mg comme dose d'un jour sur deux). L'évaluation du patient après la première ou la deuxième dose de 48 heures est recommandée. L'adéquation de la dose peut être déduite si les patients

déclarent être aussi à l'aise le deuxième jour que le premier, dormir aussi bien la deuxième nuit que le jour de l'administration, et sans plus de *craving* le deuxième jour que le premier.

Si le patient signale un début de sevrage ou de *craving*, ou des difficultés de sommeil le deuxième jour, la dose de buprénorphine de 48 heures doit être augmentée. Si le patient rapporte des signes d'intoxication à la dose de buprénorphine pendant ses effets de pointe (normalement à environ 4 heures), la dose de 48 heures doit être réduite.

Les patients recevant de faibles doses de buprénorphine peuvent constater que le double de la dose ne dure pas 48 heures. Les patients recevant des doses réduites de buprénorphine peuvent avoir besoin de passer à une posologie quotidienne à mesure que la dose diminue (c'est-à-dire < 4 mg). Certains patients ne sont pas à l'aise avec la double dose lorsqu'ils passent à une dose inférieure à la dose quotidienne.

Quand ajuster la dose ? Les doses de buprénorphine peuvent être augmentées quotidiennement, bien qu'un examen clinique soit recommandé pour les patients présentant des changements de dose marqués ou rapides.

Dose d'ajustement : ajuster les doses de 2 à 8 mg à la fois si nécessaire.

Dose de stabilisation : la plupart des patients ont besoin de doses quotidiennes de buprénorphine comprises entre 12 et 24 mg pour atteindre la stabilisation, bien que certains patients nécessitent des doses plus élevées (par exemple jusqu'à 32 mg/jour) ou plus faibles (4 à 8 mg/jour) pour atteindre leurs objectifs de traitement.

Des doses > 16 mg sont associées à une durée d'action accrue, avec peu ou pas d'augmentation du degré de dépression respiratoire ou de sédation, bien qu'il existe des preuves d'augmentation du « blocage » et des effets analgésiques avec des doses plus élevées de buprénorphine (16 à 32 mg par jour).

Quand demander conseil ou référence à un spécialiste ? 32 mg est la dose quotidienne maximale recommandée de buprénorphine ; la prescription au-dessus de ce niveau dépasse la limite autorisée. Si un praticien souhaite prescrire une dose quotidienne de plus de 32 mg de buprénorphine, une autorisation est nécessaire. Des doses quotidiennes > 32 mg peuvent être associées à des évènements indésirables liés à la dose (par exemple, inflammation hépatique). Les patients nécessitant des doses > 32 mg doivent être surveillés (titration clinique). Envisager un avis spécialisé si d'autres complications surviennent, par exemple : doses fréquemment oubliées, détournement de doses ou autres comportements aberrants à la pharmacie ou avec des doses à emporter.

Suivi : il convient de revoir le traitement des patients qui ont pris des doses élevées de buprénorphine (par exemple > 32 mg) pendant de longues périodes pour déterminer si cette dose est toujours nécessaire. Évaluer la stabilité du patient, discuter des progrès du traitement et surveiller activement les implications de toute réduction de dose en termes de réapparition de symptômes de sevrage, de *craving* ou d'utilisation d'opioïdes non médicaux.

Prises moins fréquentes : les patients désireux de se présenter moins fréquemment que tous les jours pour le dosage doivent d'abord être stabilisés sur le dosage quotidien (par exemple pendant 2 semaines) avant d'essayer un dosage sur 2 jours.

Après une stabilisation sur le dosage quotidien satisfaisante, un schéma thérapeutique quatre fois par semaine peut être mis en place. Cela implique d'assister quatre fois par semaine avec 3 doses de 48 heures et 1 dose de 24 heures par semaine (par exemple, lundi, mardi, jeudi, samedi) ou sept fois par quinzaine (par exemple, lundi, mercredi, vendredi, dimanche, mardi, jeudi, samedi). La dose

délivrée pour une période de 48 heures est initialement le double de la dose quotidienne normale (24 heures) de buprénorphine (généralement jusqu'à un maximum de 32 mg à la fois).

Parfois, avec des schémas posologiques sur plusieurs jours, les patients peuvent avoir besoin de doses > 32 mg pour rester stables pendant la période d'interdose. Par exemple, un patient qui était resté stable à 24 mg en dose quotidienne peut avoir besoin de > 32 mg en dose de 48 heures pour éviter le sevrage/les envies pendant cette période. Dans ces cas, une surveillance clinique est requise et une consultation spécialisée est conseillée. Cependant, avec des schémas posologiques sur plusieurs jours, une demande d'autorisation n'est pas requise, sauf si la dose quotidienne équivalente est > 32 mg.

Certains patients peuvent tolérer une administration trois fois par semaine. Cela ne devrait être tenté qu'une fois qu'un essai de 2 semaines avec la posologie non quotidienne s'est révélé efficace. Si la dose de buprénorphine sur 24 heures est :

- < 12 mg, la dose de 3 jours est trois fois la dose de 24 heures ;
- ≥ 12 mg, la dose initiale de 3 jours sur 3 jours doit être de 32 mg ;
- si un patient ne peut pas être stabilisé sur de tels schémas posologiques en raison de l'apparition du sevrage, du *craving*, des effets indésirables ou des caractéristiques d'intoxication, un schéma posologique plus fréquent doit être rétabli.

Recommandations irlandaises du Health Service Executive*, 2016 (196)*

La dose d'entretien correcte est celle qui soulage les symptômes de sevrage, bloque l'euphorie induite par les opiacés et réduit ou élimine les envies sur une période de 24 heures.

Les exigences d'augmentation de la dose une fois que le patient s'est stabilisé sont généralement peu fréquentes. Cependant, si une augmentation de la dose est nécessaire, le patient peut nécessiter un examen et une surveillance plus fréquents jusqu'à ce que la stabilité soit à nouveau atteinte.

Les patients sous prescription à long terme devraient se voir proposer une réévaluation régulière de leur plan de soins, généralement tous les 3 mois et devraient faire partie d'un programme plus large de soutien psychologique et social planifié.

➔ *Méthadone*

Toute augmentation de la dose doit être effectuée à un maximum quotidien de 5 à 10 mg et à un maximum hebdomadaire de 20 mg.

➔ *Buprénorphine*

Toute augmentation de la dose doit être effectuée avec un maximum quotidien de 2 à 8 mg et ne doit pas dépasser une dose quotidienne unique maximale de 24 mg.

Après une stabilisation satisfaisante, la fréquence de supervision et/ou de distribution peut être diminuée. Un avantage de la buprénorphine par rapport à la méthadone est que la posologie peut être réduite à tous les 2 jours, par exemple, un patient stabilisé à une dose quotidienne de 8 mg peut recevoir 16 mg tous les 2 jours, sans dose les jours intermédiaires. Cela peut être utile pour les patients qui ne peuvent pas se rendre dans une pharmacie pour une distribution quotidienne ou qui achèvent une réduction/désintoxication et ne souhaitent pas/n'ont pas besoin d'une dose quotidienne. La dose administrée un jour ne doit pas dépasser 24 mg.

➔ *Transfert de la méthadone vers la buprénorphine (si nécessaire)*

La dose de méthadone doit être réduite et stabilisée à 30 mg ou moins (plus la dose de méthadone est faible, moins la probabilité d'un sevrage brutal est grande).

Un transfert sur la buprénorphine pour des doses de méthadone supérieures à 30 mg ne doit être effectué que dans un milieu spécialisé hospitalier et en consultation avec un addictologue.

La première dose de buprénorphine doit être administrée au moins 24 à 36 heures après la dernière utilisation de méthadone et de préférence avec des symptômes légers à modérés de sevrage.

L'augmentation de l'intervalle de temps entre la dernière dose de méthadone et la première dose de buprénorphine réduit l'incidence et la gravité du sevrage précipité.

➔ *Transfert de la buprénorphine vers la méthadone (si nécessaire)*

Le passage de la buprénorphine au traitement à la méthadone est moins compliqué que l'inverse.

La méthadone peut être administrée 24 heures après la dernière dose de buprénorphine. Comme pour toute initiation à la méthadone, la dose initiale ne doit pas dépasser 40 mg par jour. Il est recommandé que les patients transférés à partir de 4 mg ou moins de buprénorphine soient démarrés à de faibles doses de méthadone et titrés de manière appropriée. Le médecin doit revoir le patient plusieurs heures après la première dose de méthadone pour ajuster les doses suivantes en conséquence.

Les facteurs à considérer lors du transfert d'un patient de la buprénorphine à la méthadone sont les complications des antagonistes et des analgésiques à base d'opioïdes. Chez les patients qui ont des surdoses fréquentes, l'utilisation de buprénorphine peut compliquer les efforts de réanimation avec la naloxone. Ces patients doivent être transférés sous méthadone. Les patients nécessitant une analgésie opioïde fréquente pour des états récurrents de douleur aiguë ou chronique peuvent être mieux stabilisés sous agonistes complets, tels que la méthadone.

Des précautions doivent être prises lors de l'augmentation de la dose de méthadone, car la buprénorphine peut diminuer les effets de la méthadone pendant plusieurs jours (effet de blocage), et il devrait y avoir suffisamment de temps pour permettre le « lavage » de la buprénorphine avant une augmentation marquée de la dose de méthadone.

6.3.6. Arrêt du traitement de substitution aux opioïdes

L'état des lieux de la littérature a permis de retenir sur ce point :

- 1 RBP nord-américaine (188) ;
- 1 RBP canadienne (193) ;
- 2 RBP australiennes (190, 211) ;
- 1 RBP irlandaise (196).

Les caractéristiques méthodologiques des RBP internationales sont décrites en annexe 12.

*Recommandations de l'*American Society of Addiction Medicine*, 2020 (188)*

➔ *Méthadone*

Il n'y a pas de limite de temps recommandée pour le traitement à la méthadone. Les cliniciens ne doivent pas encourager les patients à arrêter le traitement en fonction d'une durée de traitement prédéterminée. Bien que la durée optimale du traitement par la méthadone n'ait pas été établie, il

est connu que les taux de rechute sont élevés pour la plupart des patients qui abandonnent ; ainsi, un traitement à long terme est souvent nécessaire. Bien que la recherche soit limitée, les données disponibles suggèrent généralement qu'avec une plus longue durée de traitement, les résultats sont meilleurs. Les principes du traitement de l'usage de drogues notent que les individus progressent dans le traitement à différents rythmes et que les résultats positifs dépendent de la durée du traitement. En règle générale, la participation au traitement pendant moins de 90 jours est d'une efficacité limitée, et un traitement d'une durée nettement plus longue est associé à des résultats à long terme plus positifs. Pour les patients traités par la méthadone, 12 mois sont considérés comme le minimum, et certains patients continueront à bénéficier de ce traitement pendant de nombreuses années. La durée du traitement dépend de la réponse du patient et est mieux déterminée par une prise de décision collaborative entre le clinicien et le patient. Le traitement doit être immédiatement rétabli pour la plupart des patients qui prenaient auparavant de la méthadone et qui ont fait une rechute ou sont à risque de rechute.

➔ *Buprénorphine*

Il n'y a pas de limite de temps recommandée pour le traitement par la buprénorphine. Les cliniciens ne doivent pas encourager les patients à arrêter le traitement en fonction d'une durée de traitement prédéterminée. Bien que la recherche soit limitée, les données disponibles suggèrent généralement qu'une durée de traitement plus longue entraîne de meilleurs résultats. Les principes du traitement de la toxicomanie sont que les individus progressent dans le traitement à différents rythmes et que les résultats positifs dépendent de la durée du traitement. En règle générale, la participation au traitement pendant moins de 90 jours est d'une efficacité limitée, et un traitement d'une durée nettement plus longue est associé à des résultats à long terme plus positifs.

Les patients et les cliniciens ne doivent pas prendre la décision d'interrompre sans réflexion préalable le traitement par buprénorphine. La diminution et l'arrêt de la buprénorphine sont un processus lent et une surveillance étroite est recommandée. La diminution de la buprénorphine s'effectue généralement sur plusieurs mois. Les facteurs associés à l'arrêt réussi du traitement par la buprénorphine ne sont pas bien décrits ou étayés par les résultats. Les facteurs qui peuvent être pris en considération ou mis en évidence dans la présente décision sont notamment :

- l'emploi et la stabilité financière ;
- la stabilité du logement ;
- l'engagement dans des programmes d'entraide ou la participation à d'autres activités significatives ;
- l'abstinence soutenue d'opioïdes et d'autres drogues pendant le traitement ;
- des changements positifs dans l'environnement psychosocial ;
- la preuve de soutiens psychosociaux supplémentaires ;
- l'engagement de poursuivre les soins après l'arrêt du médicament.

Les patients qui rechutent après l'arrêt de la pharmacothérapie doivent reprendre un traitement par buprénorphine.

Recommandations canadiennes de Korownyk et al.*, 2019 (193)*

Nous déconseillons l'initiation d'un traitement agoniste opioïde avec l'intention d'interrompre à court terme. Le traitement par agonistes opioïdes est destiné à une gestion à long terme. La durée optimale est inconnue et pourrait être indéfinie (recommandation forte, preuves de qualité faible).

Recommandations australiennes du New South Wales Ministry of Health*, 2018 (211)*

Pour un patient, l'arrêt réussi du TAO implique le sevrage sûr et confortable des médicaments opioïdes sans rechute dans les troubles liés aux opioïdes ou à d'autres substances. Comme pour toute maladie chronique, l'arrêt prématuré du traitement peut être associé à une rechute et/ou à une détérioration d'autres aspects de la santé et du bien-être du patient.

Des informations sur l'arrêt du TAO doivent être fournies aux patients exprimant le désir de l'arrêter et à ceux qui se sont stabilisés et qui envisagent de l'arrêter. La recherche indique que la plupart des patients sous TAO sont intéressés de discuter de l'arrêt du traitement avec leurs cliniciens qui leur fournissent leur traitement aux opioïdes. Certains patients peuvent vouloir discuter de l'arrêt du traitement très tôt dans leur prise en charge, tandis que d'autres se concentrent davantage sur la stabilisation des problèmes immédiats et ces discussions peuvent être différées.

Tous les patients et les professionnels doivent aborder les problèmes concernant l'arrêt du traitement à intervalles réguliers (par exemple tous les 6 mois). Comme pour les autres troubles chroniques, un examen périodique du besoin de médicaments est approprié, la déstabilisation étant l'indicateur clé de la nécessité de reprendre ou de poursuivre la prise en charge.

Une compréhension des facteurs prédictifs d'un arrêt réussi du TAO peut fournir un cadre aux patients et aux cliniciens pour planifier ce processus.

Tableau 1. Conditions de réussite d'un processus d'arrêt d'un MSO

Facteur	Condition de réussite
Comment le sevrage du TAO est tenté	Diminution progressive de la dose sur plusieurs mois, plutôt que des réductions rapides (jours ou semaines) ou un arrêt soudain. Bonne compréhension du processus de sevrage par le patient et participation centrale du patient à la prise de décision. Participation aux approches psychosociales de la gestion du sevrage concernant les stratégies d'adaptation, les comportements à risque, les systèmes de soutien. Examen régulier des progrès et des perspectives.
Consommation d'alcool ou autres drogues	Aucune consommation instable ou problématique d'alcool ou d'autres drogues.
Comorbidité	État somatique et psychique stable, en particulier, pas de comorbidité qui peut être déstabilisée par le processus de sevrage, comme un trouble psychique (trouble dépressif, trouble anxieux) ou une maladie douloureuse chronique.
Conditions sociales	Conditions sociales stables, notamment activités et soutiens (ex. : logement stable, famille, amis, soignants et autres réseaux sociaux, activités professionnelles, récréatives).
Durée du traitement	La plupart des patients prennent au moins 1 à 2 ans de TAO continu pour atteindre ces conditions, mais certains peuvent atteindre la stabilité plus rapidement tandis que d'autres n'atteindront pas cet état optimal.

Une planification réussie du sevrage doit viser à aider le patient à stabiliser sa consommation de substances et à optimiser ses conditions sanitaires et sociales en tant que précurseur de la tentative de sevrage. Malheureusement, de nombreux patients voudront se sevrer plus rapidement. Les conséquences d'une tentative de sevrage infructueuse peuvent inclure une rechute à la consommation d'opioïdes ou d'autres substances, une détérioration de la santé physique et psychique et des conditions sociales du patient, et un anéantissement des gains réalisés au cours des mois ou des années sous traitement. Une bonne compréhension par le patient de la façon d'aborder le sevrage est essentielle à une prise de décision éclairée. Tous les professionnels (prescripteurs, pharmaciens, infirmières, assistants sociaux) ont un rôle important à jouer pour discuter des questions concernant l'arrêt du traitement avec les patients et pour soutenir les patients pendant le processus.

Certains patients continuent de faibles doses de médicament (< 30 mg/jour de méthadone ou 2 mg de buprénorphine) pendant de longues périodes et peuvent être résistants à de nouvelles réductions de dose ou à l'arrêt du traitement. La clé est la stabilité. Il convient de discuter des stratégies de sevrage avec le patient et de répondre à ses préoccupations ou à ses craintes. Cependant, les patients doivent être rassurés que s'ils sont stables et confortables, il n'y a aucune raison de pousser à l'arrêt du médicament et il y a de bonnes raisons de maintenir le médicament.

Les soins continus après l'arrêt du TAO restent importants, en raison du risque de rechute et d'un risque accru de surdose d'opioïdes après la réduction de la tolérance aux opioïdes. La surveillance doit permettre de continuer à gérer le sevrage des opioïdes, à évaluer toute nouvelle utilisation d'opioïdes et à gérer d'autres problèmes de santé pertinents. La naloxone à emporter peut être indiquée.

➔ *Procédures de sevrage*

L'approche thérapeutique la plus couramment utilisée pour mettre fin au TAO consiste à diminuer progressivement le médicament pendant plusieurs mois. Cela permet aux patients de s'adapter aux changements physiologiques, comportementaux et sociaux nécessaires qui surviennent au cours de ce processus. La sévérité du sevrage a tendance à augmenter à mesure que la dose approche de zéro, avec un inconfort de sevrage maximal généralement décrit dans les 1 à 4 semaines suivant l'arrêt du traitement. Les symptômes de faible sévérité (par exemple, un mauvais sommeil, des troubles de l'humeur, du *craving*) persistent souvent pendant plusieurs mois. Comme pour toute tentative de sevrage progressif d'un médicament, une surveillance attentive est nécessaire pour identifier une rechute ou une détérioration de l'état du patient, indiquant la nécessité de reconsidérer le plan de traitement.

➔ *Méthadone*

La plupart des patients tolèrent des réductions de dose de 5 à 10 % toutes les 1 à 4 semaines (c'est-à-dire 5 à 10 mg de réduction pour les doses > 50 mg ; 2,5 à 5 mg de réduction pour les doses < 50 mg). Le taux de réduction peut varier selon les indications et le délai de sevrage et la stabilité clinique du patient. Certains patients peuvent atteindre un niveau de dose (souvent entre 20 et 60 mg) où ils ne peuvent pas tenter de réduire davantage la dose de méthadone et d'autres réductions de dose ne sont pas indiquées, soit en raison d'une gêne de sevrage inconfortable, d'une utilisation accrue d'autres médicaments ou d'une détérioration de la santé et du bien-être en général. Ces patients peuvent bénéficier d'une restabilisation à une dose plus élevée de méthadone ou envisager un transfert à la buprénorphine, ce qui peut permettre un processus de sevrage plus facile pour le patient.

➔ *Buprénorphine*

De nombreux patients tolèrent des réductions de dose incrémentielles plus importantes avec la buprénorphine qu'avec la méthadone. Des réductions de dose allant jusqu'à 25 % toutes les 1 à 4 semaines sont généralement possibles (c'est-à-dire 4 à 8 mg de réduction pour les doses > 16 mg ; 2 à 4 mg de réduction pour les doses < 16 mg).

Il existe un défi pratique à la réduction des formulations de buprénorphine-naloxone. La plus petite formulation disponible est de 2 mg ; et de nombreux patients ont du mal à arrêter à partir de ce niveau. Prescrire en termes de « demi-comprimé » représente une utilisation hors AMM et contrevient à la règlementation australienne relative à la prescription et à la dispensation de médicaments qui obligent les prescripteurs à spécifier la dose de médicament à dispenser. Il présente également aux pharmaciens une série de problèmes administratifs.

De plus, les comprimés ne sont pas sécables et il n'y a donc aucune obligation pour le fabricant de répartir la buprénorphine uniformément. L'option est donc la conversion en comprimés de buprénorphine et la division de comprimés de 0,4 mg de buprénorphine pour réduire la dose en dessous de 2 mg.

NB : il existe une forme à 1 mg en spécialité générique en France pour réduire en dessous de 2 mg.

➔ *Suivi psychosocial*

Les principes d'un soutien psychosocial efficace pour les patients qui se sèvrent du TAO sont :

- information des patients et participation à la prise de décisions concernant le traitement ;
- soins de soutien, y compris conseils de sevrage (maintien de la motivation, stratégies d'adaptation, comportements à risque), groupes d'entraide, soutiens communautaires et conditions de vie stables ;
- suivi régulier et fréquence accrue des examens sont indiqués pour les patients qui se sèvrent.

Recommandations irlandaises du Health Service Executive*, 2016 (196)*

Selon le NICE en 2007 (212), la désintoxication devrait être une option de traitement facilement disponible pour les personnes dépendantes aux opioïdes et ayant exprimé un choix éclairé de devenir abstinents.

Les demandes de désintoxication doivent avoir un délai de réponse défini. Les patients qui ne réussissent pas à se désintoxiquer devraient se voir offrir un accès approprié au TSO ou à un autre traitement.

Afin d'obtenir un consentement éclairé, le personnel doit fournir aux utilisateurs des informations détaillées sur le sevrage et les risques associés, notamment :

- les aspects physiques et psychologiques du sevrage aux opioïdes, y compris la durée et l'intensité des symptômes, et la manière dont ils peuvent être gérés ;
- l'utilisation d'approches non pharmacologiques pour gérer les symptômes de sevrage des opioïdes ;
- la perte de tolérance aux opioïdes après le sevrage, et le risque accru de surdosage et de décès consécutif à la consommation de drogues illicites qui peuvent être potentialisés par la consommation d'alcool ou de benzodiazépines ;

- l'importance d'un soutien continu, ainsi que de prises en charge psychosociales et pharmacologiques appropriées, pour maintenir l'abstinence, traiter les problèmes de santé psychique comorbides et réduire le risque d'effets indésirables (y compris la mort).

➔ *Méthadone*

Si le patient était stabilisé sous méthadone, la dose peut être réduite à un rythme confortable et acceptable pour cette personne. Cela devrait être basé sur l'évaluation du patient ; par exemple, cela pourrait être d'environ 5 mg toutes les une ou deux semaines. Les patients préfèrent souvent une réduction plus rapide au début, bien qu'aucune preuve n'indique la supériorité d'une réduction de dose linéaire ou exponentielle.

➔ *Buprénorphine*

Les doses de buprénorphine peuvent être réduites initialement de 2 mg toutes les deux semaines environ, les réductions finales étant d'environ 400 microgrammes.

Les patients déclarent pouvoir réduire les doses de buprénorphine plus rapidement que la méthadone.

➔ *Prévention de la rechute*

L'addiction est une maladie chronique récurrente et, par conséquent, la rechute est courante pendant le traitement.

Pour certains patients, la période de rechute est courte et ils retrouvent rapidement leur stabilité.

Cela nécessite toujours une réévaluation minutieuse et une planification des soins. Pour certains patients, cela peut nécessiter une réintroduction et une stabilisation.

Dans le cadre du plan de soins de la personne, il est important de mettre en place un programme de prévention des rechutes pour accompagner le patient.

Cela peut inclure :

- identifier les situations à haut risque et les déclencheurs de *craving* ;
- développer des stratégies pour limiter l'exposition aux situations à haut risque ;
- développer des compétences pour gérer les *cravings* et autres émotions douloureuses sans consommer de drogues ou d'alcool ;
- apprendre à faire face et à gérer les défaillances ;
- apprendre à reconnaître, à remettre en question et à gérer les pensées inutiles ou dysfonctionnelles au sujet de la consommation de drogues/d'alcool ;
- élaborer un plan d'urgence pour faire face aux situations à haut risque lorsque d'autres compétences ne fonctionnent pas ;
- apprendre à reconnaître les façons dont une personne « s'installe » pour consommer de la drogue ou de l'alcool ;
- générer des activités sobres et des relations agréables ;
- améliorer la qualité de vie et atteindre un équilibre de vie.

Recommandations australiennes du Department of Health*, 2014 (190)*

Le sevrage réussi du traitement de substitution aux opioïdes pour un patient implique un sevrage confortable de ses médicaments opioïdes sans rechute dans la dépendance aux opioïdes ou à d'autres substances. Comme pour toute maladie chronique, l'arrêt prématuré du traitement peut être associé à une rechute et/ou à une détérioration d'autres aspects de la santé et du bien-être du patient.

Des informations sur l'arrêt du traitement de substitution doivent être fournies aux patients exprimant le désir de cesser et à ceux qui se sont stabilisés et qui envisagent de cesser. Tous les patients et les professionnels doivent aborder les problèmes concernant l'arrêt du traitement à intervalles réguliers (par exemple tous les 6 mois). Comme pour les autres maladies chroniques, un examen périodique de la nécessité de prendre des médicaments est approprié, la déstabilisation étant l'indicateur clé de la nécessité de reprendre ou de poursuivre le traitement.

La meilleure approche consiste à planifier l'arrêt une fois que la consommation de drogues non autorisées a cessé et que d'autres aspects de leur santé et de leur mode de vie se sont stabilisés, avec des preuves de la présence d'un capital de récupération important, défini comme la somme totale de toutes les ressources personnelles, sociales et communautaires dont la personne peut s'inspirer pour commencer et maintenir sa guérison des troubles d'usage de drogue et d'alcool. Malheureusement, de nombreux patients voudront se sevrer plus rapidement. Même avec une stratégie de cessation soigneusement planifiée, il est important d'être attentif aux signes de déstabilisation.

Une compréhension des prédicteurs d'un arrêt réussi du traitement de substitution aux opioïdes peut fournir un cadre aux patients et aux cliniciens pour planifier ce processus.

Ces prédicteurs sont :

- comment le sevrage est tenté :
  - réductions graduelles plutôt que rapides de la dose (sur plusieurs mois plutôt que sur plusieurs jours ou semaines) ou arrêt brutal,
  - bonne compréhension du processus par le patient et implication dans la prise de décision,
  - participation à des prises en charge psychosociales concernant les stratégies d'adaptation, les comportements à risque, les systèmes de soutien,
  - examen régulier des progrès et des plans ;
- aucune consommation instable ou problématique d'alcool ou d'autres drogues ;
- état somatique et psychique stable :
  - attention à la santé psychique (troubles dépressifs, troubles anxieux) ou à la douleur chronique, troubles qui peuvent être déstabilisés par le sevrage ;
- conditions sociales stables :
  - en particulier des activités et des soutiens pour un mode de vie sans drogue ;
- durée du traitement.

La plupart des patients prennent un à deux ans de traitement de substitution pour se stabiliser, mais certaines personnes peuvent atteindre la stabilité plus rapidement tandis que d'autres n'atteindront pas cet état optimal. La désintoxication du traitement de substitution est différente de la désintoxication pour l'entrée dans un traitement de prévention des rechutes.

L'approche de traitement la plus couramment utilisée pour arrêter le TSO consiste à entreprendre une réduction progressive du traitement en ambulatoire sur plusieurs mois, ce qui laisse du temps

pour les patients de s'adapter aux changements physiologiques, comportementaux et sociaux nécessaires qui surviennent au cours de ce processus. La sévérité du sevrage a tendance à augmenter à mesure que la dose approche de zéro, avec un inconfort de sevrage maximal généralement décrit dans les 1 à 4 semaines après l'arrêt du traitement et des symptômes de sévérité faible (mauvais sommeil, troubles de l'humeur, envies) persistent souvent pendant plusieurs mois.

La plupart des patients tolèrent une réduction de 5 à 10 % de la dose actuelle de méthadone toutes les 1 à 4 semaines, le taux de réduction variant en fonction des indications et du délai de sevrage.

Les patients qui abandonnent le traitement par la buprénorphine tolèrent généralement des réductions incrémentielles plus importantes que dans le cas de la méthadone. Avec la buprénorphine, des réductions de dose allant jusqu'à 25 % toutes les 1 à 4 semaines peuvent être tolérées à condition que la stabilité du patient soit maintenue.

Quelle que soit la stratégie utilisée, il est important de surveiller le confort et la stabilité du patient.

6.3.7. Cas particulier de la femme enceinte

L'état des lieux de la littérature a permis de retenir sur ce point :

- 2 RBP nord-américaines (188, 213) ;
- 1 RBP australienne (211) ;
- 1 RBP irlandaise (196) ;
- 1 RBP britannique (214) ;
- 1 RBP canadienne (215).

Les caractéristiques méthodologiques des RBP internationales sont décrites en annexe 13.

*Recommandations de l'*American Society of Addiction Medicine*, 2020 (188)*

1. La première priorité dans l'évaluation des femmes enceintes pour les troubles liés à l'utilisation d'opioïdes devrait être d'identifier les conditions médicales émergentes ou urgentes qui nécessitent un référent immédiat pour une évaluation clinique.
2. Un traitement par méthadone ou buprénorphine est recommandé et doit être initié le plus tôt possible pendant la grossesse.
3. Les femmes enceintes qui sont physiquement dépendantes aux opioïdes devraient recevoir un traitement utilisant la méthadone ou la buprénorphine plutôt que la gestion du sevrage ou une prise en charge psychosociale seule.
4. Un examen médical et une évaluation psychosociale sont recommandés lors de l'évaluation des femmes enceintes pour un trouble lié à l'usage d'opioïdes. Cependant, l'achèvement de toutes les évaluations ne doit pas retarder ni empêcher l'instauration d'une pharmacothérapie pour les troubles liés à l'usage d'opioïdes. Si elles ne sont pas terminées avant le début du traitement, les évaluations doivent être effectuées dès que possible par la suite.
5. Les obstétriciens et les gynécologues doivent être attentifs aux signes et symptômes de troubles liés à l'utilisation d'opioïdes. Les femmes enceintes souffrant de troubles liés à la consommation d'opioïdes sont plus susceptibles de demander des soins prénatals tard dans la grossesse, de manquer des rendez-vous, de prendre un faible poids ou de présenter des signes de sevrage ou d'intoxication.
6. Les besoins psychosociaux des femmes enceintes traitées pour un trouble lié à l'usage d'opioïdes devraient être évalués et les patientes devraient être proposées ou référées à une prise en charge psychosociale en fonction de leurs besoins individuels. La décision d'une

femme de refuser la prise en charge psychosociale ou l'absence de prise en charge psychosociale disponible ne doit pas empêcher ou retarder le traitement pharmacologique, avec une gestion médicamenteuse appropriée, pendant la grossesse. Les entretiens motivationnels ou l'amélioration peuvent être utilisés pour encourager les patients à s'engager dans des services de prise en charge psychosociale appropriés pour répondre à leurs besoins individuels.

7. Le conseil et le dépistage du VIH devraient être fournis. Des tests pour l'hépatite B et C et la fonction hépatique sont également suggérés. La vaccination pour l'hépatite A et B est recommandée pour ceux dont la sérologie de l'hépatite est négative.
8. Des tests de dépistage de drogues et d'alcool devraient être utilisés pour surveiller les patientes pour l'observance des médicaments et pour l'utilisation de substances illicites et contrôlées. Cela devrait être fait avec le consentement éclairé de la mère, sachant que la consommation de substances peut avoir des conséquences juridiques et sociales néfastes. Les lois des États diffèrent sur la déclaration de la consommation de substances pendant la grossesse. Les lois qui pénalisent les femmes pour l'usage de substances et pour obtenir un traitement servent à empêcher les femmes d'obtenir des soins prénatals et à aggraver les résultats.
9. Les soins aux femmes enceintes souffrant de troubles liés à l'usage d'opioïdes doivent être cogérés par un clinicien expérimenté en soins obstétricaux et un clinicien expérimenté dans le traitement des troubles liés à l'usage d'opioïdes.
10. Une hospitalisation lors de l'initiation de la méthadone ou de la buprénorphine peut être souhaitable en raison du potentiel d'évènements indésirables, en particulier au troisième trimestre.
11. La méthadone doit être initiée à une dose comprise entre 10 et 30 mg. Des doses supplémentaires de 5 à 10 mg sont recommandées toutes les 3 à 6 heures, au besoin, pour traiter les symptômes de sevrage, jusqu'à une dose maximale du premier jour de 30 à 40 mg.
12. Après le début du traitement, les cliniciens ne doivent pas augmenter la dose de méthadone de plus de 10 mg environ tous les 5 jours. L'objectif est de maintenir la dose la plus faible qui contrôle les symptômes de sevrage et minimise le désir d'utiliser des opioïdes supplémentaires.
13. Les cliniciens doivent savoir que la pharmacocinétique de la méthadone est affectée par la grossesse. Avec l'avancée de l'âge gestationnel, les taux plasmatiques de méthadone diminuent progressivement et la clairance augmente. Des doses accrues et/ou fractionnées peuvent être nécessaires à mesure que la grossesse progresse. Une administration deux fois par jour est plus efficace et a moins d'effets indésirables qu'une dose unique, mais peut ne pas être pratique car la méthadone est généralement administrée dans un centre d'addictologie. Après l'accouchement, les doses peuvent devoir être ajustées (généralement réduites) en fonction des changements de poids et du métabolisme.
14. Si une femme est enceinte pendant qu'elle reçoit de la naltrexone, il peut être approprié d'arrêter le médicament si la patiente et le clinicien conviennent que le risque de rechute est faible. La décision de rester sous naltrexone pendant la grossesse doit être soigneusement examinée par la patiente et son clinicien et doit inclure une discussion sur l'insuffisance de la recherche sur les risques (le cas échéant) de l'utilisation continue de la naltrexone. Si la patiente choisit d'arrêter le traitement par naltrexone et présente un risque de rechute, un traitement par méthadone ou buprénorphine doit être envisagé.

15. L'utilisation de la naloxone comme test d'épreuve pour tester la dépendance aux opioïdes et le risque de sevrage précipité n'est pas recommandée chez les femmes enceintes souffrant de troubles liés à l'usage d'opioïdes.
16. Sauf contre-indication contraire, les mères recevant de la méthadone ou de la buprénorphine pour le traitement des troubles liés à l'usage d'opioïdes doivent être encouragées à allaiter.

Recommandations australiennes du New South Wales Ministry of Health*, 2018 (211)*

Les femmes dépendantes aux opioïdes et enceintes devraient être orientées vers une substitution en raison du risque de complications prénatales associées au sevrage et des taux élevés de rechute à la consommation d'héroïne avec d'autres approches de traitement.

Le maintien ou l'initiation d'une substitution est l'approche privilégiée pour la dépendance aux opioïdes pendant la grossesse. Un traitement d'entretien avec un substitut opioïde peut prévenir les effets indésirables sur le fœtus des sevrages répétés et des périodes d'intoxication.

Dans l'ensemble, la méthadone et la buprénorphine sont tout aussi efficaces pendant la grossesse. Le choix doit être fait en concertation avec la patiente.

La méthadone est sûre et efficace en termes de résultats obstétricaux et périnatals par rapport aux grossesses chez les femmes dépendantes aux opioïdes ne recevant pas de substitution.

Si la buprénorphine est utilisée pendant la grossesse, la préparation Subutex® est préférable. Bien que l'absorption de la naloxone soit minime lorsque la préparation combinée (Suboxone®) est administrée par voie sublinguale, l'effet d'une exposition à long terme à la naloxone sur le fœtus est inconnu. Si la buprénorphine doit être commencée pendant la grossesse et que le risque de sevrage précipité est une préoccupation, envisager la méthadone comme alternative ou consulter un spécialiste. Il est recommandé de ne pas tenter de transfert de la méthadone à la buprénorphine pendant la grossesse en raison du risque de sevrage précipité.

Le sevrage est risqué au premier trimestre en raison du risque de fausse couche et au troisième trimestre en raison du risque de détresse fœtale et de travail prématuré. Tout avantage potentiel du sevrage ou de la réduction de la dose de médicament doit être mis en balance avec le risque de rechute à une utilisation incontrôlée de médicaments.

Une tentative structurée d'arrêt à un certain stade après la grossesse est préférable. La réduction de la dose après l'accouchement est actuellement une pratique courante, mais l'étendue et le calendrier des réductions de dose n'ont pas été étudiés dans les études de recherche. La dose d'entretien doit être revue dans les premiers jours suivant la naissance et régulièrement comme indiqué par la suite. L'examen de la dose doit viser à soutenir et à améliorer la stabilité de la femme, en tenant compte des signes de sevrage ou d'intoxication et du risque de revenir à la consommation de drogues illicites.

Les résultats pour la mère et le bébé sont compliqués par la polytoxicomanie.

La substitution peut être associée au syndrome d'abstinence néonatale (SAN), qui survient chez les nouveau-nés souffrant de sevrage en raison de la dépendance de la mère aux médicaments pendant la grossesse.

Le SAN chez les nourrissons de mères dépendantes aux opioïdes se caractérise par des signes et des symptômes d'hyper irritabilité du SNC, un dysfonctionnement gastro-intestinal et une détresse respiratoire, et des symptômes qui incluent une mauvaise alimentation, des anomalies sommeil-éveil, des vomissements, une déshydratation, une mauvaise prise de poids et parfois des

convulsions. Ce syndrome commence généralement dans les 72 heures après la naissance, mais peut apparaître jusqu'à 2 semaines après la naissance.

Le *NSW Ministry of Health* reconnaît que les personnes dépendantes aux opioïdes ont généralement des problèmes de santé somatique, psychique et sociaux simultanés qui peuvent être exacerbés en période de stress accru comme la grossesse. La grossesse augmente de manière importante la nécessité d'évaluer le risque de violence domestique ainsi que la qualité des compétences parentales. Les femmes qui consomment des drogues peuvent ne pas consulter les services de soins avant la fin de la grossesse et sont donc plus vulnérables aux complications médicales et obstétricales. De nombreuses femmes sont plus motivées pendant la grossesse à effectuer des changements importants dans leur santé et leur mode de vie. C'est le moment idéal pour engager ou engager plus pleinement une femme dans les soins de sa consommation de drogues et d'autres problèmes. Une gamme de services est nécessaire pour travailler en collaboration afin d'assurer des résultats optimaux pour la mère et le nouveau-né. L'objectif est de minimiser la probabilité de complications et de fournir des soins prénatals et postnatals complets dans un environnement sans jugement ni menace. Les SAN peuvent être facilement traités avec une gestion du sevrage et des soins de soutien. Si nécessaire ou indiqué, des médicaments tels que la teinture d'opium ou de morphine peuvent être titrés en fonction de la gravité des symptômes de sevrage.

Les mères stables sous substitution (méthadone ou buprénorphine) doivent être soutenues si elles choisissent d'allaiter. Les femmes qui sont stables sous substitution, mais qui utilisent occasionnellement de l'héroïne de façon ponctuelle, doivent être informées que ne pas utiliser de substances illicites est l'option la plus sûre pendant l'allaitement. Si elles choisissent d'utiliser des substances illicites, il faut leur conseiller de tirer et de jeter le lait maternel pendant 24 heures par la suite, puis de recommencer à allaiter. Elles devraient également être encouragées à avoir un « plan de sécurité » en place pour le nourrisson dans de telles circonstances.

Les mères qui sont instables, qui continuent à consommer régulièrement des opioïdes comme l'héroïne ou d'autres drogues, devraient être encouragées à ne pas allaiter, et une attention devrait leur être accordée pour les aider à stabiliser leur mode de vie.

Recommandations irlandaises du Health Service Executive*, 2016 (196)*

Les femmes enceintes ou susceptibles de l'être sont hautement prioritaires pour les interventions visant à réduire la consommation de drogues. Les femmes peuvent être mieux préparées à changer de comportement de consommation de drogues si elles sont enceintes. La prescription de substituts peut survenir à tout moment de la grossesse et comporte un risque plus faible que la poursuite de la consommation de drogues illicites. Elle permet l'engagement et l'identification des besoins sanitaires et sociaux, et offre également la possibilité d'interventions et de conseils pour améliorer les résultats.

Toutes les femmes ayant une consommation problématique de substances devraient être informées des avantages des soins prénatals et conseillées de se présenter au début de la grossesse. La recherche suggère que les femmes qui abusent de substances ont de meilleurs résultats, tout comme leurs nourrissons, si elles prennent des soins prénatals tôt et utilisent les services de manière constante tout au long de la grossesse. Cependant, les femmes enceintes, avec des problèmes de toxicomanie, peuvent être soumises à la désapprobation sociale et à des attitudes de jugement. La pratique professionnelle discriminatoire dissuade les femmes de demander de l'aide.

Un test de grossesse devrait être proposé aux femmes consommant des drogues en âge de procréer, car l'aménorrhée est courante chez les utilisatrices d'opiacés et les symptômes de sevrage

des opiacés peuvent imiter une grossesse précoce. Si un test de grossesse est positif, une référence à une maternité sachant prendre en charge ces futures mères peut être appropriée.

Les femmes qui consomment des drogues sont souvent exposées à la violence familiale et à un risque élevé de troubles psychiques prénatals et postnatals.

Les femmes enceintes dépendantes aux opiacés ne devraient pas être tenues de réduire ou de supprimer le TSO pendant la grossesse. Une telle désintoxication peut être inappropriée, car elle peut entraîner des risques inutiles avec la grossesse.

L'objectif principal est d'atteindre et de maintenir la stabilité pendant la durée de la grossesse et après.

En particulier, la désintoxication et la réduction de la dose au troisième trimestre ne devraient pas être encouragées, car il existe des preuves que même un léger sevrage maternel peut être associé à une détresse fœtale et à une mort *in utero*.

Pour ceux qui continuent de demander des réductions de dose et une désintoxication, cela devrait commencer au deuxième trimestre, avec de petites réductions fréquentes, par exemple 2-3 mg de méthadone tous les 3 à 5 jours, tant qu'il n'y a pas de consommation de drogues illicites et aucun signe de symptômes de sevrage maternel.

Le métabolisme de la méthadone est augmenté au cours du troisième trimestre de la grossesse, il peut donc parfois être nécessaire d'augmenter la dose de méthadone.

Si l'utilisation d'opiacés illicites continue, tous les efforts doivent être faits pour stabiliser le patient sur un opiacé prescrit, ce qui peut impliquer une augmentation de la dose.

Les preuves ont montré que les effets de différents médicaments peuvent être globalement similaires, non spécifiques et multifactoriels, par exemple : retard de croissance intra-utérin, accouchement avant terme, augmentation des taux d'insuffisance pondérale à la naissance et augmentation du taux de mortalité périnatale.

Recommandations de la British Association for Psychopharmacology*, 2017 (214)*

La dépendance aux opioïdes est associée à une augmentation des complications maternelles et néonatales. La dépendance aux opioïdes non traitée est associée à un risque accru de retard de croissance fœtale, de décollement placentaire, de mort fœtale et d'accouchement prématuré.

Compte tenu des preuves du bénéfice de leur utilisation pendant la grossesse, un traitement par méthadone ou buprénorphine devrait être proposé aux personnes dépendantes aux opioïdes dans le cadre d'un programme de traitement intégré et complet comprenant des services de toxicomanie, des soins primaires et du personnel obstétrical.

Le choix de la méthadone ou de la buprénorphine doit être basé sur les besoins individuels et la préférence de la femme avec un consentement éclairé après une évaluation complète.

Le but du traitement doit être d'éliminer la consommation de drogues illicites chez les personnes qui commencent un traitement ou d'empêcher la rechute à l'usage de drogues illicites chez les personnes déjà sous traitement de substitution.

Les femmes enceintes recevant déjà de la buprénorphine ne devraient pas être invitées au relais vers la méthadone à moins qu'elles ne répondent pas bien au traitement par la buprénorphine.

L'association buprénorphine-naloxone ne doit pas être utilisée.

Les femmes enceintes qui reçoivent déjà un traitement de substitution à la méthadone doivent être informées de ne pas changer pour la buprénorphine en raison du risque de sevrage aux opioïdes.

La dose de méthadone à utiliser pendant la grossesse est un sujet de débat : suffisamment pour limiter la consommation de drogues illicites, ou utiliser la dose la plus faible pour éviter un syndrome de sevrage néonatal.

Il y a peu de preuves de désintoxication/sevrage.

Une réduction lente avec surveillance peut être entreprise au cours du deuxième et du troisième trimestre, à condition que la stabilité soit maintenue dans tous les aspects des soins.

Les femmes enceintes dépendantes aux opioïdes devraient être encouragées à accéder à un traitement d'entretien aux opioïdes plutôt qu'à tenter de se désintoxiquer, étant donné que les taux de rechute sont élevés et que les risques pour la mère et le fœtus sont plus importants en cas d'échec de la désintoxication et de rechute à l'usage de drogues illicites qu'en cas de traitement d'entretien aux opioïdes.

La prise en charge de la douleur pendant le travail doit être discutée avec la femme et l'équipe obstétricale.

Recommandations de la Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada*, 2017 (215)*

Toutes les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer doivent être périodiquement interrogées sur la consommation d'alcool, de tabac, de médicaments et de drogues illicites.

Lorsque le dépistage de la consommation de substances est cliniquement indiqué, le dépistage des médicaments dans l'urine est la méthode préférée. Le consentement éclairé doit être obtenu de la femme avant que le test de toxicologie des médicaments maternels ne soit ordonné.

Les politiques et les exigences légales concernant le dépistage des drogues chez les nouveau-nés peuvent varier selon la juridiction et les soignants doivent connaître les règlementations de leur région.

Les professionnels de santé devraient utiliser une approche flexible et de réduction des risques pour les soins des femmes enceintes qui consomment de l'alcool, du tabac ou des drogues. Les femmes enceintes à risque de consommation problématique de substances devraient se voir proposer de brèves interventions et être aiguillées vers des ressources communautaires pour d'autres prises en charge psychosociales.

Les femmes devraient être consultées sur les risques de consommation de substances pendant la périconception, avant et après l'accouchement.

Les professionnels de santé devraient proposer des interventions de renoncement au tabac à toutes les fumeuses enceintes. Les prises en charge psychosociales doivent être considérées comme de première intention. Un traitement de substitution nicotinique et/ou une pharmacothérapie peuvent être envisagés si le conseil échoue.

La norme de soins pour la prise en charge des troubles liés à l'usage d'opioïdes pendant la grossesse est le traitement par agoniste des opioïdes à la méthadone ou à la buprénorphine. D'autres préparations d'opioïdes à libération prolongée sont également une option si la méthadone ou la buprénorphine n'est pas disponible.

Le sevrage/désintoxication aux opioïdes doit être réservé à certaines femmes en raison du risque élevé de rechute aux opioïdes.

Les femmes dépendantes aux opioïdes doivent être informées que les nouveau-nés exposés à l'héroïne, aux opioïdes sur ordonnance, à la méthadone ou à la buprénorphine pendant la grossesse sont étroitement surveillés pour détecter les symptômes et les signes de sevrage néonatal (syndrome d'abstinence néonatale). Les hôpitaux fournissant des soins obstétricaux devraient élaborer un protocole pour l'évaluation et la prise en charge des nouveau-nés exposés aux opioïdes pendant la grossesse.

Les femmes qui sont enceintes pendant qu'elles prennent de la méthadone doivent continuer le traitement d'entretien à la méthadone et ne doivent pas passer à la buprénorphine en raison du risque de sevrage aux opioïdes.

Les femmes qui sont enceintes pendant un traitement par buprénorphine/naloxone doivent passer à la buprénorphine non associée. Le produit combiné doit être poursuivi jusqu'à ce que la buprénorphine non associée soit disponible. Les femmes prenant de la buprénorphine ne doivent passer à la méthadone que si la buprénorphine non associée n'est pas accessible et/ou si la femme a l'impression qu'elle ne répond pas au traitement actuel.

Les professionnels de santé devraient conseiller aux femmes enceintes de s'abstenir ou de réduire la consommation de cannabis pendant la grossesse afin d'éviter des résultats cognitifs et comportementaux négatifs à long terme pour les enfants exposés.

La planification prénatale de l'analgésie intrapartum et post-partum peut être proposée à toutes les femmes en consultation avec les professionnels de santé appropriés.

Les femmes enceintes sous traitement par agonistes opioïdes doivent être encouragées à allaiter quelle que soit la dose maternelle, en l'absence de contre-indication absolue. Les femmes consommant des substances actives doivent être encouragées à cesser de consommer de l'alcool ou d'autres drogues pendant l'allaitement, et les risques et avantages de l'allaitement par rapport à l'exposition aux substances dans le lait maternel doivent être discutés.

*Recommandations de l'*American College of Obstetricians and Gynecologists*, 2017 (213)*

Un dépistage universel précoce, une intervention brève (comme engager le patient dans une brève conversation, fournir des commentaires et des conseils) et l'orientation vers un traitement des femmes enceintes souffrant de consommation d'opioïdes et de troubles liés à l'usage d'opioïdes améliorent les résultats pour la mère et le nourrisson.

Le dépistage de la toxicomanie doit faire partie des soins obstétricaux complets et doit être effectué lors de la première visite prénatale en partenariat avec la femme enceinte. Un dépistage basé uniquement sur des facteurs tels qu'une mauvaise observance des soins prénatals ou une issue défavorable de la grossesse antérieure peut conduire à des cas manqués et peut aggraver les stéréotypes et la stigmatisation. Par conséquent, il est essentiel que le dépistage soit universel.

Le dépistage de routine doit s'appuyer sur des outils de dépistage validés, tels que des questionnaires, y compris 4Ps, NIDA *Quick Screen* et CRAFFT (pour les femmes de 26 ans ou moins).

Pour la douleur chronique, les objectifs de la pratique incluent des stratégies pour éviter ou minimiser l'utilisation d'opioïdes pour la gestion de la douleur, en mettant en évidence des thérapies alternatives de la douleur telles que les traitements non pharmacologiques (par exemple, exercice, physiothérapie, approches comportementales) et les traitements pharmacologiques non opioïdes.

Pour les femmes enceintes souffrant d'un trouble lié à l'utilisation d'opioïdes, la pharmacothérapie par agonistes opioïdes est le traitement recommandé et est préférable au sevrage sous surveillance

médicale, car le sevrage est associé à des taux de rechute élevés, qui conduisent à de pires résultats. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour évaluer l'innocuité (en particulier en ce qui concerne la rechute maternelle), l'efficacité et les résultats à long terme du sevrage sous supervision médicale.

Les nourrissons nés de femmes qui ont utilisé des opioïdes pendant la grossesse doivent être surveillés par un professionnel de la pédiatrie pour le syndrome d'abstinence néonatale, un syndrome de sevrage médicamenteux que les nouveau-nés exposés aux opioïdes peuvent ressentir peu après la naissance.

Étant donné les besoins uniques des femmes enceintes souffrant d'un trouble lié à l'usage d'opioïdes, les professionnels de santé devront envisager de modifier certains éléments des soins prénatals (comme le dépistage élargi des infections sexuellement transmissibles, des examens échographiques supplémentaires pour évaluer le poids du fœtus si l'on s'inquiète des anomalies de la croissance fœtale et des consultations avec divers types de professionnels de santé) afin de répondre aux besoins cliniques de la situation particulière de la patiente.

Avant de prescrire des opioïdes à leurs patients, les obstétriciens-gynécologues et les autres professionnels de santé devraient s'assurer que les opioïdes sont convenablement indiqués ; discuter des risques et des avantages de l'utilisation d'opioïdes et revoir les objectifs du traitement ; dresser un historique complet de la consommation de substances et examiner le programme de surveillance des médicaments sur ordonnance (en France, consulter le dossier médical partagé via la carte vitale) pour déterminer si les patientes ont déjà reçu des ordonnances d'opioïdes.

L'allaitement doit être encouragé chez les femmes stables sous substitution opioïdes, qui ne consomment pas de drogues illicites et qui n'ont pas d'autres contre-indications, comme l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Les femmes doivent être informées de la nécessité de suspendre l'allaitement en cas de rechute.

L'accès à des services de prise en charge psychosociale post-partum adéquats ainsi qu'un traitement des troubles liés à l'usage de substances et des programmes de prévention des rechutes devraient être rendus disponibles.

Les conseils en matière de contraception et d'accès aux services de contraception (planning familial en France) devraient faire partie intégrante du traitement des troubles liés à l'usage de substances chez les femmes en âge de procréer afin de minimiser le risque de grossesse non planifiée.

6.4. Perspectives de traitements de substitution aux opioïdes

6.4.1. Nouvelles formes galéniques de buprénorphine à libération prolongée

L'état des lieux de la littérature a permis de retenir sur cette question :

- 1 RBP nord-américaine (188) ;
- 1 RBP anglaise (216) ;
- 1 RBP australienne (217).

Les caractéristiques méthodologiques des RBP internationales sont décrites en annexe 14.

Deux nouvelles formulations galéniques de buprénorphine à libération prolongée (dite « buprénorphine d'action prolongée » – BAP) ont respectivement obtenu une AMM en 2018 (Buvidal®, inscrit

aux collectivités (218) et commercialisé depuis juillet 2021) et 2019 (Sixmo®, inscrit aux collectivités (219) et en attente de commercialisation) pour le traitement de la dépendance aux opioïdes, dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique et ont pour objectif d'améliorer le confort et la sécurité des patients (220).

Les BAP existent sous formes d'un implant et d'un dépôt matriciel sous-cutanés :

- Buvidal® est une solution injectable à libération prolongée (formant un dépôt) à administrer par voie sous-cutanée exclusivement par un professionnel de santé, avec une durée d'action hebdomadaire ou mensuelle. Il peut être utilisé en initiation (après avoir vérifié la bonne tolérance à la buprénorphine avec une dose test de 4 mg en sublingual) ou en relais des formulations sublinguales. Ce médicament est réservé aux adultes et aux adolescents âgés de 16 ans ou plus, et sa prescription et son administration ne peuvent être qu'hospitalières ou en CSAPA ;
- Sixmo® est un implant semestriel (sous forme de 4 implants) qui doit être placé dans le tissu sous-cutané et retiré chirurgicalement par un médecin formé à cette procédure. Il est approuvé pour les sujets adultes cliniquement stabilisés, précédemment traités avec maximum 8 mg de buprénorphine. Il n'y a, à ce jour, pas de données sur une utilisation au-delà de 12 mois.

À ce jour, seuls Buvidal® et Sixmo® ont une AMM européenne. Une spécialité commercialisée en Amérique du Nord et Australie sous le nom de Sublocade® (forme dépôt mensuel uniquement) existe également, mais elle contient un excipient reprotoxique.

*Recommandations de l'*American Society of Addiction Medicine*, 2020 (188)*

Les cliniciens doivent utiliser les nouveaux produits injectables comme indiqué et être attentifs aux nouvelles preuves dès qu'elles deviennent disponibles.

Revue systématique anglaise du National Institute for Health and Care Excellence*, 2019 (216)*

L'injection de buprénorphine à libération prolongée peut offrir des avantages à certaines personnes car elle supprime le besoin de se rendre régulièrement (généralement tous les jours) aux soins primaires. Administrée en injection hebdomadaire ou mensuelle par un professionnel de la santé, la BAP ne nécessite pas d'utilisation quotidienne sous surveillance. Cela peut présenter des avantages pour certaines personnes qui ont des difficultés à adhérer aux médicaments de substitution quotidienne aux opioïdes supervisés, comme pour les personnes qui travaillent ou qui suivent des études. De plus, certaines personnes peuvent ne pas aimer prendre des médicaments quotidiennement et préférer un traitement hebdomadaire ou mensuel.

Certaines personnes peuvent ne pas vouloir utiliser une forme injectable de thérapie de substitution aux opioïdes et peuvent préférer une thérapie par voie orale. Des réactions au site d'injection peuvent survenir après l'injection.

NB : au Royaume-Uni, le maximum est de 7 jours de doses à la maison et la période de prise supervisée quotidienne est beaucoup plus longue qu'en France.

Le prix d'achat du Buvidal® est égal à celui de la buprénorphine 24 mg/jour et 10 fois plus cher que la méthadone (60/120 mg/jour).

L'injection coûte 8 £, mais le coût de la prise supervisée n'est pas précisé.

Pour la plupart des personnes à qui l'on a récemment prescrit de la méthadone par voie orale ou de la buprénorphine sublinguale pour la dépendance aux opioïdes, les doses quotidiennes doivent être prises sous la supervision directe d'un professionnel pendant une période de temps pour permettre le suivi des progrès et une évaluation continue des risques. Dans des environnements sécurisés, tous les médicaments contrôlés (y compris la buprénorphine) doivent être fournis sous surveillance, sauf dans des cas exceptionnels et sur une base individuelle (normes professionnelles de la *Royal Pharmaceutical Society* pour l'optimisation des médicaments pour les personnes dans des environnements sécurisés).

Pour protéger la sécurité des patients et de la communauté, les recommandations britanniques sur la gestion clinique de l'abus et de la dépendance aux médicaments (2017) préconisent que les doses à emporter ne soient normalement pas prescrites lorsque :

- la personne n'a pas atteint une dose stable ;
- la personne présente un schéma continu et instable d'abus de drogues, y compris un niveau excessif significatif de consommation d'alcool, la consommation de drogues illicites et/ou l'abus de benzodiazépines ou d'autres tranquillisants ;
- la personne a un trouble psychique non stabilisé ou des conduites auto-agressives ;
- on continue de craindre que le médicament prescrit soit, ou puisse être, détourné ou utilisé de manière inappropriée ;
- il y a des préoccupations concernant la sécurité des médicaments stockés à la maison et les risques possibles pour les enfants.

Dans les situations où il existe un risque de détournement ou lorsque la sécurité des médicaments stockés à domicile est préoccupante, l'injection de buprénorphine à libération prolongée peut être une option appropriée car elle élimine ces risques.

Les problèmes liés à l'utilisation de la buprénorphine sublinguale en milieu carcéral incluent le fait qu'elle peut être utilisée à mauvais escient et détournée, et il faut plus de temps pour surveiller sa consommation par voie sublinguale par rapport à la méthadone orale. Les recommandations britanniques sur la gestion clinique de l'abus et de la dépendance aux médicaments (2017) indiquent qu'il existe des scénarios cliniques communs spécifiques au milieu carcéral que tout le personnel clinique doit être prêt à gérer, tels que l'adaptation des formulaires communautaires pour maximiser la sécurité (par exemple, première intention de la méthadone par rapport à la buprénorphine).

Il est recommandé que dans la prison, la buprénorphine puisse être envisagée pour :

- les personnes à qui la buprénorphine est actuellement prescrite dans le cadre d'un programme communautaire et pour lesquelles la libération est imminente ;
- des cas légers de dépendance chez les utilisateurs d'opioïdes, par exemple, chez certains jeunes non utilisateurs d'héroïne injectable ;
- certaines exceptions cliniques convenues en partenariat avec le clinicien et le patient.

Il n'y a aucun risque de détournement avec la buprénorphine à libération prolongée et elle n'a pas besoin d'être administrée quotidiennement sous surveillance, par conséquent, elle peut avoir une place en milieu carcéral où le risque de détournement et le temps nécessaire à la consommation supervisée conduisent actuellement à des difficultés d'approvisionnement en toute sécurité des médicaments supervisés.

Dans Lofwall *et al.* (2018), la buprénorphine à libération prolongée a été comparée à la buprénorphine-naloxone par voie sublinguale, et la plupart des personnes ont déclaré que leur principal opioïde utilisé lors du dépistage était l'héroïne. Par conséquent, il n'est pas possible de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'injection de buprénorphine à libération prolongée à la méthadone, et les résultats peuvent être moins probants dans le traitement de la dépendance aux opioïdes à des substances autres que l'héroïne.

Une fois administrée, la dose d'injection à libération prolongée ne peut pas être retirée et, en cas de surdosage, la longue durée d'action de la buprénorphine ainsi que les propriétés à libération prolongée de l'injection sous-cutanée doivent être prises en compte.

Le coût d'acquisition des médicaments de la buprénorphine injectable à libération prolongée est plus élevé que certains traitements couramment utilisés pour le traitement d'entretien de la dépendance aux opioïdes au Royaume-Uni, tels que la solution orale de méthadone et certaines formulations et certains dosages de buprénorphine.

Les coûts supplémentaires liés à l'utilisation de l'injection de buprénorphine à libération prolongée comprennent le temps d'un professionnel de la santé et les installations appropriées pour l'administration. L'augmentation du coût d'acquisition des médicaments par rapport à certains traitements de la dépendance aux opioïdes et les coûts d'administration supplémentaires de l'injection de buprénorphine à libération prolongée pourraient être partiellement compensés par les économies grâce à la suppression de la nécessité de dispenser et de surveiller la consommation de médicaments.

D'autres formulations de buprénorphine à action prolongée pour la dépendance aux opioïdes étaient en cours de développement, mais au moment de l'élaboration de cette revue des données probantes, aucune n'était disponible au Royaume-Uni.

L'étude de Lowfall *et al.* de 2018, comptant 428 patients avec une dépendance aux opioïdes, a montré que Buvidal® était efficace dans la réduction de la quantité d'opioïdes qu'ils absorbent. Dans cette étude, Buvidal® a été comparé à des comprimés sublinguaux contenant de la buprénorphine et à un autre médicament, la naloxone (utilisé pour prévenir l'usage abusif). Le principal critère d'évaluation de l'efficacité a été mesuré sur la base du nombre d'échantillons d'urine qui présentaient des tests négatifs aux opioïdes. Au cours du traitement de 25 semaines, 35 % des patients sous Buvidal® ont présenté un test urinaire négatif, contre 28 % chez les patients prenant les comprimés du médicament de comparaison.

Recommandations australiennes du New South Wales Ministry of Health*, 2019 (217)*

Les risques associés à la méthadone et à la buprénorphine (détournement vers d'autres injections de médicaments, risques de surdosage avec la méthadone) ont abouti à un modèle de traitement en Australie qui repose sur une administration supervisée dans une clinique spécialisée, une pharmacie communautaire ou un service de santé correctionnelle pendant les premiers stades de traitement. Les doses à emporter sont ensuite disponibles selon une évaluation des risques et des stratégies d'atténuation des risques. La supervision quotidienne a un impact considérable sur le coût et des inconvénients pour les patients et les prestataires de services. Elle a été citée comme un obstacle à l'engagement et à la persistance pour certains patients en cours de traitement.

L'introduction de formulations de BAP dans le système australien représente une avancée significative dans ce modèle de soins. La disponibilité d'un traitement à la buprénorphine avec des injections de dépôt une fois par semaine et une fois par mois devrait être associée à plusieurs avantages potentiels :

- Plus de commodité pour les patients car ils n'auront pas à se rendre fréquemment sur les sites de supervision (pharmacies, cliniques). En Australie, la plupart des patients traités par buprénorphine sublinguale se présentent quotidiennement ou plusieurs fois par semaine pour un dosage supervisé. Cela soulève en particulier des difficultés dans les contextes régionaux et ruraux, où les patients doivent souvent parcourir de grandes distances pour atteindre les sites de dosage. Cela bénéficiera également aux patients pour lesquels la fréquentation régulière des pharmacies est difficile (par exemple en raison de problèmes de mobilité, de travail, de soignants), ou lorsque la fréquentation régulière d'une pharmacie communautaire complique la confidentialité et peut être associée à la stigmatisation et à la discrimination (par exemple dans une ville rurale avec une seule pharmacie).
- Coûts de traitement réduits pour les patients et les prestataires de services. Le système de traitement australien implique principalement des doses supervisées (avec certaines doses à emporter) dans les pharmacies communautaires pour lesquelles la plupart des patients paient entre 40 $ et 50 $ par semaine, ou dans des cliniques spécialisées privées où les patients paient jusqu'à 100 $ par semaine ; dans les cliniques publiques spécialisées, le coût de la prise du traitement est pris en charge par le gouvernement. Ce coût est un fardeau important pour de nombreux patients – dont beaucoup reçoivent des prestations de chômage ou d'invalidité – et est souvent cité comme une raison d'abandon du traitement en Australie. De plus, les déplacements fréquents dans une clinique ou une pharmacie génèrent souvent des frais de transport pour le patient. Dans le système public, les ressources en personnel sont largement utilisées pour la supervision plutôt que pour la prise en charge globale (interventions liées à la santé et/ou prises en charge psychosociales). Il est attendu que le traitement sous forme de dépôt devrait permettre au personnel de participer à plus d'interventions thérapeutiques que la supervision.
- Moins de risque de détournement et d'utilisation non médicale du médicament, améliorant la sécurité de la communauté. Malgré un système de traitement fondé sur une administration supervisée et l'utilisation prédominante de la formulation combinée buprénorphine-naloxone, une minorité de patients se livrent à une utilisation non médicale de la buprénorphine (injection, détournement vers d'autres, stockage). Ceci est particulièrement préoccupant dans certains contextes tels que les établissements correctionnels et ce mésusage a limité l'utilisation de la buprénorphine dans ces établissements à travers l'Australie.
- Meilleure adhésion aux médicaments et amélioration des résultats du traitement pour certains patients qui ont du mal à se présenter régulièrement pour la supervision. Certains patients souffrant de dépendance aux opioïdes ont du mal à se présenter régulièrement pour la supervision soit en raison de leur précarité (SDF), de troubles cognitifs, de problèmes de violence domestique, de responsabilités de garde d'enfants, de comorbidités psychiatriques, de problèmes de mobilité physique (en particulier avec la population vieillissante) ou d'épisodes d'incarcération réguliers (par exemple, la garde à vue par la police). Souvent, ces patients ne sont pas non plus éligibles à avoir un grand nombre de doses à emporter de buprénorphine et ils se retrouvent donc souvent sans traitement, polyconsommants avec une détérioration des conditions sanitaires et sociales. Ces patients peuvent bénéficier de la BAP (hebdomadaire ou mensuelle) qui leur permet de maintenir l'adhésion à la buprénorphine tout en éprouvant une plus grande « stabilité ».

L'introduction de formulations de BAP de dépôt devrait avoir des avantages significatifs pour certains patients et leurs prestataires de services. Cependant, elles peuvent ne pas convenir à tous les patients sous TAO, et certains patients préféreront le traitement habituel à base de buprénorphine

sublinguale ou de méthadone, et ces options devraient être disponibles. Il est essentiel que les patients reçoivent des informations précises sur les options concernant leur traitement, dans le cadre d'une prise de décision et d'un consentement éclairés.

Position du groupe de travail

Un traitement par buprénorphine à libération prolongée peut être envisagé à la place d'un traitement par buprénorphine à libération immédiate, dans le cadre d'une décision médicale partagée, dans les situations suivantes :

- gêne du patient par une prise quotidienne du traitement ;
- non-sécurisation du stockage des opioïdes à domicile ;
- adhésion au traitement insuffisante ;
- risque de détournement du traitement, notamment en milieu carcéral.

6.4.2. Prise en charge alternative aux patients en échec aux traitements de substitution autorisés

Réponse rapide de la* Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*, 2020 (221)

La réponse rapide du CADTH a identifié les données de la littérature concernant l'efficacité clinique et l'efficience des agonistes opioïdes injectables, c.-à-d. la diacétylmorphine (DAM) et l'hydromorphone (HDM), pour le traitement des adultes ayant un TUO résistant au MSO oraux malgré plusieurs tentatives.

Globalement, la DAM injectable permettrait une augmentation de la persistance dans le traitement, une réduction de la consommation de drogues illicites, des conduites délictuelles, avec moins de condamnations et d'incarcérations par rapport à la méthadone ou autre traitement. Néanmoins, la DAM toujours comparée aux autres traitements de substitution n'entraînerait pas de différence de mortalité mais induirait une augmentation de l'apparition d'effets indésirables.

Par ailleurs, la DAM injectable réduirait le *craving* pour l'héroïne et améliorerait l'anxiété, l'irritabilité, l'excitation émotionnelle et la qualité de vie (bien-être).

D'autre part, l'HDM injectable ne serait pas inférieur au DAM injectable en ce qui concerne l'utilisation d'opioïdes de rue (autodéclaré) et les proportions d'analyses urinaires positives trouvées pour les métabolites de l'héroïne de rue. Il n'y aurait aucune différence entre ces deux traitements en termes de persistance dans le traitement et de conduites délictuelles. Il en est de même pour la santé physique et psychologique, mais avec un risque plus faible d'effets indésirables que la DAM.

Enfin, d'un point de vue économique, sur un horizon de vie entière, la DAM injectable et l'HDM injectable offriraient plus d'avantages que la méthadone orale et à moindre coût.

Cependant, du fait de l'insuffisance des données, ces informations sont à interpréter avec prudence.

Recommandations de la Canadian Research Initiative in Substance Misuse*, 2019 (222)*

➔ *Traitement par agonistes opioïdes injectables*

Le traitement par agonistes opioïdes injectables doit être envisagé pour les personnes souffrant d'un trouble grave de l'usage des opioïdes, réfractaire au traitement et qui continuent l'usage d'opioïdes illicites par injection.

➔ *Choix des médicaments*

Pour les patients considérés comme susceptibles de bénéficier d'un traitement par agoniste opioïde injectable, la diacétylmorphine et l'hydromorphone sont tous deux des options thérapeutiques acceptables.

➔ *Date de fin de traitement*

Le traitement par agonistes opioïdes injectables doit être fourni comme un traitement à durée indéterminée, la décision de passer à un traitement par agonistes opioïdes oraux étant prise en collaboration avec le patient.

Recommandations de la Canadian Research Initiative in Substance Misuse*, 2018 (194)*

Chez les patients pour lesquels les options de traitement de première et de deuxième intention sont inefficaces ou contre-indiquées, un traitement agoniste opioïde à base de morphine orale à libération lente (initialement prescrite en une prise quotidienne supervisée) peut être envisagé. Le traitement par morphine orale à libération lente ne doit être prescrit que par des médecins ayant de l'expérience dans le traitement par agoniste opioïde avec de la morphine orale à libération lente.

La formulation de 24 heures de morphine orale à libération prolongée est recommandée comme une option potentielle pour le traitement agoniste opioïde dans les cas où la buprénorphine-naloxone et la méthadone sont inefficaces ou contre-indiquées. D'autres formulations de morphine orale, telles que les formulations biquotidiennes, à libération prolongée ou soutenue sur 12 heures – ou tout autre opioïde synthétique à action prolongée – n'ont pas fait l'objet d'études empiriques dans ce contexte et ne sont pas recommandées par ce comité pour le traitement de l'usage d'opioïdes.

Il n'y aurait aucune différence significative entre la morphine orale à libération lente, la méthadone et la buprénorphine-naloxone en ce qui concerne la persistance dans le traitement, l'adhésion à la médication ou l'utilisation non médicale d'opioïdes. La morphine orale à libération lente serait aussi efficace que la méthadone pour réduire l'usage illicite d'opioïdes et retenir les individus dans le traitement, et serait supérieure à la méthadone pour la satisfaction globale du patient et la réduction des envies et des symptômes de dysthymie.

Cependant, en raison de l'insuffisance de données, il est difficile d'évaluer l'efficacité de la morphine orale à libération lente. La morphine orale à libération lente doit généralement être considérée comme un traitement de substitution. L'utilisation de la morphine orale à libération lente doit généralement être envisagée uniquement chez les patients qui sont intolérants ou qui n'ont pas répondu à un traitement agoniste opioïde de première et de deuxième intention, et qui demeurent à risque élevé de dommages liés aux opioïdes, y compris le décès par surdose.

Comme c'est le cas pour la méthadone, en raison des risques pour la sécurité des patients et du public associé au détournement de la morphine orale à libération lente, la prescription de morphine orale à libération lente sous forme de prises quotidiennes supervisées est recommandée.

Comme dans le cas de la méthadone, les délivrances sans supervision de morphine orale à libération lente ne devraient être prescrites que pour les patients répondant aux critères recommandés.

Si des doses à domicile de morphine orale à libération lente sont prescrites, les personnes doivent être étroitement surveillées et des stratégies appropriées doivent être mises en place pour réduire le risque de détournement (par exemple, dépistage aléatoire de drogues dans l'urine, comptage inopiné de pilules).

Recommandations de la British Association for Psychopharmacology*, 2012 (195)*

➔ *La morphine orale à libération lente*

Selon de rares données, la morphine orale à libération lente aurait une efficacité similaire à la méthadone, mais aucune donnée à long terme n'est disponible.

➔ *L'héroïne médicalisée*

Les objectifs du traitement par diamorphine injectable sont ceux des autres formes de prescription de substituts pour le traitement du trouble d'usage des opioïdes, à savoir la réduction de la consommation d'héroïne illicite, de l'injection et des autres comportements à risque, ainsi que des dommages associés. Son utilisation est envisagée principalement pour les personnes qui n'ont pas bénéficié d'un traitement oral optimal ou qui n'ont pas été attirées ou retenues par les programmes de traitement d'entretien par la méthadone orale.

L'héroïne médicalisée réduirait la consommation d'héroïne illicite autodéclarée et améliorerait des critères de qualité de vie, voire diminuerait la mortalité.

L'héroïne, associée à la méthadone pour les consommateurs d'opioïdes réfractaires au traitement à long terme, réduirait la consommation de substances illicites et l'activité criminelle, voire la mortalité, et augmente la persistance dans le traitement. Cependant, en raison du taux plus élevé d'effets indésirables graves, l'héroïne injectable serait à réserver à ceux qui ont échoué aux traitements d'entretien précédents.

Une persistance à long terme dans le traitement par de l'héroïne médicalisée permettrait aux patients d'avoir moins de problèmes de santé et d'arrêter davantage la consommation de drogues illicites et d'alcool.

Le traitement par diamorphine diminuerait d'une part les coûts du traitement de la toxicomanie et des autres traitements de santé, et d'autre part les coûts de l'application de la loi et pour les victimes.

En conclusion, le traitement d'entretien à la diamorphine injectable supervisé doit être envisagé pour les patients qui n'ont pas répondu à un traitement optimisé par méthadone ou buprénorphine.

L'étude de la North American Opiate Medication Initiative*, 2009 (223)*

➔ *Contexte*

Le traitement de substitution à la méthadone, couramment utilisé, a fait ses preuves quant à la réduction des risques associés au trouble d'usage des opioïdes chez les personnes qui sont prêtes à entreprendre et poursuivre un tel traitement. Toutefois, de 15 % à 25 % des personnes dépendantes sont réfractaires au traitement par la méthadone. Ces personnes ne poursuivent pas leur traitement sur une assez longue période ou continuent d'utiliser des opioïdes alors qu'elles sont sous méthadone.

L'étude NAOMI est une étude randomisée contrôlée canadienne qui a évalué l'efficacité d'un traitement avec héroïne pure (diacétylmorphine) chez des patients dépendants aux opioïdes qui ne

répondent pas de façon optimale aux modalités de traitement plus conventionnelles telles que le traitement à la méthadone.

➔ *Méthodologie de l'étude*

Pour participer à cette étude, les participants devaient présenter les caractéristiques suivantes :

- une dépendance aux opioïdes selon trois critères ou plus de la dépendance tels que décrits dans le DSM-IV ;
- être âgé de 25 ans ou plus ;
- être un utilisateur d'opioïde depuis 5 ans ou plus ;
- s'injecter un opioïde quotidiennement ;
- ne pas avoir changé de ville de résidence dans la dernière année ;
- avoir suivi au moins deux traitements pour la dépendance aux opioïdes, dont au moins une tentative de traitement à la méthadone. Ce traitement ne devait pas avoir eu lieu dans les six mois précédant l'étude ;
- les critères d'exclusion étaient une condition psychiatrique ou médicale sévère incompatible avec la diacétylmorphine, la grossesse ou le risque d'incarcération durant l'étude.

Au total, 251 personnes ont été recrutées. La répartition du traitement s'est faite de manière aléatoire selon la proportion suivante :

- 111 participants recevaient de la méthadone ;
- 115 participants recevaient de la diacétylmorphine injectable ;
- 25 participants recevaient de l'hydromorphone injectable (afin de valider les tests de dépistage urinaire).

Les participants et les chercheurs connaissaient l'identité des patients traités par méthadone ou une substance injectable, mais ignoraient celle des patients traités par diacétylmorphine ou hydromorphone.

Les participants s'injectaient eux-mêmes la substance injectable, jusqu'à 3 fois par jour, pour une dose maximale quotidienne de 1000 mg de diacétylmorphine. Ces participants pouvaient à tout moment remplacer leur dose par de la méthadone ou décider d'entreprendre un traitement de substitution par la méthadone.

La méthadone était distribuée dans une clinique ou dans différentes pharmacies. Tous les participants recevaient des soins psychosociaux pendant la durée de l'étude.

➔ *Principaux résultats de l'étude*

Les critères principaux de l'étude ont été évalués à 12 mois après le début de l'étude chez 95,2 % des participants, montrant une meilleure persistance dans le traitement et une réduction de l'usage illicite de drogues ou d'activités illégales :

- dans le groupe des participants prenant de la diacétylmorphine, le taux de persistance dans le traitement était de 87,8 %, comparativement à 54,1 % chez ceux prenant de la méthadone (OR : 1,62 ; IC95% : 1,35 à 1,95 ; P < 0,001) ;

- la réduction de l'usage de drogues illicites ou d'activités illégales était de 67,0 % dans le groupe de la diacétylmorphine, et de 47,7 % dans celui de la méthadone (OR : 1,40 ; IC95% : 1,11 to 1,77 ; P = 0,004).;

De plus, dans le groupe des participants recevant de la diacétylmorphine, le nombre médian de jours d'utilisation d'héroïne illicite par mois diminuait de 26,6 à 5,3 alors que dans le groupe de la méthadone, ce chiffre diminuait de 27,4 à 12,0 ($P < 0,001$).

L'effet négatif grave le plus commun associé à l'injection de diacétylmorphine était la surdose (chez 10 patients) et les convulsions (chez 7 patients). Sept des 10 patients ayant eu besoin de l'antidote naloxone ont admis avoir consommé une autre substance (benzodiazépines ou cocaïne), ce qui a provoqué une surdose.

➔ *Conclusion*

Durant l'étude, les patients recevant de la diacétylmorphine étaient plus susceptibles de poursuivre leur traitement, de diminuer leur consommation de drogues illicites ainsi que leurs activités illégales, que ceux recevant de la méthadone.

Les utilisateurs de diacétylmorphine ont vu leur condition médicale et psychiatrique s'améliorer, de même que leur situation d'emploi, leur statut économique et enfin leurs relations familiales et sociales. Il est à noter que ces résultats ont été observés en un court laps de temps sur une population ayant connu plusieurs épisodes d'échec au traitement en plus d'une consommation active datant de plusieurs années.

L'usage de diacétylmorphine, prescrite et sous supervision, semble un traitement efficace et sûr pour un groupe de patients vulnérables et marginalisés, qui tend à demeurer en dehors du système de santé.

7. Validation

7.1. Avis de la commission

Lors de la délibération du 14 décembre 2022, la commission recommandations, pertinence, parcours, indicateurs a donné un avis favorable à la recommandation de bonne pratique avec demande de modifications mineures qui ont été intégrées.

7.2. Adoption par le Collège de la HAS

Lors de la délibération du 10 mars 2022, le Collège de la HAS a adopté la recommandation de bonne pratique après intégration des modifications mineures demandées.

Table des annexes

Annexe 1. Méthode de travail 209

Annexe 2. Recherche documentaire 212

Annexe 3. Caractéristiques méthodologiques des revues de la littérature citées pour la douleur aiguë 229

Annexe 4. Caractéristiques méthodologiques des recommandations internationales citées pour la douleur aiguë 234

Annexe 5. Caractéristiques méthodologiques des recommandations internationales et revues systématiques citées pour les douleurs chroniques non cancéreuses 236

Annexe 6. Caractéristiques méthodologiques des recommandations et revues de la littérature pour la prévention du trouble de l'usage d'opioïdes et des surdoses 247

Annexe 7. Caractéristiques méthodologiques des recommandations internationales et revues de la littérature citées pour la prise en charge du trouble de l'usage d'opioïdes 251

Annexe 8. Caractéristiques méthodologiques des recommandations internationales et revues de la littérature citées pour la prise en charge des surdoses 254

Annexe 9. Caractéristiques méthodologiques des recommandations internationales citées pour l'analyse urinaire 257

Annexe 10. Caractéristiques méthodologiques des recommandations internationales citées pour l'instauration du traitement 259

Annexe 11. Caractéristiques méthodologiques des recommandations internationales citées pour le suivi du traitement 260

Annexe 12. Caractéristiques méthodologiques des recommandations internationales citées pour l'arrêt du traitement 261

Annexe 13. Caractéristiques méthodologiques des recommandations internationales citées pour la femme enceinte 263

Annexe 14. Caractéristiques méthodologiques des recommandations internationales citées pour les nouvelles formes galéniques de MSO 264

Annexe 15. Échelle DN4 265

Annexe 16. Ratio de changement d'opioïde et de voie d'administration (table Opioconvert®) 266

Annexe 17. Critères diagnostiques du trouble de l'usage d'opioïdes selon le DSM-5 270

Annexe 18. Critères diagnostiques du trouble de l'usage d'opioïdes selon la CIM-11 272

Annexe 19. *Opioid Risk Tool* – ORT 275

Annexe 20. Version française du *Prescription Opioid Misuse Index Scale* – POMI-5F 276

Annexe 21. *The Clinical Opiate Withdrawal Scale* – COWS 277

Annexe 22. Échelle subjective du sevrage d'opioïdes *(Subjective Opiate Withdrawal Scale* – SOWS) 279

Annexe 23. Échelle de vigilance-agitation de Richmond (*Richmond Agitation Sedation Scale* RASS – version française) 280

Annexe 1. Méthode de travail

➔ Méthode « Recommandations pour la pratique clinique »

Les recommandations de bonne pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme « des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données ».

La méthode recommandations pour la pratique clinique (RPC) est la méthode préférentielle à la Haute Autorité de santé (HAS) pour élaborer des recommandations de bonne pratique. Il s'agit d'une méthode rigoureuse qui repose sur :

- la participation des professionnels et représentants des patients et usagers concernés par le thème de la RBP ;
- la transparence vis-à-vis de l'analyse critique de la littérature, de l'essentiel des débats et des décisions prises par les membres du groupe de travail, des avis formalisés des membres du groupe de lecture, de l'ensemble des participants aux différents groupes ;
- l'indépendance d'élaboration des recommandations, de par : le statut de la HAS, autorité publique indépendante à caractère scientifique, l'indépendance des groupes impliqués (groupe de travail, groupe de lecture) et l'indépendance financière ;
- la gestion des intérêts déclarés par les experts du groupe de travail.

Choix du thème de travail

La HAS prend l'initiative de l'élaboration de la recommandation (autosaisine) ou répond à la demande d'un autre organisme, tel que :

- un conseil national professionnel de spécialité, le Collège de la médecine générale, un collège de bonne pratique, une société savante ou toute autre organisation de professionnels de santé ;
- une institution, une agence sanitaire ou un organisme de santé publique ;
- un organisme d'assurance maladie ;
- une association représentant des usagers du système de santé.

Après inscription du thème de la recommandation au programme de la HAS, une phase de cadrage préalable à l'élaboration de toutes RBP est mise en œuvre (voir guide note de cadrage). Elle a pour but, en concertation avec le demandeur, les professionnels et les usagers concernés, de choisir la méthode d'élaboration de la RBP et d'en délimiter le thème. Cette phase de cadrage permet en particulier de préciser l'objectif des recommandations et les bénéfices attendus en termes de qualité et de sécurité des soins, les questions à traiter, les professionnels et les usagers concernés par la recommandation.

Coordination du projet

Le déroulement d'une RBP, du cadrage à la diffusion des recommandations, est sous la responsabilité d'un chef de projet de la HAS chargé :

- de veiller au respect de la méthode et à la qualité de la synthèse des données de la littérature ;
- d'assurer la coordination et d'organiser la logistique du projet.

Le chef de projet veille en particulier à ce que :

- la composition des groupes soit conforme à celle définie dans la note de cadrage ;

- l'ensemble des membres désignés permette d'assurer la diversité et un équilibre entre les principales professions mettant en œuvre les interventions considérées, les différents courants d'opinion, les modes d'exercice, les lieux d'exercice.

Le chef de projet participe à l'ensemble des réunions.

Pour chaque thème retenu, la méthode de travail comprend les étapes suivantes.

Groupe de travail

Un groupe de travail multidisciplinaire et multiprofessionnel est constitué par la HAS. Il comprend de façon optimale 15 à 20 membres :

- des professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses ;
- des représentants d'associations de patients et d'usagers ;
- et, si besoin, d'autres professionnels concernés et des représentants d'agences publiques.

Un président est désigné par la HAS pour coordonner le travail du groupe en collaboration avec le chef de projet de la HAS. Un chargé de projet est également désigné par la HAS pour identifier, sélectionner, analyser la littérature et en rédiger une synthèse critique sous la forme d'un argumentaire scientifique ; il aide également à la rédaction des recommandations.

Rédaction de l'argumentaire scientifique

La rédaction de l'argumentaire scientifique repose sur l'analyse critique et la synthèse de la littérature et sur les avis complémentaires du groupe de travail.

La recherche documentaire est systématique, hiérarchisée et structurée. Le chef de projet, le président du groupe de travail et le ou les chargés de projet participent à l'élaboration de la stratégie de recherche documentaire, réalisée par un documentaliste. Elle est effectuée sur une période adaptée au thème et mise à jour jusqu'à la publication des RBP.

Une sélection bibliographique des références selon les critères de sélection définis est effectuée par le chargé de projet, le chef de projet et le président du groupe de travail en amont de la première réunion du groupe de pilotage.

Chaque article retenu est analysé selon les principes de la lecture critique de la littérature, en s'attachant d'abord à évaluer la méthode d'étude employée, puis les résultats.

L'analyse de la littérature précise le niveau de preuve des études.

Rédaction de la version initiale des recommandations

Les membres du groupe de travail se réunissent deux fois, voire plus si nécessaire, pour élaborer, à partir de l'argumentaire scientifique et des propositions de recommandations rédigés par le ou les chargés de projet, la version initiale des recommandations qui sera soumise au groupe de lecture.

Groupe de lecture

De même composition qualitative que le groupe de travail, il comprend 30 à 50 professionnels et représentants de patients et d'usagers du système de santé élargis aux représentants des spécialités médicales, professions ou de la société civile non présents dans le groupe de travail.

Il est consulté par voie électronique (utilisation de l'outil informatique GRaAL disponible sur le site de la HAS) et donne un avis formalisé (cotations et commentaires) sur le fond et la forme de la version initiale des recommandations, en particulier sur son applicabilité et sa lisibilité. Les membres du groupe de lecture peuvent donner aussi leur avis sur tout ou partie de l'argumentaire scientifique.

Version finale des recommandations

Les cotations et commentaires du groupe de lecture sont ensuite analysés et discutés par le groupe de travail, qui modifie si besoin l'argumentaire et rédige la version finale des recommandations et leur(s) fiche(s) de synthèse, au cours d'une réunion de travail.

Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations ont un grade variable, coté de A à C selon l'échelle proposée par la HAS (cf. tableau 1).

Validation par le Collège de la HAS

La RBP est soumise au Collège de la HAS pour adoption. À la demande du Collège de la HAS, les documents peuvent être amendés. Les participants en sont alors informés.

Diffusion

Au terme du processus, la HAS met en ligne sur son site (www.has-sante.fr) la ou les fiches de synthèse, les recommandations et l'argumentaire scientifique.

Pour en savoir plus sur la méthode d'élaboration des recommandations pour la pratique, se référer au guide : « Élaboration de recommandations de bonne pratique : méthode recommandations pour la pratique clinique ». Ce guide est téléchargeable sur le site internet de la HAS : www.has-sante.fr.

➔ Gestion des conflits d'intérêts

Les participants aux différentes réunions ont communiqué leurs déclarations d'intérêts à la HAS.

Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS et prises en compte en vue d'éviter les conflits d'intérêts. Les déclarations des membres du groupe de travail ont été jugées compatibles avec leur participation à ce groupe par le comité de gestion des conflits d'intérêts.

Le guide et les déclarations d'intérêts des participants au projet sont consultables sur le site unique DPI-Santé : https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/home.

➔ Actualisation

L'actualisation de cette recommandation de bonne pratique sera envisagée en fonction des données publiées dans la littérature scientifique ou des modifications de pratique significatives survenues depuis sa publication.

Annexe 2. Recherche documentaire

➔ Méthode

La recherche a porté sur les sujets et les types d'études définis en accord avec les chefs de projet et a été limitée aux publications en langue anglaise et française.

La recherche a porté sur la période janvier 2009-septembre 2021 et une veille a été réalisée jusqu'en décembre 2021.

Les sources suivantes ont été interrogées :

- les bases de données Embase et Medline ;
- la *Cochrane Library* ;
- les sites internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique, éthique ou économique ;
- les sites internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et les références citées dans les documents analysés.

Bases de données bibliographiques

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Le tableau suivant présente la stratégie de recherche dans les bases de données Medline et Embase. Dans ce tableau, des références doublons peuvent être présentes entre les différents thèmes et/ou types d'études.

Type d'étude/Sujet		**Période de recherche**	**Nombre de références trouvées**
	Termes utilisés		
DOULEUR / OPIOÏDES			
DOULEUR AIGUË/OPIOÏDES			
RECOMMANDATIONS, CONFÉRENCES DE CONSENSUS		Janv. 09 Sept. 21	101
Étape 1	(acute pain OR paroxysmal pain OR acute pains OR paroxysmal pains OR acute painful OR paroxysmal painful)/ti,ab OR (Acute Pain)/de		
AND			
Étape 2	(codeine OR methylmorphine OR dihydrocodeine OR tramadol OR morphine OR nalbuphine OR hydromorphone OR tapentadol OR oxycodone OR fentanyl OR pethidine OR meperidine OR demerol OR buprenorphine OR methadone)/ti,ab OR (Buprenorphine OR Codeine OR Dihydrocodeine OR Fentanyl OR Hydromorphone OR Meperidine OR Methadone OR Morphine OR Nalbuphine OR Oxycodone OR Pethidine OR Tapentadol OR Tramadol)/de OR (opioid OR opioids OR opiate OR opiates)/ti,ab OR		

	(Opiate Alkaloids OR Analgesics, Opioid OR Opiate OR Narcotic Analgesic Agent)/de		
AND			
Étape 3	(consensus OR guidance OR guideline* OR position paper OR recommendation* OR statement*)/ti OR (health planning guidelines)/de OR (consensus development conference OR consensus development conference, NIH OR guideline OR practice guideline)/type		
MÉTA-ANALYSES, REVUES SYSTÉMATIQUES		Janv. 09 Sept. 21	198
Étape 1 AND Étape 2			
AND			
Étape 4	(meta analys* OR metaanalys* OR systematic* overview* OR systematic* research* OR systematic* review* OR systematic* search*)/ti OR (meta-analysis OR systematic review)/de OR (meta-analysis OR systematic review)/type OR (Health Technol Assess)/so		
DOULEUR CHRONIQUE/OPIOÏDES			
RECOMMANDATIONS, CONFÉRENCES DE CONSENSUS		Janv. 09 Sept. 21	206
Étape 5	(chronic pain OR chronic pains OR chronic painful)/ti OR (Chronic Pain)/de		
AND			
Étape 2 AND Étape 3			
MÉTA-ANALYSES, REVUES SYSTÉMATIQUES		Janv. 09 Sept. 21	263
Étape 5 AND Étape 2 AND Étape 4			
DOULEUR LIÉE AU CANCER/OPIOÏDES			
RECOMMANDATIONS, CONFÉRENCES DE CONSENSUS		Janv. 09 Sept. 21	60
Étape 6	((cancer OR cancers OR oncology OR oncologic OR oncological OR neoplasm OR neoplasms OR metastase OR metastases) AND (pain OR painful OR pains))/ti OR (Cancer Pain)/de		
AND			
Étape 2 AND Étape 3			
MÉTA-ANALYSES, REVUES SYSTÉMATIQUES		Janv. 09 Sept. 21	149
Étape 6 AND Étape 2 AND Étape 4			

COMPLÉMENT/DOULEUR/OPIOÏDES			
RECOMMANDATIONS, CONFÉRENCES DE CONSENSUS		Janv. 09 Sept. 21	139
Étape 7	(pain)/ti OR (Pain)/de		
NOT			
Étape 8	Étape 1 OR Étape 5 OR Étape 6		
AND			
Étape 2 AND Étape 3			
DOULEUR/RECOMMANDATIONS HORS OPIOÏDES			
DOULEUR AIGUË			
RECOMMANDATIONS, CONFÉRENCES DE CONSENSUS		Janv. 09 Sept. 21	120
(Étape 1 NOT Étape 2) AND Étape 3			
DOULEUR CHRONIQUE			
RECOMMANDATIONS, CONFÉRENCES DE CONSENSUS		Janv. 09 Sept. 21	264
(Étape 5 NOT Étape 2) AND Étape 3			
DOULEUR LIÉE AU CANCER			
RECOMMANDATIONS, CONFÉRENCES DE CONSENSUS		Janv. 09 Sept. 21	101
(Étape 6 NOT Étape 2) AND Étape 3			
MÉSUSAGE			
ÉPIDÉMIOLOGIE			
FRANCE		Janv. 09 Sept. 21	42
Étape 7	(codeine OR methylmorphine OR dihydrocodeine OR tramadol OR morphine OR nalbuphine OR hydromorphone OR tapentadol OR oxycodone OR fentanyl OR pethidine OR meperidine OR demerol OR buprenorphine OR methadone OR opioid OR opioids OR opiate OR opiates)/ti AND		

	(addict OR addicts OR addicted OR addiction OR addictions OR dependent OR dependence OR dependences OR dependency OR dependencies OR divert OR diverted OR diverting OR diversion OR diversions OR misuse OR misused OR misuses OR misusing OR problematic use OR use disorder OR use disorders OR abuse OR abuses OR abusing)/ti AND (epidemiology OR epidemiologic OR epidemiological OR incidence OR prevalence OR trends)/ti		
OR			
Étape 8	(Analgesics, Opioid OR Buprenorphine OR Codeine OR Dihydrocodeine OR Fentanyl OR Hydromorphone OR Meperidine OR Methadone OR Morphine OR Nalbuphine OR Narcotic Analgesic Agent OR Opiate OR Opiate Alkaloids OR Oxycodone OR Pethidine OR Tapentadol OR Tramadol)/de AND (Analgesic Agent Abuse OR Drug Abuse Pattern OR Drug Abuse OR Drug Craving OR Drug Dependence OR Drug Misuse OR Narcotic Dependence OR Narcotic-Related Disorders OR Prescription Drug Diversion OR Prescription Drug Misuse OR Prescription Drug Overuse OR Substance Abuse OR Substance-Related Disorders)/epidemiology/de		
OR			
Étape 9	(Opioid-Related Disorders OR Morphine Dependence OR Opium Dependence OR Morphine Addiction OR Opiate Addiction)/epidemiology/de		
AND			
Étape 10	(France OR french)/ti,ab OR (France)/affiliation		
PAYS DÉVELOPPÉS AUTRES QUE USA ET CANADA		Janv. 09 Sept. 21	249
(Étape 7 OR Étape 8 OR Étape 9)			
AND			
Étape 11	(Europe* OR Austria OR Belgi* OR Russi* OR Finland OR finnish OR German* OR Great PRE/0 Britain OR british OR England OR english OR Ireland OR irish OR Scotland OR scottish OR Greece OR greek* OR Iceland OR Italy OR italian OR Netherlands OR dutch OR Portug* OR Scandinavia* OR Denmark OR danish OR Norway OR norvegian* OR Sweden OR swedish OR Spain OR spanish OR Switzerland OR swiss OR Australia* OR New Zealand OR Japan*)/ti OR (European Union OR Europe OR European Union OR Europe OR Japan OR Australia OR New Zealand OR Japan OR Australia OR New Zealand)/de OR (Austria OR Belgium OR Russia OR Finland OR Deutschland OR England OR United Kingdom OR Ireland OR Eire OR Scotland OR Greece OR Iceland OR Italy OR Netherlands OR Portugal OR Denmark OR Norway OR Sweden OR Spain OR Switzerland OR Australia OR New Zealand OR Japan)/affiliation		
USA ET CANADA		Janv. 09 Sept. 21	144
(Étape 7 OR Étape 8 OR Étape 9)			
AND			

Étape 12	(Canada OR Canadian* OR United States OR USA OR America)/ti OR (North America)/de OR (Canada OR United States OR USA)/affiliation		
FACTEURS DE RISQUE			
RECOMMANDATIONS, CONFÉRENCES DE CONSENSUS		Janv. 09 Sept. 21	6
Étape 13	(codeine OR methylmorphine OR dihydrocodeine OR tramadol OR morphine OR nalbuphine OR hydromorphone OR tapentadol OR oxycodone OR fentanyl OR pethidine OR meperidine OR demerol OR buprenorphine OR methadone OR opioid OR opioids OR opiate OR opiates)/ti AND (addict OR addicts OR addicted OR addiction OR addictions OR dependent OR dependence OR dependences OR dependency OR dependencies OR divert OR diverted OR diverting OR diversion OR diversions OR misuse OR misused OR misuses OR misusing OR problematic use OR use disorder OR use disorders OR abuse OR abuses OR abusing)/ti AND (risk factor*)/ti		
OR			
Étape 14	(Analgesics, Opioid OR Buprenorphine OR Codeine OR Dihydrocodeine OR Fentanyl OR Hydromorphone OR Meperidine OR Methadone OR Morphine OR Nalbuphine OR Narcotic analgesic agent OR Opiate OR Opiate Alkaloids OR Oxycodone OR Pethidine OR Tapentadol OR Tramadol)/de AND (Substance-Related Disorders OR Narcotic-Related Disorders OR Drug Misuse OR Prescription Drug Misuse OR Prescription Drug Overuse OR drug dependence OR drug abuse pattern OR drug craving OR drug misuse OR narcotic dependence OR drug abuse OR analgesic agent abuse OR prescription drug diversion OR Substance Abuse)/de AND (Risk Factors OR Risk Factor)/de		
OR			
Étape 15	(Opioid-Related Disorders OR Morphine Dependence OR Opium Dependence OR Morphine Addiction OR Opiate Addiction)/de AND (Risk Factors OR Risk Factor)/de		
AND			
Étape 3			
MÉTA-ANALYSES, REVUES SYSTÉMATIQUES		Janv. 09 Sept. 21	14
(Étape 13 OR Étape 14 OR Étape 15) AND Étape 4			
ESSAIS CLINIQUES		Janv. 09 Sept. 21	75
Étape 13 OR Étape 14 OR Étape 15			
AND			
Étape 16	(random*)/ti,ab OR (Random Allocation)/de OR (randomized controlled trial)/type OR (single blind)/ti,ab OR (Single-Blind Method)/de OR (double blind)/ti,ab OR (Double-Blind Method)/de OR (clinical trial*)/ti,ab OR		

	(Clinical Trial) OR Controlled Clinical Trial)/type OR (multicenter stud* OR multicentre stud*)/ti,ab OR (multicenter study)/type OR (cross over stud*)/ti,ab OR (Cross-Over Studies)/de OR (versus)/ti OR (comparative stud*)/ti,ab OR (Comparative Study)/type		
COHORTES		Janv. 09 Sept. 21	77
Étape 13 OR Étape 14 OR Étape 15			
AND			
Étape 17	(Cohort Studies)/de OR (cohort* OR follow up stud*)/ti OR (Follow-Up Studies)/de OR (prospective stud*)/ti OR (Prospective Studies)/de OR (longitudinal stud*)/ti OR (Longitudinal Studies)/de		
DÉPISTAGE			
RECOMMANDATIONS, CONFÉRENCES DE CONSENSUS		Janv. 09 Sept. 21	8
Étape 18	(codeine OR methylmorphine OR dihydrocodeine OR tramadol OR morphine OR nalbuphine OR hydromorphone OR tapentadol OR oxycodone OR fentanyl OR pethidine OR meperidine OR demerol OR buprenorphine OR methadone OR opioid OR opioids OR opiate OR opiates)/ti AND (addict OR addicts OR addicted OR addiction OR addictions OR dependent OR dependence OR dependences OR dependency OR dependencies OR divert OR diverted OR diverting OR diversion OR diversions OR misuse OR misused OR misuses OR misusing OR problematic use OR use disorder OR use disorders OR abuse OR abuses OR abusing)/ti AND (screening OR screen OR test OR tests OR testing OR detect OR detects OR detection OR detecting OR investigate OR investigates OR investigation OR investigating OR marker OR markers OR biomarker OR biomarkers)/ti		
OR			
Étape 19	(Analgesics, Opioid OR Buprenorphine OR Codeine OR Dihydrocodeine OR Fentanyl OR Hydromorphone OR Meperidine OR Methadone OR Morphine OR Nalbuphine OR Narcotic analgesic agent OR Opiate OR Opiate Alkaloids OR Oxycodone OR Pethidine OR Tapentadol OR Tramadol)/de AND (Substance-Related Disorders OR Narcotic-Related Disorders OR Drug Misuse OR Prescription Drug Misuse OR Prescription Drug Overuse OR Drug Dependence OR Drug Abuse Pattern OR Drug Craving OR Drug Misuse OR Narcotic Dependence OR Drug Abuse OR Analgesic Agent Abuse OR Prescription Drug Diversion OR Substance Abuse)/de AND (Mass Screening OR Diagnostic Screening Programs OR Direct-To-Consumer Screening and Testing OR Substance Abuse Detection OR Screening)/de		
OR			
Étape 20	(Opioid-Related Disorders OR Morphine Dependence OR Opium Dependence OR Morphine Addiction OR Opiate Addiction)/de AND (Mass Screening OR Diagnostic Screening Programs OR Direct-To-Consumer Screening and Testing OR Substance Abuse Detection OR Screening)/de		
AND			

Étape 3			
MÉTA-ANALYSES, REVUES SYSTÉMATIQUES		Janv. 09 Sept. 21	8
(Étape 18 OR Étape 19 OR Étape 20) AND Étape 4			
ESSAIS CLINIQUES		Janv. 09 Sept. 21	66
(Étape 18 OR Étape 19 OR Étape 20) AND Étape 16			
COHORTES		Janv. 09 Sept. 21	65
(Étape 18 OR Étape 19 OR Étape 20) AND Étape 17			
PRÉVENTION			
RECOMMANDATIONS, CONFÉRENCES DE CONSENSUS		Janv. 09 Sept. 21	44
Étape 21	(codeine OR methylmorphine OR dihydrocodeine OR tramadol OR morphine OR nalbuphine OR hydromorphone OR tapentadol OR oxycodone OR fentanyl OR pethidine OR meperidine OR demerol OR buprenorphine OR methadone OR opioid OR opioids OR opiate OR opiates)/ti AND (addict OR addicts OR addicted OR addiction OR addictions OR dependent OR dependence OR dependences OR dependency OR dependencies OR divert OR diverted OR diverting OR diversion OR diversions OR misuse OR misused OR misuses OR misusing OR problematic use OR use disorder OR use disorders OR abuse OR abuses OR abusing)/ti AND (prevent OR prevents OR preventing OR prevention OR keep from OR keeps from OR keeping from OR avoid OR avoids OR avoiding)/ti		
OR			
Étape 22	(Analgesics, Opioid OR Buprenorphine OR Codeine OR Dihydrocodeine OR Fentanyl OR Hydromorphone OR Meperidine OR Methadone OR Morphine OR Nalbuphine OR Narcotic analgesic agent OR Opiate OR Opiate Alkaloids OR Oxycodone OR Pethidine OR Tapentadol OR Tramadol)/de AND (Substance-Related Disorders OR Narcotic-Related Disorders OR Drug Misuse OR Prescription Drug Misuse OR Prescription Drug Overuse OR Drug Dependence OR Drug Abuse Pattern OR Drug Craving OR Drug Misuse OR Narcotic Dependence OR Drug Abuse OR Analgesic Agent Abuse OR Prescription Drug Diversion OR Substance Abuse)/de AND (Primary Prevention OR Secondary Prevention OR Tertiary Prevention OR Quaternary Prevention OR Protective Factors OR Preventive Medicine OR Preventive Health Service)/de		
OR			
Étape 23	(Opioid-Related Disorders OR Morphine Dependence OR Opium Dependence OR Morphine Addiction OR Opiate Addiction)/de AND (Primary Prevention OR Secondary Prevention OR Tertiary Prevention OR Quaternary		

	Prevention OR Protective Factors OR Preventive Medicine OR Preventive Health Service)/de		
OR			
Étape 24	(Analgesics, Opioid OR Buprenorphine OR Codeine OR Dihydrocodeine OR Fentanyl OR Hydromorphone OR Meperidine OR Methadone OR Morphine OR Nalbuphine OR Narcotic analgesic agent OR Opiate OR Opiate Alkaloids OR Oxycodone OR Pethidine OR Tapentadol OR Tramadol)/de AND (Substance-Related Disorders OR Narcotic-Related Disorders OR Drug Misuse OR Prescription Drug Misuse OR Prescription Drug Overuse)/prevention & control/de OR (Drug Dependence OR Drug Craving OR Drug Misuse OR Narcotic Dependence OR Drug Abuse OR Analgesic Agent Abuse OR Prescription Drug Diversion OR Substance Abuse)/prevention/de		
OR			
Étape 25	(Opioid-Related Disorders OR Morphine Dependence OR Opium Dependence)prevention & control/de OR (Morphine Addiction OR Opiate Addiction)/prevention/de		
AND			
Étape 3			
MÉTA-ANALYSES, REVUES SYSTÉMATIQUES		Janv. 09 Sept. 21	43
(Étape 21 OR Étape 22 OR Étape 23 OR Étape 24 OR Étape 25) AND Étape 4			
ESSAIS CLINIQUES		Janv. 09 Sept. 21	130
(Étape 21 OR Étape 22 OR Étape 23 OR Étape 24 OR Étape 25) AND Étape 16			
COHORTES		Janv. 09 Sept. 21	92
(Étape 21 OR Étape 22 OR Étape 23 OR Étape 24 OR Étape 25) AND Étape 17			
TRAITEMENT			
RECOMMANDATIONS, CONFÉRENCES DE CONSENSUS		Janv. 09 Sept. 21	114
Étape 26	(codeine OR methylmorphine OR dihydrocodeine OR tramadol OR morphine OR nalbuphine OR hydromorphone OR tapentadol OR oxycodone OR fentanyl OR pethidine OR meperidine OR demerol OR buprenorphine OR methadone OR opioid OR opioids OR opiate OR opiates)/ti AND (addict OR addicts OR addicted OR addiction OR addictions OR dependent OR dependence OR dependences OR dependency OR dependencies OR divert OR diverted OR diverting OR diversion OR diversions OR misuse		

	OR misused OR misuses OR misusing OR problematic use OR use disorder OR use disorders OR abuse OR abuses OR abusing)/ti AND (treatment)/ti		
OR			
Étape 27			
Étape 28			
Étape 29	(Analgesics, Opioid OR Buprenorphine OR Codeine OR Dihydrocodeine OR Fentanyl OR Hydromorphone OR Meperidine OR Methadone OR Morphine OR Nalbuphine OR Narcotic analgesic agent OR Opiate OR Opiate Alkaloids OR Oxycodone OR Pethidine OR Tapentadol OR Tramadol)/de AND (Substance-Related Disorders OR Narcotic-Related Disorders OR Drug Misuse OR Prescription Drug Misuse OR Prescription Drug Overuse OR Drug Dependence OR Drug Abuse Pattern OR Drug Craving OR Drug Misuse OR Narcotic Dependence OR Drug Abuse OR Analgesic Agent Abuse OR Prescription Drug Diversion OR Substance Abuse)/de AND (Buprenorphine/therapeutic use OR Methadone/therapeutic use OR Substance Abuse Treatment Centers)/de OR (Opioid-Related Disorders OR Morphine Dependence OR Opium Dependence)/de AND (Buprenorphine/therapeutic use OR Methadone/therapeutic use OR Substance Abuse Treatment Centers)/de OR (codeine OR methylmorphine OR dihydrocodeine OR tramadol OR morphine OR nalbuphine OR hydromorphone OR tapentadol OR oxycodone OR fentanyl OR pethidine OR meperidine OR demerol OR buprenorphine OR methadone)/de AND (Substance-Related Disorders/drug therapy OR Substance-Related Disorders/rehabilitation OR Substance-Related Disorders/therapy OR Substance-Related Disorders/diet therapy OR Narcotic-Related Disorders/therapy OR Narcotic-Related Disorders/drug therapy OR Narcotic-Related Disorders/rehabilitation OR Narcotic-Related Disorders/diet therapy)/de		
OR			
Étape 30	(opioid-related disorders/therapy OR opioid-related disorders/drug therapy)/de		
OR			
Étape 31	(Opiate Substitution Treatment)/de		
AND			
Étape 3			

MÉTA-ANALYSES, REVUES SYSTÉMATIQUES		Janv. 09 Sept. 21	238
(Étape 26 OR Étape 27 OR Étape 28 OR Étape 29 OR Étape 30 OR Étape 31) AND Étape 4			
ESSAIS CLINIQUES		Janv. 09 Sept. 21	365
(Étape 26 OR Étape 27 OR Étape 28 OR Étape 29 OR Étape 30 OR Étape 31) AND Étape 16			
COHORTES		Janv. 09 Sept. 21	258
(Étape 26 OR Étape 27 OR Étape 28 OR Étape 29 OR Étape 30 OR Étape 31) AND Étape 17			
SURDOSE			
ÉPIDÉMIOLOGIE			
FRANCE		Janv. 09 Sept. 21	10
Étape 32	(codeine OR methylmorphine OR dihydrocodeine OR tramadol OR morphine OR nalbuphine OR hydromorphone OR tapentadol OR oxycodone OR fentanyl OR pethidine OR meperidine OR demerol OR buprenorphine OR methadone OR opioid OR opioids OR opiate OR opiates)/ti AND (overdose OR overdoses OR lethal OR fatal OR mortal OR mortality OR die OR dies OR died OR dying OR death OR deaths OR dead OR deadly OR victim OR victims OR succomb OR succombs OR succombing OR succombed OR decimate OR decimates OR decimating OR decimated OR wipe out OR wipes out OR wiped out OR kill OR kills OR killed OR killing OR poisoning)/ti AND (epidemiology OR epidemiologic OR epidemiological OR incidence OR prevalence OR trends OR rate OR rates)/ti		
OR			
Étape 33	(Codeine OR Tramadol OR Morphine OR Nalbuphine OR Hydromorphone OR Tapentadol OR Oxycodone OR Fentanyl OR Meperidine OR Buprenorphine OR Methadone OR codeine OR dihydrocodeine OR tramadol OR morphine OR nalbuphine OR hydromorphone OR tapentadol OR oxycodone OR fentanyl OR pethidine OR buprenorphine OR methadone OR Opiate Alkaloids OR Analgesics, Opioid OR Opiate OR Narcotic analgesic agent)/de AND ((Drug Overdose/epidemiology OR Death/epidemiology OR Drug Fatality/epidemiology) OR (Substance-Related Disorders/mortality AND Substance-Related Disorders/epidemiology) OR (Narcotic-Related Disorders/mortality AND Narcotic-Related Disorders/epidemiology) OR (Drug Misuse/mortality AND Drug Misuse/epidemiology) OR (Prescription Drug Misuse/mortality AND Prescription Drug Misuse/epidemiology) OR (Prescription Drug Overuse/mortality AND Prescription Drug Overuse/epidemiology))		

OR			
Étape 34	((Opioid-Related Disorders/mortality) AND (Opioid-Related Disorders/epidemiology))/de OR ((Morphine Dependence/mortality) AND (Morphine Dependence/epidemiology))/de OR ((Opium Dependence/mortality) AND (Opium Dependence/epidemiology))/de		
AND			
Étape 10			
PAYS DÉVELOPPÉS AUTRES QUE USA ET CANADA		Janv. 09 Sept. 21	151
(Étape 32 OR Étape 33 OR Étape 34) AND Étape 11			
USA ET CANADA		Janv. 09 Sept. 21	175
(Étape 32 OR Étape 33 OR Étape 34) AND Étape 12			
FACTEURS DE RISQUE			
RECOMMANDATIONS, CONFÉRENCES DE CONSENSUS		Janv. 09 Sept. 21	1
Étape 35	(codeine OR methylmorphine OR dihydrocodeine OR tramadol OR morphine OR nalbuphine OR hydromorphone OR tapentadol OR oxycodone OR fentanyl OR pethidine OR meperidine OR demerol OR buprenorphine OR methadone OR opioid OR opioids OR opiate OR opiates)/ti AND (overdose OR overdoses OR lethal OR fatal OR mortal OR mortality OR die OR dies OR died OR dying OR death OR deaths OR dead OR deadly OR victim OR victims OR succomb OR succombs OR succombing OR succombed OR decimate OR decimates OR decimating OR decimated OR wipe out OR wipes out OR wiped out OR kill OR kills OR killed OR killing OR poisoning)/ti AND (predict OR predicts OR predictor OR predictors OR prediction OR predicting OR risk factor OR risk factors OR pattern OR patterns)/ti		
OR			
Étape 36	(codeine OR methylmorphine OR dihydrocodeine OR tramadol OR morphine OR nalbuphine OR hydromorphone OR tapentadol OR oxycodone OR fentanyl OR pethidine OR meperidine OR demerol OR buprenorphine OR methadone OR opioid OR opioids OR opiate OR opiates)/ti AND (risk overdose OR risk overdoses OR risk lethal OR risk fatal OR risk mortal OR risk mortality OR risk die OR risk dies OR risk died OR risk dying OR risk death OR risk deaths OR risk dead OR risk deadly OR risk victim OR risk victims OR risk succomb OR risk succombs OR risk succombing OR risk succombed OR risk decimate OR risk decimates OR risk decimating OR risk decimated OR risk wipe out OR risk wipes out OR risk wiped out OR risk kill OR risk kills OR risk killed OR risk killing OR risk poisoning)/ti		
OR			

Étape 37	(Analgesics, Opioid OR Buprenorphine OR Codeine OR Dihydrocodeine OR Fentanyl OR Hydromorphone OR Meperidine OR Methadone OR Morphine OR Nalbuphine OR Narcotic analgesic agent OR Opiate OR Opiate Alkaloids OR Oxycodone OR Pethidine OR Tapentadol OR Tramadol)/de AND (Drug Overdose/etiology OR Death/etiology OR (Substance-Related Disorders/mortality AND Substance-Related Disorders/etiology) OR (Narcotic-Related Disorders/mortality AND Narcotic-Related Disorders/etiology) OR (Drug Misuse/mortality AND Drug Misuse/etiology) OR (Prescription Drug Misuse/mortality AND Prescription Drug Misuse/etiology) OR (Prescription Drug Overuse/mortality AND Prescription Drug Overuse/etiology) OR drug fatality/etiology)/de		
OR			
Étape 38	((Opioid-Related Disorders/mortality AND Opioid-Related Disorders/etiology) OR (Morphine Dependence/mortality AND Morphine Dependence/etiology) OR (Opium Dependence/mortality AND Opium Dependence/etiology))/de		
AND			
Étape 3			
MÉTA-ANALYSES, REVUES SYSTÉMATIQUES		Janv. 09 Sept. 21	6
(Étape 35 OR Étape 36 OR Étape 37 OR Étape 38) AND Étape 4			
ESSAIS CLINIQUES		Janv. 09 Sept. 21	30
(Étape 35 OR Étape 36 OR Étape 37 OR Étape 38) AND Étape 16			
COHORTES		Janv. 09 Sept. 21	78
(Étape 35 OR Étape 36 OR Étape 37 OR Étape 38) AND Étape 17			
PRÉVENTION			
RECOMMANDATIONS, CONFÉRENCES DE CONSENSUS		Janv. 09 Sept. 21	12
Étape 39	(codeine OR methylmorphine OR dihydrocodeine OR tramadol OR morphine OR nalbuphine OR hydromorphone OR tapentadol OR oxycodone OR fentanyl OR pethidine OR meperidine OR demerol OR buprenorphine OR methadone OR opioid OR opioids OR opiate OR opiates)/ti AND (overdose OR overdoses OR lethal OR fatal OR mortal OR mortality OR die OR dies OR died OR dying OR death OR deaths OR dead OR deadly OR victim OR victims OR succomb OR succombs OR succombing OR succombed OR decimate OR decimates OR decimating OR decimated OR wipe out OR wipes out OR wiped out OR kill OR kills OR killed OR killing OR poisoning)/ti AND (prevent OR prevents OR preventing OR prevention OR keep from OR keeps from OR keeping from OR avoid OR avoids OR avoiding OR reverse OR reverses OR reversal)/ti		

OR			
Étape 40	(Analgesics, Opioid OR Buprenorphine OR Codeine OR Dihydrocodeine OR Fentanyl OR Hydromorphone OR Meperidine OR Methadone OR Morphine OR Nalbuphine OR Narcotic analgesic agent OR Opiate OR Opiate Alkaloids OR Oxycodone OR Pethidine OR Tapentadol OR Tramadol)/de AND (Drug Overdose OR Death OR Mortality OR Substance-Related Disorders/mortality OR Narcotic-Related Disorders/mortality OR Drug Misuse/mortality OR Prescription Drug Misuse/mortality OR Prescription Drug Overuse/mortality OR Drug Overdose OR drug fatality OR mortality)/de AND (Primary Prevention OR Secondary Prevention OR Tertiary Prevention OR Quaternary Prevention OR Preventive Medicine OR preventive health service)/de		
OR			
Étape 41	(Opioid-Related Disorders/mortality OR Morphine Dependence/mortality OR Opium Dependence/mortality)/de AND (Primary Prevention OR Secondary Prevention OR Tertiary Prevention OR Quaternary Prevention)/de		
OR			
Étape 42	(Analgesics, Opioid OR Buprenorphine OR Codeine OR Dihydrocodeine OR Fentanyl OR Hydromorphone OR Meperidine OR Methadone OR Morphine OR Nalbuphine OR Narcotic analgesic agent OR Opiate OR Opiate Alkaloids OR Oxycodone OR Pethidine OR Tapentadol OR Tramadol)/de AND (Drug Overdose/prevention & control OR Drug Overdose/prevention)/de		
AND			
Étape 3			
MÉTA-ANALYSES, REVUES SYSTÉMATIQUES		Janv. 09 Sept. 21	18
(Étape 39 OR Étape 40 OR Étape 41 OR Étape 42) AND Étape 4			
ESSAIS CLINIQUES		Janv. 09 Sept. 21	61
(Étape 39 OR Étape 40 OR Étape 41 OR Étape 42) AND Étape 16			
COHORTES		Janv. 09 Sept. 21	51
(Étape 39 OR Étape 40 OR Étape 41 OR Étape 42) AND Étape 17			
TRAITEMENT			
RECOMMANDATIONS, CONFÉRENCES DE CONSENSUS		Janv. 09 Sept. 21	16
Étape 43	(codeine OR methylmorphine OR dihydrocodeine OR tramadol OR morphine OR nalbuphine OR hydromorphone OR tapentadol OR oxycodone OR fentanyl OR pethidine OR meperidine OR demerol OR buprenorphine		

	OR methadone OR opioid OR opioids OR opiate OR opiates)/ti AND (overdose OR overdoses OR poisoning OR poisonings)/ti AND (treat OR treats OR treating OR treatment OR treatments OR therapy OR therapies OR pharmacotherapy OR pharmacotherapies OR therapeutic OR therapeutics OR therapeutical OR manage OR manages OR managing OR management OR medicate OR medicates OR medication OR medications OR caring OR address OR addresses OR addressing OR reduce OR reduces OR reducing OR reduction OR tackle OR tackles OR tackling OR tackled OR mitigate OR mitigates OR mitigating OR naloxone)/ti		
OR			
Étape 44	(Codeine OR Tramadol OR Morphine OR Nalbuphine OR Hydromorphone OR Tapentadol OR Oxycodone OR Fentanyl OR Meperidine OR Buprenorphine OR Methadone OR Opiate Alkaloids OR Analgesics, Opioid)/de AND (Drug Overdose)/de AND (Naloxone/therapeutic use)/de		
OR			
Étape 45	(Analgesics, Opioid OR Buprenorphine OR Codeine OR Dihydrocodeine OR Fentanyl OR Hydromorphone OR Meperidine OR Methadone OR Morphine OR Nalbuphine OR Narcotic analgesic agent OR Opiate OR Opiate Alkaloids OR Oxycodone OR Pethidine OR Tapentadol OR Tramadol)/de AND (Drug Overdose/diet therapy OR Drug Overdose/drug therapy OR Drug Overdose/therapy OR Drug Overdose/rehabilitation OR Drug Overdose/rehabilitation OR Drug Overdose/therapy OR Drug Overdose/drug therapy OR Drug Overdose/disease management)/de		
AND			
Étape 3			
MÉTA-ANALYSES, REVUES SYSTÉMATIQUES		Janv. 09 Sept. 21	42
(Étape 43 OR Étape 44 OR Étape 45) AND Étape 4			
ESSAIS CLINIQUES		Janv. 09 Sept. 21	110
(Étape 43 OR Étape 44 OR Étape 45) AND Étape 16			
COHORTES		Janv. 09 Sept. 21	164
(Étape 43 OR Étape 44 OR Étape 45) AND Étape 17			

de : descripteur ; ti : titre ; ab : résumé ; * : explosion du terme générique ; type : type de publication ; so : nom du journal

Sites internet consultés

Dans le cadre de cette recommandation, les sites suivants ont été consultés :

- Académie nationale de médecine
- Académie nationale de pharmacie
- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)
- Assemblée nationale

- Assurance maladie
- Bibliothèque médicale Lemanissier
- Catalogue et index des sites médicaux francophones (CISMeF)
- Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques (DREES)
- Fédération addiction
- Haute Autorité de santé (HAS)
- Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm). Expertises collectives
- Ministère de la Santé
- Mission interministérielle de Lutte contre les drogues et les conduites addictives (MILDECA)
- Observatoire du médicament, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique (OMéDIT) Centre
- Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT)
- Observatoire français des médicaments antalgiques (Ofma)
- Réseau de prévention des addictions (RESPADD)
- Réseau français d'addictovigilance
- Société française d'étude et de traitement de la douleur (SFETD)
- Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE)
- Office fédéral de la santé publique (OFSP)
- *Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information* (DIMDI)
- *European Medicines Agency* (EMA)
- *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction* (EMCDDA)
- Conseil scientifique domaine de la santé du Luxembourg
- *Norwegian Knowledge Centre for the Health Services*
- *Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services* (SBU)
- *BMJ Best Practice*
- *British Association for Psychopharmacology* (BAP)
- *British Medical Association* (BMA)
- *British Pain Society*
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE)
- *Public Health England*
- *Royal College of General Practitioners* (RCGP)
- *Royal College of Psychiatrists* (RCPsych)
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN)
- *UK Advisory Council on the Misuse of Drugs*
- *UK Department of Health* (DoH)
- *UK Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA)
- *UK National Institute for Health Research* (NIHR)
- *UK National Treatment Agency for Substance Misuse* (NTA)
- Agence de la santé publique du Canada
- *Alberta College of Family Physicians*
- *British Columbia Centre on Substance Use*

- *Canada Centre for Addiction and Mental Health* (CAMH)
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH)
- *Canadian Institutes of Health Research* (CIHR) *Canadian Research Initiative in Substance Misuse*
- *Canadian Society of Addiction Medicine*
- Collège des médecins du Québec (CMQ)
- *College of Physicians & Surgeons of Alberta* (CPSA)
- *College of Physicians and Surgeons of British Columbia*
- *College of Physicians and Surgeons of Saskatchewan*
- *College of Physicians and Surgeons of Newfoundland and Labrador*
- Gouvernement du Canada
- *Guidelines and Protocols Advisory Committee British Columbia*
- *Health Quality Ontario* (HQO)
- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ)
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux du Québec (INESSS)
- Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec (MSSS)
- *Registered Nurses' Association of Ontario* (RNAO)
- *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ)
- *American College of Physicians*
- *American Pain Society*
- *American Psychological Association* (APA)
- *American Society for Pain Management Nursing*
- *American Society of Addiction Medicine* (ASAM)
- *Center for Drug Evaluation and Research* (CDER)
- *Centers for Disease Control* (CDC)
- *Institute for Clinical and Economic Review* (ICER)
- *Institute for Clinical Systems Improvement* (ICSI)
- *Kaiser Permanente*
- *Michigan Quality Improvement Consortium* (MQIC)
- *National Academies of Sciences*
- *The Commonwealth Fund*
- *US Department of Health and Human Services* (HHS)
- *US Department of Veterans Affairs*
- *US Drug Enforcement Administration* (DEA)
- *US Food and Drug Administration* (FDA)
- *US Government Accountability Office* (GAO)
- *US National Institute on Drug Abuse* (NIDA)
- *US National Institutes of Health* (NIH)
- *US Preventive Services Task Force* (USPTF)
- *US Substance Abuse and Mental Health Services Administration* (SAMHSA)
- *Australian Clinical Practice Guidelines*
- *National Health and Medical Research Council* (NHMRC)

- *New Zealand Ministry of Health*
- *Organisation for Economic Co-operation and Development* (OECD)
- *World Health Organization* (WHO)

➔ Critères de sélection des articles

La revue systématique de la littérature a été limitée aux études relatives à l'efficacité ou la sécurité des interventions proposées.

Ont été incluses dans la revue systématique de la littérature les publications suivantes, en français ou anglais :

- recommandations de bonne pratique (revue systématique + avis d'experts pluridisciplinaires + avis de représentants d'usagers) publiées depuis 2009 ;
- revues systématiques d'essais contrôlés, avec ou sans méta-analyse, publiées en français ou anglais depuis 2009 ;
- essais contrôlés randomisés ou non, publiés depuis 2009 et dont la publication est postérieure aux revues systématiques répondant à la même question ;
- études de cohorte ou études comparatives publiées depuis 2009 et dont la publication est postérieure aux revues systématiques répondant à la même question.

➔ Résultats

Nombre de références identifiées : 4 453

Nombre de références analysées : 491

Nombre de références retenues : 223

Annexe 3. Caractéristiques méthodologiques des revues de la littérature citées pour la douleur aiguë

Société savante/Auteurs **Année** **Référence**	**Recherche systématique de la littérature**	**Critères d'inclusion des articles**	**Critères d'exclusion des articles**	**Analyse des articles explicités**	**Nombre d'articles inclus** **Type d'études** **(nombre de patients)** **Population**	**Intervention** **I** **Contrôle** **C**	**Conclusions des auteurs cohérentes avec les données de la littérature présentées**	***Niveau de preuve***
***American College of Physicians*, 2017 (25)**	Oui	Oui	Oui	Oui (critères de l'*US Task Force*/AMSTAR)	46 ECR ou revues syst. Adultes avec douleur lombaire aiguë	I : traitement médicamenteux ou combinaison de médicaments C : placebo ou autre traitement médicamenteux	Oui	***Oui***
***Canadian Headache Society*, 2015 (42)**	Oui	Oui	Oui	Oui (selon le *Cochrane Handbook*)	44 ECR Patients adultes se présentant aux urgences pour une migraine	I : traitement médicamenteux de la migraine C : placebo ou autre traitement médicamenteux de la migraine	Oui	***Oui*** ***Conflits d'intérêts relevés***
Tucker *et al.*, 2019 (31)	Oui	Oui	Oui	Oui (selon le *Cochrane Handbook*)	14 ECR () Patients de plus de 18 ans	I : opioïde C : placebo ou opioïde	Oui	***Oui***

Sanger *et al.*, 2019 (32)	Oui	Oui	Non	Oui (*Cochrane risk of bias tool* ou *Newcastle Ottawa Scale* et GRADE)	4 ECR, Obs (11 522) Patients adultes > 18 ans, avec lombalgie aiguë < 12 semaines, dans n'importe quel contexte de soin	I : prescription de n'importe quel opioïde C : placebo ou opioïde illicite ou autre opioïde prescrit ou autre alternative thérapeutique	Oui	***Oui***
Moore *et al.*, 2018 (37)	Oui (méta-revue)	Oui	Non	Oui (AMSTAR-2)	5 Revues systématiques (58 000) Patients adultes avec douleur dentaire aiguë	I : médicament par voie orale	Oui	***Oui***
Busse *et al.*, 2020 (36)	Oui (+ méta-analyse en réseau)	Oui	Oui	Oui (*Cochrane risk of bias tool*)	207 ECR (32 959) Adultes ayant blessure musculosquelettique (hors lombalgie)	I : intervention visant à diminuer la douleur dans contexte de soin ambulatoire C : placebo ou autre intervention	Oui	***Oui***
Zanjir *et al.*, 2020 (38)	Oui (+ méta-	Oui	Oui	Oui (*Cochrane risk of bias tool* + GRADE)	11 ECR	I : médicaments utilisés en	Oui	***Oui***

	analyse en réseau)				(706) Adultes après ttt odontique non chirurgical	prévention ou réduction de la douleur C : placebo ou autre médicament		
Raff *et al.*, 2019 (55)	Oui (*a priori* mais pas bien décrit)	Oui	Oui	Oui (*Jadad scale*)	11 ECR Adultes (> 18 ans) ayant douleur post-opératoire aiguë	I : fentanyl ou sufentanil ou oxycodone ou morphine C : un des antalgiques opioïdes sus-cité	Oui	***Non*** ***Conflit d'intérêts Mundipharma relevé***
Tan et Conroy, 2018 (56)	Oui	Oui	Oui	Oui (JBI-MAStARI)	8 ECR (506) Patients ayant eu une chirurgie	I : oxycodone IV seule ou en association avec un autre antalgique C : autre antalgique ou placebo	Oui	***Oui***
Katz *et al.*, 2017 (57)	Oui	Oui	Oui	Oui (*comprehensive critical appraisal tool based on the NICE guidelines*)	13 ECR Patients adultes ayant douleur post-opératoire modérée à sévère (EVA > 4)	I : sufentanil sublingual en tablettes ou PCA IV ou autre modalité PCA C : autre antalgique opioïde	Non	***Oui***

Moore *et al.*, 2015 (58)	Oui	Oui	Oui	Oui	39 Revue de la littérature des revues systématiques ayant inclus des ECR double aveugle Adultes ayant douleur post-opératoire au moins modérée	I : administration d'une dose orale unique d'antalgique ou de placebo	Oui	***Oui***
***Società Italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva*, 2015 (47)**	Non	Non	Non	Oui (GRADE)	NA	NA	Oui	***Non***
Sin *et al.*, 2019 (43)	Oui	Oui	Oui	Oui (GRADE)	25 ECR (2 223) Patients avec douleur aiguë dans le contexte de soins des urgences	I : médicaments antalgiques non opioïdes C : médicaments antalgiques opioïdes	Oui	***Oui***
de Vries *et al.*, 2019 (44)	Oui	Oui	Oui	Oui (*Cochrane Collaboration Tool*)	1 ECR (194)	I : médicament opioïde	Oui	***Oui***

					Patients âgés (> 65 ans) avec douleur aiguë (< 7 jours) consultant aux urgences	C : médicament opioïde		
MacKenzie *et al.*, 2016 (45)	Oui	Oui	Oui	Non	Études des caractéristiques PK-PD et des évènements cliniques associés aux opioïdes Patients adultes ayant traumatisme aigu	NA	NA	***Non***
Hersh *et al.*, 2011 (59)	Non	Non	Non	Non	NA	Douleur aiguë dentaire	NA	***Non***
Mialou *et al.*, 2010 (60)	Non	Non	Non	Non	NA	NA	NA	***Non***
Victorri-Vigneau et al., 2012 (61)	***Non***	***Non***	***Non***	***Non***	***NA***	***NA***	***NA***	***Non***

Annexe 4. Caractéristiques méthodologiques des recommandations internationales citées pour la douleur aiguë

Société savante/Auteurs Année Référence	Titre Méthode	Recherche systématique de la littérature	Niveau de preuve	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture Validation externe
Haute Autorité de santé, 2019 (30)	Recommandations	Non	Non	Oui	Oui
***Orthopaedic Trauma Association*, 2019 (35)**	Association d'orthopédie traumatologique nord-américaine Recommandations selon GRADE	Revue de la littérature non systématique	Oui Conflit d'intérêts relevé	15 experts en traumatologie orthopédique ou gestion de la douleur	Relecture par l'Association d'orthopédie traumatologique
Oliveira *et al.*, 2018 (29)	Revue systématique des recommandations de bonne pratique, évaluée selon grade	Oui (revue de RBP)	Oui	Non	Non
***American College of Physicians*, 2017 (26)**	*American College of Physicians* Recommandations	Oui (revue systématique d'ECR)	Oui	Oui	Oui
***American College of Occupational and Environmental Medicine*, 2014 (24)**	Recommandations	Revue de la littérature compréhensive	Oui	Oui	Relecture par le groupe
***American Academy of Emergency Medicine*, 2018 (39)**	*American Academy of Emergency Medicine* Recommandation à partir d'une revue de la littérature	Résumés sélectionnés par 2 auteurs puis articles texte entier évalués par le panel	Oui	Panel multidisciplinaire d'experts en pharmacologie et en médecine d'urgence	Relecture par le panel
Broida *et al.*, 2017 (46)	Revue différentes recommandations fédérales aux États-Unis sur la prescription des médicaments antalgiques	Non	Non	Non	Non
***Society of Hospital Medicine*, 2018 (48)**	*Society of Hospital Medicine* Recommandations faites à partir d'une revue systématique des	Oui (méta-revue des recommandations cliniques évaluées avec AGREE II)	Oui	Non déterminé	Oui

	recommandations de bonne pratique sur la douleur aiguë (49)				
***American Pain Society/American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine/American Society of Anesthesiologists*, 2016 (50)**	*American Pain Society/American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine/American Society of Anesthesiologists* Recommandation à partir d'une revue systématique de la littérature	Oui	Oui	Oui (anesthésie, médecine de la douleur, chirurgie, obstétrique et gynécologie, pédiatrie, médecine hospitalière, soins infirmiers, soins primaires, physiothérapie et psychologie)	Oui par experts extérieurs et sociétés savantes
***American Society of Anesthesiologists*, 2012 (51)**	*American Society of Anesthesiologists* Recommandations à partir d'une revue de la littérature	Non	Oui	Oui	Oui
***Italian Society of Anesthesia, Analgesia, Resuscitation and Intensive Care*, 2010 (52)**	*Italian Society of Anesthesia, Analgesia, Resuscitation and Intensive Care*	Revue de littérature non systématique	Oui	Oui (méthode de consensus par ronde Delphi)	Oui
Société française d'anesthésie et de réanimation, 2016 (53)	Recommandations à partir de méta-analyses ou revue systématique si pas de méta-analyse disponible	Oui (GRADE)	Non	Groupe d'experts monodisciplinaire	Oui

Annexe 5. Caractéristiques méthodologiques des recommandations internationales et revues systématiques citées pour les douleurs chroniques non cancéreuses

Société savante/Auteurs Année Référence	Année	Société savante	INDICATION – type de texte	Recherche systématique de la littérature	Critères d'inclusion des articles	Critères d'exclusion des articles	Analyse des articles explicités	Nombre d'articles inclus Type d'études (nb de patients) population	Commentaires
***European Pain Federation*, 2017 (62)**	2017	*European Pain Federation*	Opioïdes pour DCNC – Recos						Méthodo non décrite
Kroenke *et al.*, 2009 (63)	2009	non	DCNC – Revue narrative	non	non	non	oui	non	
Papaleontiou *et al.*, 2010 (64)	2010	non	DCNC chez patients > 60 ans Méta-analyse	oui	oui		oui	oui	
Stein *et al.*, 2010 (65)	2010	Résumé des reco de la Société allemande d'étude de la douleur	DCNC – Revue syst. et recos	oui	oui	non	non	non	
Société française d'évaluation et de traitement de la douleur, 2016 (66)	2016	SFETD	Opioïdes pour DCNC – Recos	oui	oui	oui	oui	oui	Mais dans le texte complet de l'argumentaire
American Society of Interventional Pain	2017	*American Society of Interventional Pain Physicians*	Opioïdes pour DCNC – Recos	oui	oui	oui	oui	Oui	

***Physicians*, 2017 (67)**									
Welsch *et al.*, 2015 (68)	2015	non	DCNC opioïdes *vs* non opioïdes – Revue syst. et méta-analyse	oui	oui	oui	oui	oui	
Busse *et al.*, 2018 (69)	2018	non	Opioïdes pour DCNC – Revue syst. et méta-analyse	oui	oui	oui	oui	oui	
Sehgal *et al.*, 2013 (70)	2013	non	DCNC – Revue litt.				oui	oui	
Meske *et al.*, 2018 (71)	2018	non	Opioïdes *vs* placebo pour DCNC – Méta-analyse des essais en *Enriched Enrollement Randomized Withdrawal Trials*	oui	oui	oui	oui	oui	
Rees *et al.*, 2015 (72)	2015	*Prostatis Expert Reference Group*	Prostatite bactérienne chronique ou prostatite chronique/Douleur pelvienne chronique homme – Recos	oui	oui		oui		
Lara-Solares *et al.*, 2017 (73)	2016	*Key opinion leaders* d'Amérique latine lors d'un sommet de travail (avril 2015) : *Change Pain Latin America*	Opioïdes pour DCNC – Recos						Méthodo non décrite
Gaskell *et al.*, 2016 (74)	2016	*Cochrane*	Oxycodone pour FM – Revue syst. méta-analyse	oui	oui	oui	oui	oui	
***European League Against Rheumatism*, 2017 (75)**	2017	EULAR	PEC de la FM – Revue syst. et recos	oui	oui		oui	oui	Méthodo à part mais disponible
Haute Autorité de santé/Collège national	2017	HAS – Collège national des gynécologues et obstétriciens français	PEC de l'endométriose – Recos						Méthodo non décrite

des gynécologues et obstétriciens français, 2017 (76)									
Société des obstétriciens et gynécologues du Canada, 2018 (77)	2018	Société des obstétriciens et gynécologues du Canada	PEC de la douleur pelvienne chronique – Recos	oui					
Kuijpers *et al.*, 2011 (78)	2011	non	Lombalgie chronique – Revue syst. et méta-analyse	oui	oui	oui	oui	oui	
White *et al.*, 2011 (79)	2011	non	Lombalgie chronique – Revue syst.	oui	oui	oui	oui		
***American College of Physicians*, 2017 (25)**	2017	*American College of Physicians*	Lombalgie chronique – Revue systématique et méta-analyse	oui	oui	oui	oui	oui	
Chaparro *et al.*, 2014 (80)	2014	non/*Cochrane*	Lombalgie chronique – Revue syst. méta-analyse	oui	oui	oui	oui	oui	
Warner, 2012 (81)	2012	non	DCNC – Revue litt.						Méthodo non décrite
***American Society of Anesthesiologists/American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 2010 (82)**	2010	*American Society of Anesthesiologists/American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine*	DCNC – Reco globale de PEC des DCNC	oui	non	non	non	non	
Altman et Smith, 2010 (83)	2010	non	Arthrose et lombalgie chronique – Revue syst.	oui	non	non	non	non	
Noori *et al.*, 2019 (84)	2019	non	Opioïdes *vs* non opioïdes pour NP, douleur PR,	oui	oui	oui	oui	oui	

			lombalgie chronique – Revue narrative						
Petzke *et al.*, 2020 (85)	2020	non	Opioïdes pour lombalgie chronique – Revue syst. et méta-analyse	oui	oui	oui	oui	oui	
***American College of Physicians*, 2017 (26)**	2017	*American College of Physicians*	Lombalgie chronique – Recos	oui	oui	oui	oui	oui	
Petzke *et al.*, 2015 (86)	2015	non	Opioïdes et lombalgie chronique – Revue syst. et méta-analyse	oui	oui	oui	oui	oui	
Schaefert *et al.*, 2015 (87)	2015	non	Opioïdes et arthrose – Revue syst. et méta-analyse	oui	oui	oui	oui	oui	
Bannuru *et al.*, 2019 (88)	2019	OARSI	PEC arthrose genou, hanche et polyarticulaire – Revue syst. et recos	oui	oui	oui	oui		
MacLean et Schwartz, 2015 (89)	2015	non	Tramadol pour FM – Revue						Méthodo non décrite
Pereira da Rocha *et al.*, 2020 (90)	2020	non	Tramadol pour FM – Revue syst.	oui	oui		oui	oui	
Dworkin *et al.*, 2010 (91)	2010	non	DN – Revue de recos						Méthodo non décrite
American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine/American Academy of	2011	*American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine/American Academy of Neurology/American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation*	DN diabétique – Recos	oui	oui		oui		

***Neurology/American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2011 (92)**									
***Canadian Pain Society*, 2017 (93)**	2017	*Canadian Pain Society*	Ttt pharmacologique des DN chroniques	oui	oui	oui			
Sommer *et al.*, 2015 (94)	2015	non	Opioïdes et DN – Revue syst. et méta-analyse	oui	oui	oui	oui	oui	
Duehmke *et al.*, 2017 (95)	2017	*Cochrane*	Tramadol pour DN – Revue syst. et méta-analyse	oui	oui	oui	oui	oui	
Cooper *et al.*, 2017 (96)	2017	*Cochrane*	Morphine pour DN – Revue syst. et méta-analyse	oui	oui	oui	oui	oui	
Reinecke *et al.*, 2015 (97)	2015	non	DCNC – Méta-analyse efficacité opioïdes	oui	oui	flou			Risque de biais évalué par auteurs sur base échelle ++/+/- et les études - ont été exclues de la méta-analyse
Lange *et al.*, 2010 (98)	2010	non	Tapentadol arthrose et lombalgie – Méta-analyse des études de phase 3 (ttt 12 semaines, tapentadol *vs* placebo ou oxy)	non				oui	Méta-analyses des essais de phase 3
Lauche *et al.*, 2015 (99)	2015	non	DCNC différences entre les opioïdes – Revue syst. et méta-analyse	oui	oui	oui	oui	oui	
Riemsma *et al.*, 2011 (100)	2011	non	Tapentadol douleurs chroniques sévères – Revue syst.	oui	oui	oui	oui	oui	

Santos *et al.*, 2015 (101)	2015	*Cochrane*	Tapentadol DC MSK – Revue syst. et méta-analyse	oui	oui	oui	oui	oui	
Lange *et al.*, 2017 (102)	2017	non	Tapentadol pour douleur chronique de gonarthrose – Analyse poolée de 2 ECR	non				oui	Analyse poolée de 2 ECR
Baron *et al.*, 2017 (103)	2016	non	Tapentadol LP pour DCNC – Revue des RCT	oui	oui		oui		
Mercier *et al.*, 2014 (104)	2014	non	DCNC – Méta-analyse efficacité et tolérance tramadol *vs* tapentadol	oui	oui	oui	oui	oui	Détails dans matériel supp de l'article
Pedersen *et al.*, 2014 (105)	2014	non	DCNC – Revue syst. LP *vs* LI	oui	oui	oui	oui	oui	
Manchikanti *et al.*, 2011 (106)	2011	non	DCNC – Revue syst. (étude avec suivi ≥ 12 semaines)	oui	oui	non	oui	oui	
Moisset *et al.*, 2020 (107)	2020	SFETD, APNET, SFN	PEC douleurs neuropathiques – Revue syst. et recos	oui	oui		oui	oui	Recherche à partir de 2013, il est considéré que publications avant 2013 ont été incluses dans les revues et méta-analyses
Tzadok et Ablin, 2020 (108)	2020	non	Pharmacothérapie FM – Revue						Méthodo non décrite
Häuser *et al.*, 2015 (109)	2015	non	Ttt opioïde au long cours (> 6 mois) DCNC – Revue syst. et méta-analyse	oui	oui	oui	oui	oui	
Manchikanti *et al.*, 2011 (110)	2011	non	DCNC ttt long terme (≥ 1 an) – Revue narrative	oui	oui	non			
Chou *et al.*, 2015 (111)	2015	*Agency for Healthcare Research and Quality*	Ttt opioïde au long cours (> 3 mois) et DCNC – Revue syst.	oui	oui	oui	oui	oui	

***Centers for Disease Control and Prevention*, 2016 (112)**	2016	*Centers for Disease Control and Prevention* – États-Unis - Écriture et relecture par représentants multiples sociétés savantes	Opioïdes pour DCNC – Recos	oui	oui				
Noble *et al.*, 2010 (113)	2010	*Cochrane*	DCNC, ttt opioïde à long terme (> 6 mois) – Revue syst. et méta-analyses	oui	oui	oui	oui	oui	
Derry *et al.*, 2016 (114)	2016	*Cochrane*	Fentanyl et DN – Revue syst. et méta-analyse	oui	oui	oui	oui	oui	
Wiffen *et al.*, 2016 (115)	2016	*Cochrane*	Paracétamol +/- codéine ou dihydrocodéine pour DN – Revue syst. et méta-analyse	oui	oui				Pas d'étude retrouvée
Lange *et al.*, 2018 (116)	2018	non	Tapentadol dans douleur d'arthrose du sujet âgé – Analyse poolée de 2 ECR	non				oui	Analyse poolée de 2 ECR
Zielińska *et al.*, 2019 (117)	2019	non	PEC douleur des MICI – Revue						Méthodo non décrite
Cheung *et al.*, 2016 (118)	2016	*Hospital Authority Multidisciplinary Committee on Pain Medicine* – Hong Kong	Opioïdes chroniques pour DCNC – Recos						Méthodo non décrite
Raff *et al.*, 2013 (119)	2013	*Cape Pelvic Pain Society, South African Rheumatism and Arthritis Association, South African Society of Anesthesiologists*	DCNC – Recos						Méthodo non décrite
Højsted *et al.*, 2012 (120)	2012	non	Effet cognitif opioïdes – Revue syst.						Méthodo non décrite

Els *et al.*, 2017 (123)	2017	*Cochrane*	EI pour ttt à moyen et long terme par opioïdes dans DCNC – Revue de revues	oui	oui	oui	oui	oui	
Kim *et al.*, 2017 (124)	2017	*Korean Pain Society*	Opioïdes et DCNC – Recos						Méthodo non décrite
Nuckols *et al.*, 2014 (125)	2014	non	DCNC – Revue syst. des recos	oui	oui	oui	oui	oui	
Minozzi *et al.*, 2013 (126)	2012	non	Risque de dépendance – Revue syst.	oui	oui	oui	oui	oui	
Vowles *et al.*, 2015 (127)	2015	non	Abus, mésusage et addiction dans DCNC – Revue syst.	oui	oui		oui	oui	
Voon *et al.*, 2017 (128)	2017	non	DCNC et mésusage opioïdes – Revue syst. de revues	oui	oui	oui	oui	oui	
Higgins *et al.*, 2018 (129)	2018	non	Incidence abus et dépendance chez patients sous opioïdes pour DCNC – Revue syst. et méta-analyse	oui	oui	oui	oui	oui	
Just *et al.*, 2016 (130)	2016	non	Dépendance aux opioïdes – Revue	oui	non	non	non	non	
Fine, 2012 (131)	2012	non	DC chez sujet âgé – Recos						Méthodo non décrite
Mai *et al.*, 2015 (132)	2015	non	Opioïdes pour accident du travail – Recos						Méthodo non décrite
***American Academy of Addiction Psychiatry*, 2009 (133)**	2009	*American Academy of Addiction Psychiatry*	DCNC – Reco de prescription des opioïdes						Méthodo non décrite

Rolfs *et al.*, 2010 (134)	2010	Groupe travail multidisciplinaire Utah	Opioïdes pour DCNC – Reco de bonne prescription	oui	non	non	non	non	Revue systématique des autres recos exclusivement
Kahan *et al.*, 2011 (135)	2011	*National Opioide Use Guideline Group,* Canada	DCNC – Recos	non	non	non	non	non	Résumé de l'article de Kahan *et al.*, 2011 (136)
***American College of Occupational and Environmental Medicine*, 2014 (24)**	2014	*American College of Occupational and Environmental Medicine*	Opioïdes pour DCNC – Recos						Méthodo non décrite, introuvable à l'adresse indiquée
Kahan *et al.*, 2011 (136)	2011	*Federation of Medical Regulatory Authorities of Canada*	DCNC – Recos						Basées sur revue syst. Furlan *et al.* (antérieure à période de recherche)
***American Society of Interventional Pain Physicians*, 2012 (137)**	2012	*American Society of Interventional Pain Physicians*	DCNC – Recos	oui	oui	oui	oui	non	Méthodologie dans 1re partie[9]
Smith *et al.*, 2014 (138)	2014	Groupe douleur du *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*	DCNC – Recos de prise en charge non spécialisée	oui					Méthodologie générale de recommandations expliquée sur le site internet de la société savante
Cheung *et al.*, 2014 (139)	2014	non	Opioïdes dans DCNC – Revue de *guidelines*	oui	oui	non	oui		
***Pain Association of Singapore*, 2013 (140)**	2013	*Pain Association of Singapore*	DCNC – Recos	oui	oui	non	oui	non	

[9] *American Society of Interventional Pain Physicians*, Manchikanti L, Abdi S, Atluri S, Balog CC, Benyamin RM, *et al*. *American Society of Interventional Pain Physicians* (ASIPP) *guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain: Part I-evidence assessment. Pain Physician* 2012;15(3 Suppl):S1-65.

***Chinese Association for the Study of Pain*, 2019 (141)**	2019	*Chinese Association for the Study of Pain*	PEC lombalgie chronique aspécifique – Recos						Méthodo non décrite
***International Society of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology*, 2015 (142)**	2015	Société autrichienne, anglaise, allemande, française, hollandaise, suédoise et internationale de *Psychosomatic* *Obstetrics and Gynaecology*	Douleurs pelviennes chroniques – Recos	oui					
Busse *et al.*, 2017 (143)	2017	Canada Multiexperts groupe écriture, groupe de lecture	Opioïdes et DCNC – Recos	oui					
***Department of Veterans Affairs/Department of Defense*, 2018 (144)**	2018	*Department of Veterans Affairs/Department of Defense*	Opioïdes pour DCNC – Recos	oui					
***Oklahoma Health Care Authority*, 2014 (145)**	2014	Groupe de travail, recos validées par nombreuses sociétés/fédérations de professionnels du soin de l'Oklahoma	DCNC – Recos						Méthodo non décrite
***British Pain Society*, 2012 (146)**	2012	*British Pain Society*	Opioïdes pour DCNC – Recos						Méthodo non décrite
Dureja *et al.*, 2017 (147)	2017	*Pain Working Group* Inde	Ttt pharmacologique DCNC – Recos	oui					

***American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2018 (148)**	2018	*American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation*	Opioïdes pour DCNC						Méthodo non décrite
Guerriero, 2017 (149)	2017	non	Opioïdes DCNC patients âgés – Revue						Méthodo non décrite
Pillastrini *et al.*, 2012 (150)	2011	non	Lombalgie chronique – Revue des *guidelines*	oui	oui	non	non	oui	
***Canadian Pain Society*, 2014 (151)**	2014	*Canadian Pain Society*	DN – Recos	oui	oui	oui	non	non	
Els *et al.*, 2017 (152)	2017	*Cochrane*	Fortes doses opioïdes dans DCNC – Revue de revues	oui	oui	oui	oui	oui	
Meroni *et al.*, 2021 (153)	2019	non	Preuves de PEC de la lombalgie chronique – Recos	oui	oui	oui	oui	oui	
López-Martínez *et al.*, 2019 (154)	2019	non	DCNC, stress post-trauma et opioïdes – Revue syst.	oui	oui	oui	oui	oui	

Annexe 6. Caractéristiques méthodologiques des recommandations et revues de la littérature pour la prévention du trouble de l'usage d'opioïdes et des surdoses

Auteurs, Année, Référence, Pays	Titre Méthode	Recherche systématique de la littérature	Niveau de preuve	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture Validation externe
		Oui/Non	Oui/Non	Oui/Non	Oui/Non
***American Society of Addiction Medicine*, 2020 (188)** **États-Unis**	*National Practice Guideline for the Treatment of Opioid Use Disorder* Méthode : *RAND Corporation* (RAND)/*University of California*, Los Angeles (UCLA) *Appropriateness Method* (RAM)	OUI	NON	OUI	OUI
Korownyk *et al.*, 2019 (193) **Canada**	*Managing opioid use disorder in primary care: PEER simplified guideline* Méthode : GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)	OUI	OUI	OUI	OUI
***New York State Department of Health AIDS Institute*, 2021 (189)** **États-Unis**	*Treatment of Opioid Use Disorder* Méthode : revue de la littérature et des *guidelines* existants	OUI	OUI	OUI	OUI
***Canadian Research Initiative in Substance Misuse*, 2018 (194)** **Canada**	*Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline*	OUI	OUI	OUI	OUI

	Méthode : GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)				
***Health Service Executive*, 2016 (196)** **Irlande**	*Clinical Guidelines for Opioid Substitution Treatment* Méthode : revue de la littérature et des *guidelines* existants	OUI	NON	OUI	OUI
***Australian Department of Health*, 2014 (190)** **Australie**	*National Guidelines for Medication-Assisted Treatment of Opioid Dependence* Méthode : revue de la littérature et des *guidelines* existants	OUI	OUI	OUI	OUI
***British Association for Psychopharmacology*, 2012 (195)** **Royaume-Uni**	*BAP updated guidelines: evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance abuse, harmful use, addiction and comorbidity: recommendations from BAP* Méthode : revue de la littérature et des *guidelines* existants	OUI	OUI	NON	OUI
Dematteis *et al.*, 2017 (191)	*Recommendations for buprenorphine and methadone therapy in opioid use disorder: a European consensus* Méthode : recommandations d'experts basées sur une revue des recommandations antérieures	OUI	NON	OUI	?
Société française d'évaluation et de traitement de la douleur, 2016 (66)	Utilisation des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse chez l'adulte. Recommandations de bonne	OUI	OUI	OUI	OUI

	pratique clinique par consensus formalisé Méthode : recommandations élaborées en suivant les recommandations de la HAS pour le développement de recommandations par consensus				
Busse *et al.*, 2017 (143) **Canada**	*Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain* Méthode : recommandations d'experts basées sur une revue de la littérature	OUI	OUI	OUI	OUI
Just *et al.*, 2016 (130) **Allemagne**	*Dependence on Prescription Opioids: Prevention, Diagnosis and Treatment* Méthode : revue de la littérature associée aux recommandations allemandes sur l'usage au long cours des opioïdes dans la douleur non cancéreuse	OUI	NON	NON	NON
***Centers for Disease Control and Prevention*, 2016 (112)** **États-Unis**	*CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain* Méthode : recommandations d'experts basées sur une revue de la littérature	OUI	OUI	OUI	OUI
Chou *et al.*, 2015 (111) **États-Unis**	*The Effectiveness and Risks of Long-Term Opioid Therapy for Chronic Pain: A Systematic Review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop* Méthode : revue de la littérature	OUI	OUI	NON	NON

Chimbar et Moleta, 2018 (197) **États-Unis**	*Naloxone Effectiveness: A Systematic Review* Méthode : revue de la littérature	OUI	NON	NON	NON
***European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*, 2016 (20)** **Europe**	*Preventing opioid overdose deaths with take-home naloxone* Méthode : revue de la littérature	OUI	NON	NON	NON

Annexe 7. Caractéristiques méthodologiques des recommandations internationales et revues de la littérature citées pour la prise en charge du trouble de l'usage d'opioïdes

Tableau a : Qualité méthodologique des recommandations internationales

Auteurs, Année, Référence, Pays	Titre Méthode	Recherche systématique de la littérature	Niveau de preuve	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture Validation externe
		Oui/Non	Oui/Non	Oui/Non	Oui/Non
***American Society of Addiction Medicine*, 2020 (188)** **États-Unis**	*National Practice Guideline for the Treatment of Opioid Use Disorder* *RAND Corporation* (RAND)/*University of California, Los Angeles* (UCLA) *Appropriateness Method* (RAM)	OUI	NON	OUI	OUI
Korownyk *et al.*, 2019 (193) **Canada**	*Managing opioid use disorder in primary care: PEER simplified guideline.* Méthode GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)	OUI	OUI	OUI	OUI
***New York State Department of Health AIDS Institute*, 2021 (189)** **États-Unis**	*Treatment of Opioid Use Disorder*	OUI	OUI	?	?
***Canadian Research Initiative in Substance Misuse*, 2018 (194)** **Canada**	*Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline*	OUI	OUI	OUI	OUI

	Méthode GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)				
***Health Service Executive*, 2016 (196)** **Irlande**	*Clinical Guidelines for Opioid Substitution Treatment* Méthode : revue de la littérature et des *guidelines* existants	OUI	NON	OUI	OUI
***Australian Department of Health*, 2014 (190)** **Australie**	*National Guidelines for Medication-Assisted Treatment of Opioid Dependence* Méthode : revue de la littérature et des *guidelines* existants	OUI	OUI	OUI	OUI
***British Association for Psychopharmacology*, 2012 (195)** **Royaume-Uni**	*BAP updated guidelines: evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance abuse, harmful use, addiction and comorbidity: recommendations from BAP* Méthode : revue de la littérature et des *guidelines* existants	OUI	OUI	NON	OUI
***Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*, 2020 (221)** **Canada**	*Injectable Opioid Agonist Treatment for Patients with Opioid Dependence: A Review of Clinical and Cost Effectiveness* Méthode : revue de la littérature et des *guidelines* existants	OUI	OUI	NON	NON
***Canadian Research Initiative in Substance Misuse*, 2019 (222)** **Canada**	*Injectable opioid agonist treatment for opioid use disorder: a national clinical guideline* Méthode GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)	OUI	OUI	OUI	OUI

Tableau b : Qualité méthodologique des revues de la littérature

Auteurs Année Référence	Recherche systématique de la littérature	Critères d'inclusion des articles	Critères d'exclusion des articles	Analyse des articles explicités	Nombre d'articles inclus Type d'études (nombre de patients) population	Intervention I Contrôle C	Conclusions des auteurs cohérentes avec les données de la littérature présentées	*Niveau de preuve*
Dematteis *et al., 2017 (191)*	***oui***	***oui***	***oui***	***Oui (grille d'analyse)***	***À compter***	***À compter***	***oui***	***non***

Annexe 8. Caractéristiques méthodologiques des recommandations internationales et revues de la littérature citées pour la prise en charge des surdoses

Tableau 12. Qualité méthodologique des recommandations internationales

Auteurs, Année, Référence, Pays	**Titre** **Méthode**	**Recherche systématique de la littérature**	**Niveau de preuve**	**Groupe d'experts pluridisciplinaire**	**Relecture** **Validation externe**
		Oui/Non	Oui/Non	Oui/Non	Oui/Non
***American Society of Addiction Medicine*, 2020 (188)** **États-Unis**	*National Practice Guideline for the Treatment of Opioid Use Disorder* *RAND Corporation* (RAND)/*University of California, Los Angeles* (UCLA) *Appropriateness Method* (RAM)	OUI	NON	OUI	OUI
***Substance Abuse and Mental Health Services Administration*, 2021 (200)** **États-Unis**	*Treatment Improvement Protocol 63: Medications for Opioid Use Disorder* Méthode : revue de la littérature et des *guidelines* existants	OUI	NON	OUI	OUI
***New York State Department of Health AIDS Institute*, 2021 (189)** **États-Unis**	*Treatment of Opioid Use Disorder*	OUI	OUI	?	?
***Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*, 2019 (199)** **Canada**	*Intranasal and Intramuscular Naloxone for Opioid Overdose in the Pre-Hospital Setting: A Review of Comparative Clinical and Cost-Effectiveness, and Guidelines* Méthode : revue de la littérature et des *guidelines* existants	OUI	OUI	NON	NON

***Substance Abuse and Mental Health Services Administration*, 2018 (208)** **États-Unis**	*Opioid Overdose Prevention Toolkit*	OUI	NON	?	?
***U.S. Department of Health and Human Services*, 2018 (201)** **États-Unis**	*Naloxone: The Opioid Reversal Drug that Saves Lives*	OUI	NON	?	?
***Canadian Research Initiative in Substance Misuse*, 2018 (194)** **Canada**	*Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline* Méthode GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)	OUI	OUI	OUI	OUI
***Centers for Disease Control and Prevention*, 2018 (202)** **États-Unis**	*Evidence-Based Strategies for Preventing Opioid Overdose: What's Working in the United States* Méthode : revue de la littérature et des *guidelines* existants	OUI	NON	?	?
***Centers for Disease Control and Prevention*, 2016 (112)** **États-Unis**	*CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain* Méthode GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)	OUI	OUI	OUI	OUI
***American Society of Addiction Medicine*, 2016 (203)** **États-Unis**	*Public Policy Statement on the Use of Naloxone for the Prevention of Opioid Overdose Deaths*	OUI	NON	?	?

Tableau 13. Qualité méthodologique des revues de la littérature citées pour la prise en charge des surdoses

Auteurs **Année** **Référence**	**Recherche systématique de la littérature**	**Critères d'inclusion des articles**	**Critères d'exclusion des articles**	**Analyse des articles explicités**	**Nombre d'articles inclus** **Type d'études** **(nombre de patients)** **population**	**Intervention** **I** **Contrôle** **C**	**Conclusions des auteurs cohérentes avec les données de la littérature présentées**	***Niveau de preuve***
***National Highway Traffic Safety Administration*, 2019 (205)**	oui	oui	oui	oui (grille d'analyse)	13	À compter	oui	***oui***
***American Academy of Clinical Toxicology*, 2014 (206)**	non	non	non	non	NA	NA	oui	***non***
Amaram-Davila *et al.*, 2020 (204)	non	non	non	non	NA	NA	oui	***non***
Yousefifard *et al., 2020 (207)*	***oui***	***oui***	***oui***	***oui***	***6***	***NA***	***oui***	***non***

Annexe 9. Caractéristiques méthodologiques des recommandations internationales citées pour l'analyse urinaire

Auteurs, Année, Référence, Pays	Titre Méthode	Recherche systématique de la littérature	Niveau de preuve	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture Validation externe
		Oui/Non	Oui/Non	Oui/Non	Oui/Non
***American Society of Addiction Medicine*, 2020 (188)** **États-Unis**	*National Practice Guideline for the Treatment of Opioid Use Disorder* *RAND Corporation* (RAND)/*University of California*, Los Angeles (UCLA) *Appropriateness Method* (RAM)	OUI	NON	OUI	OUI
Korownyk *et al.*, 2019 (193) **Canada**	*Managing opioid use disorder in primary care: PEER simplified guideline* Méthode GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)	OUI	OUI	OUI	OUI
***American Society of Addiction Medicine*, 2017 (209)** **États-Unis**	*Appropriate Use of Drug Testing in Clinical* *Addiction Medicine* *RAND Corporation* (RAND)/*University of California*, Los Angeles (UCLA) *Appropriateness Method* (RAM)	OUI	NON	OUI	OUI
***Health Service Executive*, 2016 (196)** **Irlande**	*Clinical Guidelines for Opioid Substitution Treatment* Méthode : revue de la littérature et des *guidelines* existants	OUI	NON	OUI	OUI

***Australian Department of Health*, 2014 (190)** **Australie**	*National Guidelines for Medication-Assisted Treatment of Opioid Dependence* Méthode : revue de la littérature et des *guidelines* existants	OUI	OUI	OUI	OUI

Annexe 10. Caractéristiques méthodologiques des recommandations internationales citées pour l'instauration du traitement

Auteurs, Année, Référence, Pays	Titre Méthode	Recherche systématique de la littérature	Niveau de preuve	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture Validation externe
		Oui/Non	Oui/Non	Oui/Non	Oui/Non
***American Society of Addiction Medicine*, 2020 (188)** **États-Unis**	*National Practice Guideline for the Treatment of Opioid Use Disorder* *RAND Corporation* (RAND)/*University of California*, Los Angeles (UCLA) *Appropriateness Method* (RAM)	OUI	NON	OUI	OUI
***New South Wales Ministry of Health*, 2018 (211) Australie**	*NSW Clinical Guidelines: Treatment of Opioid Dependence*	OUI	OUI	OUI	OUI
***National Institute for Health and Clinical Excellence*, 2007 (212) Angleterre**	*Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence*	OUI	NON	OUI	OUI
***Health Service Executive*, 2016 (196)** **Irlande**	*Clinical Guidelines for Opioid Substitution Treatment* Méthode : revue de la littérature et des *guidelines* existants	OUI	NON	OUI	OUI

Annexe 11. Caractéristiques méthodologiques des recommandations internationales citées pour le suivi du traitement

Auteurs, Année, Référence, Pays	Titre Méthode	Recherche systématique de la littérature	Niveau de preuve	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture Validation externe
		Oui/Non	Oui/Non	Oui/Non	Oui/Non
***American Society of Addiction Medicine*, 2020 (188)** **États-Unis**	*National Practice Guideline for the Treatment of Opioid Use Disorder* *RAND Corporation* (RAND)/*University of California*, Los Angeles (UCLA) *Appropriateness Method* (RAM)	OUI	NON	OUI	OUI
***New South Wales Ministry of Health*, 2018 (211) Australie**	*NSW Clinical Guidelines: Treatment of Opioid Dependence*	OUI	OUI	OUI	OUI
***Health Service Executive*, 2016 (196)** **Irlande**	*Clinical Guidelines for Opioid Substitution Treatment* Méthode : revue de la littérature et des *guidelines* existants	OUI	NON	OUI	OUI

Annexe 12. Caractéristiques méthodologiques des recommandations internationales citées pour l'arrêt du traitement

Auteurs, Année, Référence, Pays	Titre Méthode	Recherche systématique de la littérature	Niveau de preuve	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture Validation externe
		Oui/Non	Oui/Non	Oui/Non	Oui/Non
***American Society of Addiction Medicine*, 2020 (188)** **États-Unis**	*National Practice Guideline for the Treatment of Opioid Use Disorder* *RAND Corporation* (RAND)/*University of California*, Los Angeles (UCLA) *Appropriateness Method* (RAM)	OUI	NON	OUI	OUI
Korownyk *et al.*, 2019 (193) **Canada**	*Managing opioid use disorder in primary care: PEER simplified guideline* Méthode GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)	OUI	OUI	OUI	OUI
***New South Wales Ministry of Health*, 2018 (211) Australie**	*NSW Clinical Guidelines: Treatment of Opioid Dependence*	OUI	NON	OUI	OUI
***Health Service Executive*, 2016 (196)** **Irlande**	*Clinical Guidelines for Opioid Substitution Treatment* Méthode : revue de la littérature et des *guidelines* existants	OUI	NON	OUI	OUI
***Australian Department of Health*, 2014 (190)** **Australie**	*National Guidelines for Medication-Assisted Treatment of Opioid Dependence*	OUI	OUI	OUI	OUI

	Méthode : revue de la littérature et des *guidelines* existants				

Annexe 13. Caractéristiques méthodologiques des recommandations internationales citées pour la femme enceinte

Auteurs, Année, Référence, Pays	Titre Méthode	Recherche systématique de la littérature	Niveau de preuve	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture Validation externe
		Oui/Non	Oui/Non	Oui/Non	Oui/Non
***American Society of Addiction Medicine*, 2020 (188)** **États-Unis**	*National Practice Guideline for the Treatment of Opioid Use Disorder* *RAND Corporation* (RAND)/*University of California*, Los Angeles (UCLA) *Appropriateness Method* (RAM)	OUI	NON	OUI	OUI
***New South Wales Ministry of Health*, 2018 (211) Australie**	*NSW Clinical Guidelines: Treatment of Opioid Dependence*	OUI	NON	OUI	OUI
***Health Service Executive*, 2016 (196)** **Irlande**	*Clinical Guidelines for Opioid Substitution Treatment* Méthode : revue de la littérature et des *guidelines* existants	OUI	NON	OUI	OUI

Annexe 14. Caractéristiques méthodologiques des recommandations internationales citées pour les nouvelles formes galéniques de MSO

Auteurs, Année, Référence, Pays	**Titre** **Méthode**	**Recherche systématique de la littérature**	**Niveau de preuve**	**Groupe d'experts pluridisciplinaire**	**Relecture** **Validation externe**
		Oui/Non	Oui/Non	Oui/Non	Oui/Non
***American Society of Addiction Medicine*, 2020 (188)** **États-Unis**	*National Practice Guideline for the Treatment of Opioid Use Disorder* *RAND Corporation* (RAND)/*University of California*, Los Angeles (UCLA) *Appropriateness Method* (RAM)	OUI	NON	OUI	OUI
***National Institute for Health and Care Excellence*, 2019 (216) Angleterre**	*Evidence review: Opioid dependence: buprenorphine prolonged-release injection (Buvidal)*	OUI	NON	OUI	OUI
***New South Wales Ministry of Health*, 2019 (217) Australie**	*Clinical guidelines for use of depot buprenorphine (Buvidal® and Sublocade®) in the treatment of opioid dependence*	OUI	NON	OUI	OUI

Annexe 15. Échelle DN4

Ce questionnaire permet de diagnostiquer les douleurs neuropathiques. Il est administré par le praticien pendant la consultation. La réponse positive à chaque item est cotée 1 et la réponse négative est cotée 0. Le score maximum est de 10 et le diagnostic de la douleur neuropathique est posé à partir d'un score de 4/10.

Interrogatoire du patient

Question 1 : La douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

1. Brûlure
2. Sensation de froid douloureux
3. Décharges électriques

Question 2 : La douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

1. Fourmillements
2. Picotements
3. Engourdissement
4. Démangeaisons

Examen du patient

Question 3 : La douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence :

1. Hypoesthésie du tact
2. Hypoesthésie à la piqûre

Question 4 : La douleur est-elle provoquée ou augmentée par :

1. Le frottement

D'après Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, *et al*. *Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire* (DN4). Pain 2005;114(1-2):29-36. http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2004.12.010

Annexe 16. Ratio de changement d'opioïde et de voie d'administration (table Opioconvert®[10])

Le tableau se lit de gauche à droite : * ratios étayés par des données de la littérature ; § ratios issus de l'expérience clinique des experts

Dose	Morphine PO (mg/24 h)	Morphine IV (mg/24 h)	Morphine SC (mg/24 h)	Oxycodone PO (mg/24 h)	Oxycodone IV ou SC (mg/24 h)	Patch fentanyl (µg/h)	Hydromorphone PO (mg/24 h)	Méthadone PO (mg/24 h)
Morphine PO (mg/24 h)	-	3:1* diviser la dose de morphine PO par 3	2:1* diviser la dose de morphine PO par 2	2: 1* diviser la dose de morphine PO par 2	3:1* diviser la dose de morphine PO par 3	100:1* diviser la dose de morphine PO par 100, et multiplier par 1 000 pour convertir en µg, puis diviser ce chiffre par 24 pour obtenir la dose du patch de fentanyl en µg/h	7,5:1* diviser la dose de morphine PO par 7,5	Pas de dose de fond de la méthadone, mais titration avec prise unitaire de méthadone = 1/10* de la dose journalière de morphine PO, sans dépasser 30 mg de méthadone par prise et 6 prises par jour, avec délai minimum de 1 h entre les prises
Morphine IV (mg/24 h)	1:2* multiplier la dose de morphine IV par 2	-	1:1* même dose	1:1§ même dose	1:1* même dose	50:1* diviser la dose de morphine IV par 50 et multiplier par 1 000 pour convertir en µg, puis diviser ce chiffre par 24 pour obtenir la dose du patch de fentanyl en µg/h	3,75:1§ diviser la dose de morphine IV par 3,75	titration avec prise unitaire de méthadone = 1/5 de la dose journalière de morphine IV, sans dépasser 30 mg de méthadone par prise et 6 prises par jour, avec délai minimum de 1 h entre les prises

[10] Accessible sur le site Opioconvert® : https://opioconvert.fr

Morphine SC (mg/24 h)	1:2* multiplier la dose de morphine SC par 2	1,5:1§ diviser la dose de morphine SC par 1,5	-	1:1§ même dose	1:1* même dose	50:1§ diviser la dose de morphine SC par 50 et multiplier par 1 000 pour convertir en µg, puis diviser ce chiffre par 24 pour obtenir la dose du patch de fentanyl en µg/h	3,75:1§ diviser la dose de morphine SC par 3,75	titration avec prise unitaire de méthadone = 1/5§ de la dose journalière de morphine SC, sans dépasser 30 mg de méthadone par prise et 6 prises par jour, avec délai minimum de 1 h entre les prises
Oxycodone PO (mg/24 h)	1:1,5* multiplier la dose d'oxycodone PO par 1,5	1:0,5§ multiplier la dose d'oxycodone PO par 0,5	1:0,75§ multiplier la dose d'oxycodone PO par 0,75	-	2:1* diviser la dose d'oxycodone PO par 2	67:1§ diviser la dose d'oxycodone PO par 67 et multiplier par 1 000 pour convertir en µg, puis diviser ce chiffre par 24 pour obtenir la dose du patch de fentanyl en µg/h	5:1§ diviser la dose d'oxycodone PO par 5	titration avec prise unitaire de méthadone = 1/6,7§ de la dose journalière d'oxycodone PO, sans dépasser 30 mg de méthadone par prise et 6 prises par jour, avec délai minimum de 1 h entre les prises
Oxycodone IV ou SC (mg/24 h)	1:2* multiplier la dose d'oxycodone IV par 2	1:1* même dose	1:1* même dose	1:1,25* multiplier la dose d'oxycodone IV par 1,25	-	50:1§ diviser la dose d'oxycodone IV par 50 et multiplier par 1 000 pour convertir en µg, puis diviser ce chiffre par 24 pour obtenir la	3,75:1§ diviser la dose d'oxycodone IV par 3,75	titration avec prise unitaire de méthadone = 1/5§ de la dose journalière d'oxycodone IV, sans dépasser 30 mg de méthadone par prise et 6 prises par jour, avec délai minimum de 1 h entre les prises

						dose du patch de fentanyl en µg/h		
Patch fentanyl (µg/h)	1:70* multiplier la dose du patch de fentanyl (ou dose horaire) par 24 et diviser par 1 000 pour convertir en mg, puis multiplier ce chiffre (= dose des 24 h en mg) par 70 pour obtenir la dose de morphine PO	1:35* multiplier la dose du patch de fentanyl (ou dose horaire) par 24 et diviser par 1 000 pour convertir en mg, puis multiplier ce chiffre (= dose des 24 h en mg) par 35 pour obtenir la dose de morphine IV	1:35§ multiplier la dose du patch de fentanyl (ou dose horaire) par 24 et diviser par 1 000 pour convertir en mg, puis multiplier ce chiffre (= dose des 24 h en mg) par 35 pour obtenir la dose de morphine SC	1:35§ multiplier la dose du patch de fentanyl (ou dose horaire) par 24 et diviser par 1 000 pour convertir en mg, puis multiplier ce chiffre (= dose des 24 h en mg) par 35 pour obtenir la dose d'oxycodone PO	1:23§ multiplier la dose du patch de fentanyl (ou dose horaire) par 24 et diviser par 1 000 pour convertir en mg, puis multiplier ce chiffre (= dose des 2 h en mg) par 23 pour obtenir la dose d'oxycodone IV	-	1:9,3§ multiplier la dose du patch de fentanyl (ou dose horaire) par 24 et diviser par 1 000 pour convertir en mg, puis multiplier ce chiffre (= dose des 24 h en mg) par 9,3 pour obtenir la dose d'hydromorphone PO	titration avec prise unitaire de méthadone = multiplier la dose du patch de fentanyl (ou dose horaire) par 24 et diviser par 1 000§ pour convertir en mg, puis multiplier ce chiffre (= dose des 24 h en mg) par 7 pour obtenir la dose de méthadone par prise, sans dépasser 30 mg par prise et 6 prises par jour, avec délai minimum de 1 h entre les prises
Hydromorphone PO (mg/24 h)	1:5* multiplier la dose d'hydromorphone PO par 5	1:1,67§ multiplier la dose d'hydromorphone PO par 1,67	1:2,5§ multiplier la dose d'hydromorphone PO par 2,5	1:2,5§ multiplier la dose d'hydromorphone PO par 2,5	1:1,67§ multiplier la dose d'hydromorphone PO par 1,67	20:1§ diviser la dose d'hydromorphone PO par 20 et multiplier par 1 000 pour convertir en µg, puis diviser ce chiffre par 24 pour obtenir la dose du patch de fentanyl en µg/h	-	titration avec prise unitaire de méthadone = 1/2§ de la dose journalière d'hydromorphone PO, sans dépasser 30 mg de méthadone par prise et 6 prises par jour, avec délai minimum de 1 h entre les prises

Méthadone PO (mg/24 h)	1:2§ multiplier la dose de méthadone par 2	1:1§ même dose	1:1§ même dose	1:1§ même dose	1:1§ même dose	50:1§ diviser la dose de méthadone par 50 et multiplier par 1 000 pour convertir en µg, puis diviser ce chiffre par 24 pour obtenir la dose du patch de fentanyl en µg/h	1: 0,27§ multiplier la dose de méthadone par 0,27	-

Source : Poulain P, Michenot N, Rostaing S, Collin E, Delorme T, Baron L, *et al.* Douleur due au cancer : changement d'opioïde fort ou de voie d'administration. Douleurs 2019;20(5):211-5. http://dx.doi.org/10.1016/j.douler.2019.09.005

Annexe 17. Critères diagnostiques du trouble de l'usage d'opioïdes selon le DSM-5

Mode d'utilisation inadapté d'opioïdes conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance, cliniquement significative, caractérisé par la présence de deux (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de douze mois.

1. Les opioïdes sont souvent pris en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu

2. Il existe un désir persistant ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation d'opioïdes

3. Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir des opioïdes, utiliser des opioïdes ou récupérer de leurs effets

4. *Craving* ou une envie intense de consommer des opioïdes

5. Utilisation répétée d'opioïdes conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison

6. Utilisation d'opioïdes malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets des opioïdes

7. Des activités sociales, occupationnelles ou récréatives importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation d'opioïdes

8. Utilisation répétée d'opioïdes dans des situations ou cela peut être physiquement dangereux

9. L'utilisation des opioïdes est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par cette substance

10. Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants :

- a. besoin de quantités notablement plus fortes d'opioïdes pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré
- b. effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité d'opioïdes

11. Sevrage, caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :

- a. syndrome de sevrage aux opioïdes caractérisé (cf. diagnostic du syndrome de sevrage aux opioïdes)
- b. les opioïdes (ou une substance proche) sont pris pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage

Présence de 2 à 3 critères : trouble de l'usage d'opioïdes léger

Présence de 4 à 5 critères : trouble de l'usage d'opioïdes modéré

Présence de 6 critères ou plus : trouble de l’usage d’opioïdes sévère

D’après : *American Psychiatric Association*. DSM-5. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015.

Annexe 18. Critères diagnostiques du trouble de l'usage d'opioïdes selon la CIM-11

6C43 Troubles dus à la consommation d'opioïdes

Les troubles dus à l'utilisation d'opioïdes se caractérisent par le mode d'utilisation des opioïdes et ses conséquences. Opioïdes est un terme générique qui englobe les constituants ou les dérivés du pavot à opium *Papaver somniferum* ainsi qu'une série de composés synthétiques et semi-synthétiques, certains apparentés à la morphine et d'autres chimiquement distincts, mais ayant tous leur action principale sur le récepteur μ opioïde. Parmi les opioïdes, on peut citer la morphine, la diacétylmorphine (héroïne), le fentanyl, la péthidine, l'oxycodone, l'hydromorphone, la méthadone, la buprénorphine, la codéine et le d-propoxyphène. Les opioïdes ont tous des propriétés analgésiques de puissances différentes et sont principalement des dépresseurs du système nerveux central. Ils suppriment la respiration ainsi que d'autres fonctions vitales et sont une cause fréquente d'overdose et de décès associés. Certains opioïdes sont utilisés ou administrés par voie parentérale, notamment l'héroïne, un opioïde courant et puissant qui est principalement utilisé à des fins non médicales. Les opioïdes thérapeutiques sont prescrits pour toute une série d'indications dans le monde entier, et sont essentiels pour la gestion de la douleur dans le cadre de la douleur cancéreuse et des soins palliatifs, bien qu'ils soient également utilisés pour des raisons non thérapeutiques. Dans certains pays, la morbidité et la mortalité liées aux opioïdes thérapeutiques sont plus importantes que celles liées à l'héroïne. Tous les opioïdes peuvent entraîner une intoxication aux opioïdes, une dépendance aux opioïdes et un sevrage aux opioïdes. Il existe toute une série de troubles induits par les opioïdes, dont certains surviennent après le sevrage des opioïdes.

6C43.1 Consommation nocive d'opioïdes

Schéma de consommation d'opioïdes qui a porté préjudice à la santé physique ou mentale d'une personne ou a entraîné un comportement portant atteinte à la santé d'autrui. Le schéma de consommation d'opioïdes est évident sur une période d'au moins 12 mois si la consommation de la substance est épisodique ou d'au moins un mois si la consommation est continue (c'est-à-dire, quotidienne ou quasi quotidienne). Un préjudice est porté à la santé de l'individu pour une ou plusieurs des raisons suivantes : 1) comportement lié à une intoxication ; 2) effets toxiques directs ou secondaires sur les organes et systèmes du corps ; ou 3) voie d'administration nocive. L'atteinte à la santé d'autrui comprend toute forme de préjudice physique, y compris un traumatisme, ou un trouble mental directement attribuable à un comportement dû à une intoxication par les opioïdes de la part de la personne concernée par le diagnostic de schéma nocif de consommation d'opioïdes.

6C43.10 Consommation nocive d'opioïdes, épisodique

Schéma de consommation épisodique ou intermittente d'opioïdes qui a porté préjudice à la santé physique ou mentale d'une personne ou a entraîné un comportement portant atteinte à la santé d'autrui. Le schéma de consommation épisodique d'opioïdes est évident sur une période d'au moins 12 mois. Un préjudice est porté à la santé de l'individu pour une ou plusieurs des raisons suivantes : 1) comportement lié à une intoxication ; 2) effets toxiques directs ou secondaires sur

les organes et systèmes du corps ; ou 3) voie d'administration nocive. L'atteinte à la santé d'autrui comprend toute forme de préjudice physique, y compris un traumatisme, ou un trouble mental directement attribuable à un comportement dû à une intoxication par les opioïdes de la part de la personne concernée par le diagnostic de schéma nocif de consommation d'opioïdes.

6C43.11 Consommation nocive d'opioïdes, continue

Schéma de consommation continue (quotidienne ou quasi quotidienne) d'opioïdes qui a porté préjudice à la santé physique ou mentale d'une personne ou a entraîné un comportement portant atteinte à la santé d'autrui. Le schéma de consommation continue d'opioïdes est évident sur une période d'au moins un mois. Un préjudice est porté à la santé de l'individu pour une ou plusieurs des raisons suivantes : 1) comportement lié à une intoxication ; 2) effets toxiques directs ou secondaires sur les organes et systèmes du corps ; ou 3) voie d'administration nocive. L'atteinte à la santé d'autrui comprend toute forme de préjudice physique, y compris un traumatisme, ou un trouble mental directement attribuable à un comportement dû à une intoxication par les opioïdes de la part de la personne concernée par le diagnostic de schéma nocif de consommation d'opioïdes.

6C43.2 Dépendance aux opioïdes

La dépendance aux opiacés est un trouble du contrôle de la consommation d'opiacés résultant d'une utilisation répétée ou continue d'opiacés. Elle se caractérise par une forte envie interne de consommer des opioïdes, qui se manifeste par une altération de la capacité à contrôler la consommation, une priorité croissante accordée à la consommation par rapport à d'autres activités et la persistance de la consommation malgré les dommages ou les conséquences négatives. Ces expériences sont souvent accompagnées d'une sensation subjective d'envie ou de besoin impérieux de consommer des opioïdes. Les caractéristiques physiologiques de la dépendance peuvent également être présentes, notamment la tolérance aux effets des opioïdes, les symptômes de sevrage après l'arrêt ou la réduction de la consommation d'opioïdes, ou l'utilisation répétée d'opioïdes ou de substances pharmacologiquement similaires pour prévenir ou atténuer les symptômes de sevrage. Les caractéristiques de la dépendance sont généralement évidentes sur une période d'au moins 12 mois, mais le diagnostic peut être posé si la consommation d'opioïdes est continue (quotidienne ou quasi quotidienne) pendant au moins 3 mois.

6C43.20 Dépendance aux opioïdes, consommation actuelle

Dépendance aux opioïdes, avec consommation d'un opioïde au cours du mois passé.

6C43.21 Dépendance aux opioïdes, rémission complète précoce

Après un diagnostic de dépendance aux opioïdes, et souvent à la suite d'un épisode de traitement ou d'une autre intervention (y compris intervention sur soi), l'individu s'est abstenu de consommer des opioïdes pendant une période comprise entre 1 et 12 mois.

6C43.22 Dépendance aux opioïdes, rémission partielle maintenue

Après un diagnostic de dépendance aux opioïdes, et souvent à la suite d'un épisode de traitement ou d'une autre intervention (y compris intervention sur soi), il y a une réduction considérable de

la consommation d'opioïdes depuis plus de 12 mois, de sorte que même si une consommation d'opioïdes a eu lieu durant cette période, les critères de définition de la dépendance n'ont pas été satisfaits.

6C43.23 Dépendance aux opioïdes, rémission complète maintenue

Après un diagnostic de dépendance aux opioïdes, et souvent à la suite d'un épisode de traitement ou d'une autre intervention (y compris intervention sur soi), la personne s'est abstenue de consommer des opioïdes pendant 12 mois ou plus.

Source : Organisation mondiale de la santé. CIM-11. Classification internationale des maladies. Onzième révision. Genève: OMS; 2022. https://icd.who.int/browse11/l-m/fr

Annexe 19. *Opioid Risk Tool* – ORT

Outil permettant la catégorisation rapide d'un patient en niveaux de risque de développement ultérieur d'un mésusage au moment de l'initiation du traitement antalgique.

	Score si femme	Score si homme
Antécédents familiaux de troubles d'usage de substance(s)		
Alcool	1	3
Drogues illicites	2	3
Médicaments prescrits	4	4
Antécédents personnels de troubles d'usage de substance(s)		
Alcool	3	3
Drogues illicites	4	4
Médicaments prescrits	5	5
Âge entre 16 et 45 ans	1	1
Antécédent d'abus sexuel dans l'enfance	3	–
Trouble psychique		
TDAH, TOC, trouble bipolaire ou schizophrénie	2	2
Trouble dépressif	1	1
Score total		

TDAH : trouble déficit de l'attention/hyperactivité ; TOC : trouble obsessionnel compulsif.

Catégorie de risque de mésusage en fonction du score total :

– 0-3 : risque faible
– 4-7 : risque modéré
– ≥ 8 : risque élevé

D'après Webster LR, Webster RM. *Predicting aberrant behaviors in opioid-treated patients: preliminary validation of the Opioid Risk Tool. Pain Med* 2005;6(6):432-42. http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4637.2005.00072.x

Annexe 20. Version française du *Prescription Opioid Misuse Index Scale* – POMI-5F

1/ Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) anti-douleur en quantité PLUS importante, c'est-à-dire une quantité plus élevée que celle qui vous a été prescrite ?	Oui	Non
2/ Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) anti-douleur plus SOUVENT que prescrit(s) sur votre ordonnance, c'est-à-dire de réduire le délai entre deux prises ?	Oui	Non
3/ Avez-vous déjà eu besoin de faire renouveler votre ordonnance de ce/ces médicament(s) anti-douleur plus tôt que prévu ?	Oui	Non
4/ Un médecin vous a-t-il déjà dit que vous preniez trop de ce/ces médicament(s) anti-douleur ?	Oui	Non
5/ Avez-vous déjà eu la sensation de planer ou ressenti un effet stimulant après avoir pris ce/ces médicament(s) anti-douleur ?	Oui	Non

Les items sélectionnés dans cette échelle ont fait l'objet d'une validation en langue anglaise. Ils illustrent les principaux signes cliniques suggérant l'existence d'un mésusage des opioïdes de prescription (MOP) : un score de 2 ou plus suggère un risque actuel de mésusage.

Source : Delage N, Cantagrel N, Delorme J, Pereira B, Dualé C, Bertin C, *et al. Transcultural validation of a French–European version of the Prescription Opioid Misuse Index Scale* (POMI-5F). Can J Anesth 2022. http://dx.doi.org/10.1007/s12630-022-02210-7

Annexe 21. *The Clinical Opiate Withdrawal Scale* – COWS

Pour chaque item, veuillez encercler le nombre correspondant le mieux aux signes et symptômes du patient. Effectuez l'évaluation en vous basant sur les symptômes spécifiques au sevrage des opioïdes. Par exemple, si la fréquence cardiaque augmente parce que le patient est allé courir juste avant l'évaluation, vous ne devez pas tenir compte de l'augmentation de la fréquence cardiaque dans le score.

1. Fréquence cardiaque au repos : _____/min mesurée après plus d'une minute assis ou couché

0.pouls 80 ou moins
1.pouls entre 81 et 100
2.pouls entre 101 et 120
4.pouls à plus de 120

2. Sudation : évaluée depuis les 30 dernières minutes, sans tenir compte de la sudation causée par la température de la pièce ou l'activité du patient

0.aucun frisson ou rougissement/rougeur
1.se plaint de frissons ou rougissement
2.rougissement ou sudation évidente au visage
3.sueurs qui perlent sur le visage (diaphorèse)
4.sueurs abondantes qui coulent du visage

3. Agitation : observée durant l'évaluation

0.capable de rester assis
1.déclare avoir de la difficulté à rester assis, mais est capable de le faire
3.change fréquemment de position ou mouvements involontaires des jambes/bras
5.incapable de rester assis pendant plus de quelques secondes

4. Tailles des pupilles

0.grosseur normale à la lumière ambiante
1.possiblement plus grandes que la normale compte tenu de la lumière ambiante
2.dilatation modérée
5.dilatation sévère ou importante/maximale (l'iris n'est presque plus visible)

5. Douleur osseuse ou articulaire. Si le patient présentait de la douleur avant l'arrêt des opioïdes, ne tenir compte que des douleurs additionnelles liées au sevrage

0.absente
1.inconfort diffus
2.se plaint de douleur diffuse sévère des muscles/articulations
4.patient se frotte les articulations/muscles et est incapable de rester tranquille/assis ou en place à cause de la douleur

6. Rhinorrhée ou larmoiement : non causés par le rhume ou les allergies

7. Inconfort gastro-intestinal : depuis les 30 dernières minutes

0.aucun symptôme gastro-intestinal
1.crampes abdominales
2.nausée ou selles molles
3.vomissements ou diarrhée
5.plusieurs épisodes de vomissements ou diarrhée

8. Tremblements : observer avec les bras étendus, doigts écartés

0.absent
1.tremblements sont ressentis, mais non visibles
2.tremblements légers
4.tremblements sévères ou spasmes musculaires

9. Bâillements : observer durant l'évaluation

0.aucun bâillement
1.1-2 bâillements durant l'évaluation
2.3 bâillements ou plus durant l'évaluation
4.plusieurs bâillements/minute

10. Anxiété ou irritabilité

0.aucune anxiété ou irritabilité
1.se plaint d'anxiété ou d'irritabilité
2.anxiété ou irritabilité objectivable/évidente
4.patient si anxieux ou irritable que sa participation à l'évaluation est difficile

11. Chair de poule ou piloérection

0.peau lisse
3.piloérection est ressentie, on voit les poils des bras redressés
5.piloérection proéminente

0.absent
1.congestion nasale ou yeux anormalement humides
2.rhinorrhée ou larmoiement
4.rhinorrhée constante ou larmes qui coulent sur les joues

Score total : _____

(Le score total est la somme de tous les items)

Score de sevrage : 5-12 = faible ; 13-24 = modéré ; 25-36 = modérément sévère ; > 36 = sévère

D'après : Wesson DR, Ling W. *The Clinical Opiate Withdrawal Scale* (COWS). *J Psychoactive Drugs* 2003;35(2):253-9. http://dx.doi.org/10.1080/02791072.2003.10400007

Annexe 22. Échelle subjective du sevrage d'opioïdes (*Subjective Opiate Withdrawal Scale* – SOWS)

Évaluer, selon votre état à l'heure actuelle, chacun des énoncés suivants en utilisant une échelle de 1 (absent) à 4 (extrêmement). Une fois terminé, additionner tous vos points pour avoir un score final pour votre sevrage d'opioïdes.

Échelle : 0 = absent 1 = un peu 2 = modérément 3 = pas mal 4 = extrêmement

Date

Heure

Je ressens de l'anxiété

J'ai envie de bâiller

Mes yeux coulent/J'ai des larmoiements

Mon nez coule

J'ai la chair de poule

Je tremble

J'ai des bouffées de chaleur

J'ai des frissons

J'ai mal aux os et aux muscles

Je ressens de l'agitation

J'ai de la nausée/J'ai mal au cœur

J'ai envie de vomir

J'ai des spasmes aux muscles

J'ai des crampes au ventre

J'ai envie de consommer

Mon score final :

- 1-10 : sevrage léger
- 11-20 : sevrage modéré
- 21-30 : sevrage sévère

D'après Handelsman L, Cochrane KJ, Aronson MJ, Ness R, Rubinstein KJ, Kanof PD. *Two new rating scales for opiate withdrawal. Am J Drug Alcohol Abuse* 1987;13(3):293-308. http://dx.doi.org/10.3109/00952998709001515

Annexe 23. Échelle de vigilance-agitation de Richmond (*Richmond Agitation Sedation Scale* RASS – version française)

Niveau	Description	Définition
+ 4	Combatif	Combatif ou violent, danger immédiat envers l'équipe
+ 3	Très agité	Tire, arrache tuyaux et cathéters, et/ou agressif envers l'équipe
+ 2	Agité	Mouvements fréquents sans but précis et/ou désadaptation au respirateur
+ 1	Ne tient pas en place	Anxieux ou craintif, mais mouvements orientés, peu fréquents, non vigoureux, non agressifs
0	Éveillé et calme	
- 1	Somnolent	Non complètement éveillé, mais reste éveillé avec contact visuel à l'appel (> 10 s)
- 2	Diminution légère de la vigilance	Ne reste éveillé que brièvement avec contact visuel à l'appel (< 10 s)
- 3	Diminution modérée de la vigilance	N'importe quel mouvement à l'appel (exemple : ouverture des yeux) mais sans contact visuel
- 4	Diminution profonde de la vigilance	Aucun mouvement à l'appel, mais n'importe quel mouvement à la stimulation physique (secousse ou friction non nociceptive de l'épaule ou du sternum)
- 5	Non réveillable	Aucun mouvement, ni à l'appel, ni à la stimulation physique (secousse ou friction non nociceptive de l'épaule ou du sternum)

Guide de passation

- Observer le patient sans faire de bruit.
- S'il manifeste une activité motrice spontanée, quantifier le niveau d'agitation :
  - si les mouvements sont plutôt orientés, non vigoureux, non agressifs, peu fréquents : coter + 1 ;
  - si les mouvements sont plutôt peu orientés, assez vigoureux, fréquents (ou que le patient est désadapté du respirateur) : coter + 2 ;
  - si le patient tire sur un cathéter, tente de quitter le lit et/ou qu'il est agressif envers l'équipe : coter + 3 ;
  - si le patient présente un danger immédiat pour l'équipe : coter + 4.
- Si le patient est calme, les yeux ouverts : coter RASS 0. S'il répond aux ordres simples, en plus d'être évalué RASS 0, il peut être estimé comme conscient.
- Si le patient est calme, les yeux fermés : quantifier le niveau d'hypovigilance (ou d'endormissement).
- S'adresser au patient par son nom sans le toucher, en utilisant une voix de plus en plus forte et d'autant plus forte que le patient est susceptible d'être sourd (sujet âgé, séjour

prolongé en réanimation : bouchon de cérumen, toxicité des antibiotiques et du furosémide) :

- si le patient ouvre les yeux et vous regarde (contact pupilles à pupilles) de manière soutenue (supérieure à 10 secondes) lorsque vous continuez à lui parler : coter - 1 ;
- si le patient ouvre les yeux et vous regarde (contact pupilles à pupilles) de manière non soutenue (inférieure à 10 secondes) lorsque vous continuez à lui parler : coter - 2 ;
- si le patient fait un mouvement, y compris une ouverture des yeux mais qu'il n'existe pas de contact visuel (contact pupilles à pupilles) : coter - 3 ;
- si le patient ne fait aucun mouvement, y compris en l'appelant avec une voix forte : frictionner d'abord l'épaule puis le sternum sans être nociceptif :
  - si le patient fait un mouvement, y compris une ouverture des yeux, qu'il vous regarde ou non : coter - 4,
  - si le patient ne fait aucun mouvement : coter - 5.

D'après : Chanques G, Jaber S, Barbotte E, Verdier R, Henriette K, Lefrant JY, *et al*. Validation de l'échelle de vigilance-agitation de Richmond traduite en langue française. Ann Fr Anesth Reanim 2006;25(7):696-701. http://dx.doi.org/10.1016/j.annfar.2006.02.017

Références bibliographiques

1. Ministère des solidarités et de la santé. Prévenir et agir face aux surdoses d'opioïdes. Feuille de route 2019-2022. Paris: Ministère des solidarités et de la santé; 2019. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/strategie_prevention_des_surdoses_opioides-juillet_2019.pdf

2. Organisation mondiale de la santé. Traitement de la douleur cancéreuse. Genève: OMS; 1987. https://apps.who.int/iris/handle/10665/41712

3. Organisation mondiale de la santé. Traitement de la douleur cancéreuse : complétée par une analyse des problèmes liés à la mise à disposition des opioïdes. 2e ed. Genève: OMS; 1997. https://apps.who.int/iris/handle/10665/41973

4. Observatoire français des drogues et des toxicomanies. Drogues et addictions, données essentielles. Edition 2019. Paris: OFDT; 2019. https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/DADE2019.pdf

5. Les antalgiques opioïdes dits faibles. Codéine, dihydrocodéine, tramadol : pas moins de risques qu'avec la morphine. Rev Prescrire 2015;35(385):831-8.

6. Une tendance à la hausse du nombre d'hospitalisations et de morts liées à l'usage d'antalgiques opioïdes en France. Rev Prescrire 2020;40(441):533-8.

7. Lussier D, Beaulieu P. Toward a rational taxonomy of analgesic treatments. Dans: Beaulieu P, Lussier D, Porreca F, Dickenson A, ed. Pharmacology of pain. Seattle: IASP Press; 2010. p. 27-40.

8. World Health Organization, United Nations Office on Drugs and Crime. Opioid overdose: preventing and reducing opioid overdose mortality. Discussion paper UNODC/WHO 2013. Vienna: United Nations; 2013. https://www.who.int/substance_abuse/publications/opioid_overdose.pdf?ua=1

9. Haute Autorité de Santé. MORPHINE (CHLORHYDRATE) AGUETTANT 0,1 mg/ml, solution injectable. Boîte de 10 ampoules de 5 ml (CIP : 34009 369 061 4 3). MORPHINE (CHLORHYDRATE) AGUETTANT 1 mg/ml, solution injectable. Boîte de 10 ampoules de 1 ml (CIP : 34009 369 054 8 1). MORPHINE (CHLORHYDRATE) AGUETTANT 10 mg/ml, solution injectable. Boîte de 10 ampoules de 1 ml (CIP : 34009 369 106 8 3). Boîte de 10 ampoules de 5 ml (CIP : 34009 369 110 5 5). Boîte de 10 ampoules de 10 ml (CIP : 34009 369 116 3 5). MORPHINE (CHLORHYDRATE) AGUETTANT 20 mg/ml, solution injectable. Boîte de 10 ampoules de 1 ml (CIP : 34009 369 063 7 2). Boîte de 10 ampoules de 10 ml (CIP : 34009 369 068 9 1). MORPHINE (CHLORHYDRATE) AGUETTANT 40 mg/ml, solution injectable. Boîte de 10 ampoules de 10 ml (CIP : 34009 369 057 7 1). Avis de la Commission de la transparence du 19 mars 2014. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2014. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1735615/fr/morphine-chlorhydrate-aguettant

10. Haute Autorité de Santé. MOSCONTIN 10 mg, comprimé enrobé à libération prolongée. Boîte de 14 (CIP : 34009 328 697 1 8). MOSCONTIN 30 mg, comprimé enrobé à libération prolongée. Boîte de 14 (CIP : 34009 328 698 8 6). MOSCONTIN 60 mg, comprimé enrobé à libération prolongée. Boîte de 14 (CIP : 34009 328 699 4 7). MOSCONTIN 100 mg, comprimé enrobé à libération prolongée. Boîte de 14 (CIP : 34009 328 700 2 8). MOSCONTIN LP 200 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée. Boîte de 14 (CIP : 34009 343 006 6 0). SEVREDOL 10 mg, comprimé pelliculé sécable. Boîte de 14 (CIP : 34009 334 799 7 8). SEVREDOL 20 mg, comprimé pelliculé sécable. Avis de la Commission de la transparence du 7 septembre 2016. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2016. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2671743/fr/moscontin-sevredol

11. Institut français des relations internationales, Obradovic I. La crise des opioïdes aux Etats-Unis. D'un abus de prescriptions à une épiémie aiguë. Potomac papers n°35. Paris: IFRI; 2018. https://www.ifri.org/sites/default/files/atoms/files/obradovic_crise_opioides_etatsunis_2018.pdf

12. Organisation for Economic Co-operation and Development. Addressing problematic opioid use in OECD countries. OECD Health Policy Studies. Paris: OECD; 2019. https://read.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/addressing-problematic-opioid-use-in-oecd-countries_a18286f0-en#page1

13. Observatoire français des drogues et des toxicomanies, Cadet-Tairou A, Gandilhon M, Martinez M, Nefau T, Milhet M. Substances psychoactives, usagers et marchés : les tendances récentes (2015-2016). Tendances 2016;(115).

14. Chenaf C, Kaboré JL, Delorme J, Pereira B, Mulliez A, Zenut M*, et al.* Prescription opioid analgesic use in France: trends and impact on morbidity-mortality. Eur J Pain 2019;23(1):124-34. http://dx.doi.org/10.1002/ejp.1291

15. Réseau des établissements de santé pour la prévention des addictions. Médicaments antalgiques

opioides. Ce qu'il faut savoir, ce qu'il faut faire. Paris: RESPADD; 2018.
https://www.respadd.org/wp-content/uploads/2018/10/Livret-opioides-1.pdf

16. Observatoire français des drogues et des toxicomanies, Brisacier AC, Palle C, Mallaret M. Décès directement liés aux drogues. Tendances 2019;(133).

17. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Etat des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques. Rapport. Saint-Denis: ANSM; 2019.
https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Antalgiques-opioides-l-ANSM-publie-un-etat-des-lieux-de-la-consommation-en-France-Point-d-Information

18. Observatoire français des drogues et des toxicomanies, Ministère des affaires sociales et de la santé, Palle C, Rattanatray M. Les centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie en 2016. Saint-Denis La Plaine: OFDT; 2018.
https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/epfxcpya.pdf

19. World Health Organization. Community management of opioid overdose. Geneva: WHO; 2014.
https://www.who.int/substance_abuse/publications/management_opioid_overdose/en/

20. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Preventing opioid overdose deaths with take-home naloxone. Lisbon: EMCDDA; 2016.
http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/2089/TDXD15020ENN.pdf

21. Haute Autorité de Santé. NALSCUE 0,9 mg/0,1 ml, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose. B/1 (CIP : 3400930110751). Avis de la Commission de la transparence du 7 février 2018. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2018.
https://www.has-sante.fr/jcms/c_2829037/fr/nalscue

22. Haute Autorité de Santé. PRENOXAD 0,91 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie. B/1 (CIP : 34009 301 545 7 1). Avis de la Commission de la transparence du 5 décembre 2018. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2018.
https://www.has-sante.fr/jcms/c_2891870/fr/prenoxad

23. Haute Autorité de Santé. NYXOID 1,8 mg, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose. Avis de la Commission de la transparence du 5 février 2020. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3159924/fr/nyxoid-naloxone

24. American College of Occupational and Environmental Medicine, Hegmann KT, Weiss MS, Bowden K, Branco F, DuBrueler K, *et al.* ACOEM practice guidelines: opioids for treatment of acute, subacute, chronic, and postoperative pain. J Occup Environ Med 2014;56(12):e143-59.
http://dx.doi.org/10.1097/JOM.0000000000000352

25. American College of Physicians, Chou R, Deyo R, Friedly J, Skelly A, Weimer M, *et al.* Systemic pharmacologic therapies for low back pain: a systematic review for an American College of Physicians clinical practice guideline. Ann Intern Med 2017;166(7):480-92.
http://dx.doi.org/10.7326/M16-2458

26. American College of Physicians, Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forciea MA. Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med 2017;166(7):514-30.
http://dx.doi.org/10.7326/M16-2367

27. Department of Veterans Affairs, Department of Defense. VA/DoD clinical practice guideline for diagnosis and treatment of low back pain. Washington: VA;DoD; 2017.
https://www.healthquality.va.gov/guidelines/Pain/lbp/VADoDLBPCPG092917.pdf

28. Kaiser Permanente Washington. Non-specific back pain guideline. Last guideline approval: march 2021. Washington: Kaiser Foundation Health Plan of Washington; 2012.
https://wa.kaiserpermanente.org/static/pdf/public/guidelines/back-pain.pdf

29. Oliveira CB, Maher CG, Pinto RZ, Traeger AC, Lin CC, Chenot JF, *et al.* Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview. Eur Spine J 2018;27(11):2791-803.
http://dx.doi.org/10.1007/s00586-018-5673-2

30. Haute Autorité de Santé. Prise en charge du patient présentant une lombalgie commune. Fiche mémo. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2019.
https://www.has-sante.fr/jcms/c_2961499/fr/prise-en-charge-du-patient-presentant-une-lombalgie-commune

31. Tucker HR, Scaff K, McCloud T, Carlomagno K, Daly K, Garcia A, *et al.* Harms and benefits of opioids for management of non-surgical acute and chronic low back pain: a systematic review. Br J Sports Med 2019;54(11):664-75.
http://dx.doi.org/10.1136/bjsports-2018-099805

32. Sanger N, Bhatt M, Singhal N, Ramsden K, Baptist-Mohseni N, Panesar B, *et al.* Adverse outcomes associated with prescription opioids for acute low back pain: a systematic review and meta-analysis. Pain Physician 2019;22(2):119-38.

33. Kaiser Permanente Washington. Migraine and tension headache guideline. Last guideline approval: may 2021. Washington: Kaiser Foundation Health Plan of Washington; 2018. https://wa.kaiserpermanente.org/static/pdf/public/guidelines/headache.pdf

34. Société française d'étude des migraines et des céphalées, Lanteri-Minet M, Valade D, Géraud G, Lucas C, Donnet A. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant. Rev Neurol 2013;169(1):14-29.

35. Orthopaedic Trauma Association, Hsu JR, Mir H, Wally MK, Seymour RB. Clinical practice guidelines for pain management in acute musculoskeletal injury. J Orthop Trauma 2019;33(5):e158-e82. http://dx.doi.org/10.1097/BOT.0000000000001430

36. Busse JW, Sadeghirad B, Oparin Y, Chen E, Goshua A, May C*, et al.* Management of acute pain from non-low back musculoskeletal injuries. A systematic review and network meta-analysis of randomized trials. Ann Intern Med 2020;173(9):730-8. http://dx.doi.org/10.7326/m19-3601

37. Moore PA, Ziegler KM, Lipman RD, Aminoshariae A, Carrasco-Labra A, Mariotti A. Benefits and harms associated with analgesic medications used in the management of acute dental pain. An overview of systematic reviews. J Am Dent Assoc 2018;149(4):256-65.e3. http://dx.doi.org/10.1016/j.adaj.2018.02.012

38. Zanjir M, Sgro A, Lighvan NL, Yarascavitch C, Shah PS, da Costa BR*, et al.* Efficacy and safety of postoperative medications in reducing pain after nonsurgical endodontic treatment: a systematic review and network meta-analysis. J Endod 2020;46(10):1387-402.e4. http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2020.07.002

39. American Academy of Emergency Medicine, Motov S, Strayer R, Hayes BD, Reiter M, Rosenbaum S*, et al.* The treatment of acute pain in the emergency department: a white paper position statement prepared for the American Academy of Emergency Medicine. J Emerg Med 2018;54(5):731-6. http://dx.doi.org/10.1016/j.jemermed.2018.01.020

40. Société française d'anesthésie et de réanimation, Société française de médecine d'urgence, Vivien B, Adnet F, Bounes V, Chéron G*, et al.* Sédation et analgésie en structure d'urgence. Réactualisation 2010 de la Conférence d'experts de la Sfar de 1999. Ann Fr Anesth Reanim 2012;31(4):391-404. http://dx.doi.org/10.1016/j.annfar.2012.02.006

41. Société francophone d'urgences médicales, El Khebir M, Fougeras O, Le Gall C, Santin A, Perrier C*, et al.* Actualisation 2008 de la 8e Conférence de consensus de la Société francophone d'urgences médicales de 1999. Prise en charge des coliques néphrétiques de l'adulte dans les services d'accueil et d'urgences. Prog Urol 2009;19(7):462-73. http://dx.doi.org/10.1016/j.purol.2009.03.005

42. Canadian Headache Society, Orr SL, Aubé M, Becker WJ, Davenport WJ, Dilli E*, et al.* Canadian Headache Society systematic review and recommendations on the treatment of migraine pain in emergency settings. Cephalalgia 2015;35(3):271-84. http://dx.doi.org/10.1177/0333102414535997

43. Sin B, Sikorska G, YauLin J, Bonitto RA, Motov SM. Comparing nonopioids versus opioids for acute pain in the emergency department: a literature review. Am J Ther 2019;28(1):e52-e86. http://dx.doi.org/10.1097/MJT.0000000000001098

44. de Vries M, Gravel J, Horn D, McLeod S, Varner C. Comparative efficacy of opioids for older adults presenting to the emergency department with acute pain. Systematic review. Can Fam Physician 2019;65(12):E538-E43.

45. MacKenzie M, Zed PJ, Ensom MH. Opioid pharmacokinetics-pharmacodynamics: clinical implications in acute pain management in trauma. Ann Pharmacother 2016;50(3):209-18. http://dx.doi.org/10.1177/1060028015625659

46. Broida RI, Gronowski T, Kalnow AF, Little AG, Lloyd CM. State emergency department opioid guidelines: current status. West J Emerg Med 2017;18(3):340-4. http://dx.doi.org/10.5811/westjem.2016.12.30854

47. Società Italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva, Società Italiana di Medicina di Emergenza Urgenza, Società Italiana Sistema 118, Associazione Italiana per lo Studio del Dolore, Società Italiana di Anestesia Rianimazione Emergenza e Dolore, Società Italiana di Chirurgia d'Urgenza e del Trauma*, et al.* Italian Intersociety Recommendations on pain management in the emergency setting (SIAARTI, SIMEU, SIS 118, AISD, SIARED, SICUT, IRC). Minerva Anestesiol 2015;81(2):205-25.

48. Society of Hospital Medicine, Herzig SJ, Mosher HJ, Calcaterra SL, Jena AB, Nuckols TK. Improving the safety of opioid use for acute noncancer pain in hospitalized adults: a consensus statement from the Society of Hospital Medicine. J Hosp Med 2018;13(4):263-71. http://dx.doi.org/10.12788/jhm.2980

49. Herzig SJ, Calcaterra SL, Mosher HJ, Ronan MV, van Groningen N, Shek L*, et al.* Safe opioid prescribing for acute noncancer pain in hospitalized adults: a systematic review of existing guidelines. J Hosp Med 2018;13(4):256-62. http://dx.doi.org/10.12788/jhm.2979

50. American Pain Society, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, American Society of Anesthesiologists, Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA*, et al.* Management of postoperative pain: a clinical practice guideline from the American pain society, the American society of regional anesthesia and pain medicine, and the American society of anesthesiologists' committee on regional anesthesia, executive committee, and administrative council. J Pain 2016;17(2):131-57. http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2015.12.008

51. American Society of Anesthesiologists. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting. An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. Anesthesiology 2012;116(2):248-73. http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0b013e31823c1030

52. Italian Society of Anesthesia Analgesia Resuscitation and Intensive Care, Savoia G, Alampi D, Amantea B, Ambrosio F, Arcioni R*, et al.* Postoperative pain treatment SIAARTI recommendations 2010 short version. Minerva Anestesiol 2010;76(8):657-67.

53. Société française d'anesthésie et de réanimation, Aubrun F, Nouette-Gaulain K, Fletcher D, Belbachir A, Beloeil H*, et al.* Réactualisation de la recommandation sur la douleur postopératoire. Anesth Reanim 2016;2(6):421-30. http://dx.doi.org/10.1016/j.accpm.2019.02.011

54. Nassif GJ, Miller TE. Evolving the management of acute perioperative pain towards opioid free protocols: a narrative review. J Curr Med Res Opin 2019;2(3):203-12. http://dx.doi.org/10.1080/03007995.2019.1646001

55. Raff M, Belbachir A, El-Tallawy S, Ho KY, Nagtalon E, Salti A*, et al.* Intravenous oxycodone versus other intravenous strong opioids for acute postoperative pain control: a systematic review of randomized controlled trials. Pain Ther 2019;8(1):19-39. http://dx.doi.org/10.1007/s40122-019-0122-4

56. Tan HP, Conroy T. The effectiveness of intravenous oxycodone in the treatment of acute postoperative pain: a systematic review. J Perianesth Nursing 2018;33(6):865-79. http://dx.doi.org/10.1016/j.jopan.2017.05.010

57. Katz P, Takyar S, Palmer P, Liedgens H. Sublingual, transdermal and intravenous patient-controlled analgesia for acute post-operative pain: systematic literature review and mixed treatment comparison. Curr Med Res Opin 2017;33(5):899-910. http://dx.doi.org/10.1080/03007995.2017.1294559

58. Moore RA, Derry S, Aldington D, Wiffen PJ. Adverse events associated with single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults - an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015;Issue 10:CD011407. http://dx.doi.org/doi/10.1002/14651858.CD011407.pub2

59. Hersh EV, Kane WT, O'Neil MG, Kenna GA, Katz NP, Golubic S*, et al.* Prescribing recommendations for the treatment of acute pain in dentistry. Compend Contin Educ Dent 2011;32(3):22, 4-30.

60. Mialou M, Kauffmann J, Richard B, Llorca PM, Courty P, Authier N. Stratégies antalgiques et médicaments de substitution aux opiacés. Courrier des Addictions 2010;12(2):24-6.

61. Victorri-Vigneau C, Bronnec M, Guillou M, Gérardin M, Wainstein L, Grosclaude C*, et al.* Prise en charge de la douleur aiguë chez les patients sous traitements de substitution aux opiacés. Doul Analg 2012;25(2):83-6. http://dx.doi.org/10.1007/s11724-012-0291-y

62. European Pain Federation, O'Brien T, Christrup LL, Drewes AM, Fallon MT, Kress HG*, et al.* European Pain Federation position paper on appropriate opioid use in chronic pain management. Eur J Pain 2017;21(1):3-19. http://dx.doi.org/10.1002/ejp.970

63. Kroenke K, Krebs EE, Bair MJ. Pharmacotherapy of chronic pain: a synthesis of recommendations from systematic reviews. Gen Hosp Psychiatry 2009;31(3):206-19. http://dx.doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2008.12.006

64. Papaleontiou M, Henderson CR, Turner BJ, Moore AA, Olkhovskaya Y, Amanfo L*, et al.* Outcomes associated with opioid use in the treatment of chronic noncancer pain in older adults: a systematic review and meta-analysis. J Am Geriatr Soc 2010;58(7):1353-69. http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.02920.x

65. Stein C, Reinecke H, Sorgatz H. Opioid use in chronic noncancer pain: guidelines revisited. Curr Opin Anaesthesiol 2010;23(5):598-601. http://dx.doi.org/10.1097/ACO.0b013e32833c57a8

66. Société française d'évaluation et de traitement de la douleur, Moisset X, Trouvin AP, Tran VT, Authier N, Vergne-Salle P*, et al.* Utilisation des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse chez l'adulte. Recommandations françaises de bonne pratique clinique par consensus formalisé (SFETD). Presse Med 2016;45(4 Pt 1):447-62. http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2016.02.014

67. American Society of Interventional Pain Physicians, Manchikanti L, Kaye AM, Knezevic NN, McAnally H, Slavin K*, et al.* Responsible, safe, and effective prescription of opioids for chronic non-cancer pain: American Society of Interventional Pain

Physicians (ASIPP) Guidelines. Pain Physician 2017;20(2 Suppl):S3-S92.

68. Welsch P, Sommer C, Schiltenwolf M, Häuser W. Opioide bei chronischen nicht-tumorbedingten schmerzen: sind sie nichtopioidanalgetika überlegen? Systematische übersicht und metaanalyse der wirksamkeit, verträglichkeit und sicherheit in randomisierten direktvergleichen von opioiden und nichtopioidanalgetika über mindestens 4 wochen. Schmerz 2015;29(1):85-95.
http://dx.doi.org/10.1007/s00482-014-1436-0

69. Busse JW, Wang L, Kamaleldin M, Craigie S, Riva JJ, Montoya L*, et al.* Opioids for chronic noncancer pain: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2018;320(23):2448-60.
http://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.18472

70. Sehgal N, Colson J, Smith HS. Chronic pain treatment with opioid analgesics: benefits versus harms of long-term therapy. Expert Rev Neurother 2013;13(11):1201-20.
http://dx.doi.org/10.1586/14737175.2013.846517

71. Meske DS, Lawal OD, Elder H, Langberg V, Paillard F, Katz N. Efficacy of opioids versus placebo in chronic pain: a systematic review and meta-analysis of enriched enrollment randomized withdrawal trials. J Pain Res 2018;11:923-34.
http://dx.doi.org/10.2147/jpr.S160255

72. Rees J, Abrahams M, Doble A, Cooper A. Diagnosis and treatment of chronic bacterial prostatitis and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a consensus guideline. BJU Int 2015;116(4):509-25.
http://dx.doi.org/10.1111/bju.13101

73. Lara-Solares A, Aguayo Zamora C, Amescua García C, Batista Santos Garcia J, del Rosario Berenguel Cook M, Bonilla Sierra P*, et al.* Latin-American guidelines for opioid use in chronic nononcologic pain. Pain Manag 2017;7(3):207-15.
http://dx.doi.org/10.2217/pmt-2016-0065

74. Gaskell H, Moore RA, Derry S, Stannard C. Oxycodone for pain in fibromyalgia in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016;Issue 9:CD012329.
http://dx.doi.org/10.1002/14651858.Cd012329

75. European League Against Rheumatism, Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W*, et al.* EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. Ann Rheum Dis 2017;76(2):318-28.
http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209724

76. Haute Autorité de Santé, Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Prise en charge de l'endométriose. Recommandation de bonne pratique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2017.
https://www.has-sante.fr/jcms/c_2819733/fr/prise-en-charge-de-l-endometriose

77. Société des obstétriciens et gynécologues du Canada, Jarrell JF, Vilos GA, Allaire C, Burgess S, Fortin C*, et al.* N°164 - Directive clinique de consensus pour la prise en charge de la douleur pelvienne chronique. J Obstet Gynaecol Can 2018;40(11):e788-e836.
http://dx.doi.org/10.1016/j.jogc.2018.08.017

78. Kuijpers T, van Middelkoop M, Rubinstein SM, Ostelo R, Verhagen A, Koes BW*, et al.* A systematic review on the effectiveness of pharmacological interventions for chronic non-specific low-back pain. Eur Spine J 2011;20(1):40-50.
http://dx.doi.org/10.1007/s00586-010-1541-4

79. White AP, Arnold PM, Norvell DC, Ecker E, Fehlings MG. Pharmacologic management of chronic low back pain. Synthesis of the evidence. Spine 2011;36(21 Suppl):S131-43.
http://dx.doi.org/10.1097/BRS.0b013e31822f178f

80. Chaparro LE, Furlan AD, Deshpande A, Mailis-Gagnon A, Atlas S, Turk DC. Opioids compared with placebo or other treatments for chronic low back pain: an update of the Cochrane Review. Spine 2014;39(7):556-63.
http://dx.doi.org/10.1097/brs.0000000000000249

81. Warner EA. Opioids for the treatment of chronic noncancer pain. Am J Med 2012;125(12):1155-61.
http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.04.032

82. American Society of Anesthesiologists, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. Practice guidelines for chronic pain management. An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on chronic pain management and the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. Anesthesiology 2010;112(4):810-33.
http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181c43103

83. Altman RD, Smith HS. Opioid therapy for osteoarthritis and chronic low back pain. Postgrad Med 2010;122(6):87-97.
http://dx.doi.org/10.3810/pgm.2010.11.2226

84. Noori SA, Aiyer R, Yu J, White RS, Mehta N, Gulati A. Nonopioid versus opioid agents for chronic neuropathic pain, rheumatoid arthritis pain, cancer pain and low back pain. Pain Manag 2019;9(2):205-16.
http://dx.doi.org/10.2217/pmt-2018-0052

85. Petzke F, Klose P, Welsch P, Sommer C, Häuser W. Opioids for chronic low back pain: an updated systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized placebo-controlled studies of at least 4 weeks of double-blind duration. Eur J Pain 2020;24(3):497-517.

http://dx.doi.org/10.1002/ejp.1519

86. Petzke F, Welsch P, Klose P, Schaefert R, Sommer C, Häuser W. Opioide bei chronischem kreuzschmerz. Systematische übersicht und metaanalyse der wirksamkeit, verträglichkeit und sicherheit in randomisierten, placebokontrollierten studien über mindestens 4 wochen. Schmerz 2015;29(1):60-72. http://dx.doi.org/10.1007/s00482-014-1449-8

87. Schaefert R, Welsch P, Klose P, Sommer C, Petzke F, Häuser W. Opioide bei chronischem arthroseschmerz. Systematische übersicht und metaanalyse der wirksamkeit, verträglichkeit und sicherheit in randomisierten, placebokontrollierten studien über mindestens 4 wochen. Schmerz 2015;29(1):47-59. http://dx.doi.org/10.1007/s00482-014-1451-1

88. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, Arden NK, Bennell K, Bierma-Zeinstra SM*, et al.* OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 2019;27(11):1578-89. http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2019.06.011

89. MacLean AJ, Schwartz TL. Tramadol for the treatment of fibromyalgia. Expert Rev Neurother 2015;15(5):469-75. http://dx.doi.org/10.1586/14737175.2015.1034693

90. Pereira da Rocha A, Christianini Mizzaci C, Pereira Nunes Pinto AC, da Silva Vieira AG, Civile V, Fernandes Moça Trevisani V. Tramadol for management of fibromyalgia pain and symptoms: systematic review. Int J Clin Pract 2020;74(3):e13455. http://dx.doi.org/10.1111/ijcp.13455

91. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, Baron R, Gourlay GK, Haanpää ML*, et al.* Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. Mayo Clin Proc 2010;85(3 Suppl):S3-14. http://dx.doi.org/10.4065/mcp.2009.0649

92. American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, American Academy of Neurology, American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation, Bril V, England JD, Franklin GM*, et al.* Evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy. Report of the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, the American Academy of Neurology, and the American Academy of Physical Medicine & Rehabilitation. Muscle Nerve 2011;43(6):910-7. http://dx.doi.org/10.1002/mus.22092

93. Canadian Pain Society, Mu A, Weinberg E, Moulin DE, Clarke H. Pharmacologic management of chronic neuropathic pain. Review of the Canadian Pain Society consensus statement. Can Fam Physician 2017;63(11):844-52.

94. Sommer C, Welsch P, Klose P, Schaefert R, Petzke F, Häuser W. Opioide bei chronischem neuropathischem schmerz. Systematische übersicht und metaanalyse der wirksamkeit, verträglichkeit und sicherheit in randomisierten, placebokontrollierten studien über mindestens 4 wochen. Schmerz 2015;29(1):35-46. http://dx.doi.org/10.1007/s00482-014-1455-x

95. Duehmke RM, Derry S, Wiffen PJ, Bell RF, Aldington D, Moore RA. Tramadol for neuropathic pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017;Issue 6:CD003726. http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003726.pub4

96. Cooper TE, Chen J, Wiffen PJ, Derry S, Carr DB, Aldington D*, et al.* Morphine for chronic neuropathic pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017;Issue 5:CD011669. http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011669.pub2

97. Reinecke H, Weber C, Lange K, Simon M, Stein C, Sorgatz H. Analgesic efficacy of opioids in chronic pain: recent meta-analyses. Br J Pharmacol 2015;172(2):324-33. http://dx.doi.org/10.1111/bph.12634

98. Lange B, Kuperwasser B, Okamoto A, Steup A, Häufel T, Ashworth J*, et al.* Efficacy and safety of tapentadol prolonged release for chronic osteoarthritis pain and low back pain. Adv Ther 2010;27(6):381-99. http://dx.doi.org/10.1007/s12325-010-0036-3

99. Lauche R, Klose P, Radbruch L, Welsch P, Häuser W. Opioide bei chronischen nicht-tumorbedingten schmerzen: gibt es unterschiede? Systematische übersicht und metaanalyse der wirksamkeit, verträglichkeit und sicherheit in randomisierten direktvergleichen von opioiden über mindestens 4 wochen. Schmerz 2015;29(1):73-84. http://dx.doi.org/10.1007/s00482-014-1432-4

100. Riemsma R, Forbes C, Harker J, Worthy G, Misso K, Schäfer M*, et al.* Systematic review of tapentadol in chronic severe pain. Curr Med Res Opin 2011;27(10):1907-30. http://dx.doi.org/10.1185/03007995.2011.611494

101. Santos J, Alarcão J, Fareleira F, Vaz-Carneiro A, Costa J. Tapentadol for chronic musculoskeletal pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015;Issue 5:CD009923. http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009923.pub2

102. Lange B, von Zabern D, Elling C, Dubois C. Efficacy and safety of tapentadol prolonged release for moderate-to-severe chronic osteoarthritis knee pain: a pooled analysis of two double-blind, randomized, placebo- and oxycodone controlled release-controlled studies. Curr Med Res Opin 2017;33(8):1413-22. http://dx.doi.org/10.1080/03007995.2017.1335188

103. Baron R, Eberhart L, Kern KU, Regner S, Rolke R, Simanski C*, et al.* Tapentadol prolonged release for chronic pain: a review of clinical trials and 5 years of routine clinical practice data. Pain Pract 2017;17(5):678-700.
http://dx.doi.org/10.1111/papr.12515

104. Mercier F, Claret L, Prins K, Bruno R. A model-based meta-analysis to compare efficacy and tolerability of tramadol and tapentadol for the treatment of chronic non-malignant pain. Pain Ther 2014;3(1):31-44.
http://dx.doi.org/10.1007/s40122-014-0023-5

105. Pedersen L, Borchgrevink PC, Riphagen II, Fredheim OM. Long- or short-acting opioids for chronic non-malignant pain? A qualitative systematic review. Acta Anaesthesiol Scand 2014;58(4):390-401.
http://dx.doi.org/10.1111/aas.12279

106. Manchikanti L, Ailinani H, Koyyalagunta D, Datta S, Singh V, Eriator I*, et al.* A systematic review of randomized trials of long-term opioid management for chronic non-cancer pain. Pain Physician 2011;14(2):91-121.

107. Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, Alchaar H, Conradi S, Delmotte MH*, et al.* Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: systematic review and French recommendations. Rev Neurol 2020;176(5):325-52.
http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2020.01.361

108. Tzadok R, Ablin JN. Current and emerging pharmacotherapy for fibromyalgia. Pain Res Manag 2020;2020:6541798.
http://dx.doi.org/10.1155/2020/6541798

109. Häuser W, Bernardy K, Maier C. Langzeittherapie mit opioiden bei chronischem nicht-tumorbedingtem schmerz. Systematische übersicht und metaanalyse der wirksamkeit, verträglichkeit und sicherheit in offenen anschlussstudien über mindestens 26 wochen. Schmerz 2015;29(1):96-108.
http://dx.doi.org/10.1007/s00482-014-1452-0

110. Manchikanti L, Vallejo R, Manchikanti KN, Benyamin RM, Datta S, Christo PJ. Effectiveness of long-term opioid therapy for chronic non-cancer pain. Pain Physician 2011;14(2):E133-56.

111. Chou R, Turner JA, Devine EB, Hansen RN, Sullivan SD, Blazina I*, et al.* The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: a systematic review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. Ann Intern Med 2015;162(4):276-86.
http://dx.doi.org/10.7326/m14-2559

112. Centers for Disease Control and Prevention, Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain - United States, 2016. MMWR Recomm Rep 2016;65(1).
http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr6501e1

113. Noble M, Treadwell JR, Tregear SJ, Coates VH, Wiffen PJ, Akafomo C*, et al.* Long-term opioid management for chronic noncancer pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010;Issue 1:CD006605.
http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006605.pub2

114. Derry S, Stannard C, Cole P, Wiffen PJ, Knaggs R, Aldington D*, et al.* Fentanyl for neuropathic pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016;Issue 10:CD011605.
http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011605.pub2

115. Wiffen PJ, Knaggs R, Derry S, Cole P, Phillips T, Moore RA. Paracetamol (acetaminophen) with or without codeine or dihydrocodeine for neuropathic pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016;Issue 12:CD012227.
http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012227.pub2

116. Lange B, Sohns M, Tempero J, Elling C. Efficacy and safety of tapentadol prolonged release formulation in the treatment of elderly patients with moderate-to-severe chronic osteoarthritis knee pain: a pooled analysis of two double-blind, randomized, placebo-, and active-controlled trials. Curr Med Res Opin 2018;34(12):2113-23.
http://dx.doi.org/10.1080/03007995.2018.1520085

117. Zielińska A, Sałaga M, Włodarczyk M, Fichna J. Focus on current and future management possibilities in inflammatory bowel disease-related chronic pain. Int J Colorectal Dis 2019;34(2):217-27.
http://dx.doi.org/10.1007/s00384-018-3218-0

118. Cheung CW, Chan TC, Chen PP, Chu MC, Chui WC, Ho PT*, et al.* Opioid therapy for chronic non-cancer pain: guidelines for Hong Kong. Hong Kong Med J 2016;22(5):496-505.
http://dx.doi.org/10.12809/hkmj164920

119. Raff M, Crosier J, Eppel S, Meyer H, Sarembock B, Webb D. South African guideline for the use of chronic opioid therapy for chronic non-cancer pain. S Afr Med J 2013;104(1 Suppl 1):78-89.
http://dx.doi.org/10.7196/samj.7316

120. Højsted J, Kurita GP, Kendall S, Lundorff L, de Mattos Pimenta CA, Sjøgren P. Non-analgesic effects of opioids: the cognitive effects of opioids in chronic pain of malignant and non-malignant origin. An update. Curr Pharm Des 2012;18(37):6116-22.
http://dx.doi.org/10.2174/138161212803582522

121. Coluzzi F, Billeci D, Maggi M, Corona G. Testosterone deficiency in non-cancer opioid-treated patients. J Endocrinol Invest 2018;41(12):1377-88.
http://dx.doi.org/10.1007/s40618-018-0964-3

122. Colvin LA, Bull F, Hales TG. Perioperative opioid analgesia-when is enough too much? A review of opioid-induced tolerance and hyperalgesia. Lancet 2019;393(10180):1558-68.
http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(19)30430-1

123. Els C, Jackson TD, Kunyk D, Lappi VG, Sonnenberg B, Hagtvedt R*, et al.* Adverse events associated with medium- and long-term use of opioids for chronic non-cancer pain: an overview of Cochrane Reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017;Issue 10:CD012509.
http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012509.pub2

124. Kim ED, Lee JY, Son JS, Byeon GJ, Yeo JS, Kim DW*, et al.* Guidelines for prescribing opioids for chronic non-cancer pain in Korea. Korean J Pain 2017;30(1):18-33.
http://dx.doi.org/10.3344/kjp.2017.30.1.18

125. Nuckols TK, Anderson L, Popescu I, Diamant AL, Doyle B, di Capua P*, et al.* Opioid prescribing: a systematic review and critical appraisal of guidelines for chronic pain. Ann Intern Med 2014;160(1):38-47.
http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-160-1-201401070-00732

126. Minozzi S, Amato L, Davoli M. Development of dependence following treatment with opioid analgesics for pain relief: a systematic review. Addiction 2013;108(4):688-98.
http://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.2012.04005.x

127. Vowles KE, McEntee ML, Julnes PS, Frohe T, Ney JP, van der Goes DN. Rates of opioid misuse, abuse, and addiction in chronic pain: a systematic review and data synthesis. Pain 2015;156(4):569-76.
http://dx.doi.org/10.1097/01.j.pain.0000460357.01998.f1

128. Voon P, Karamouzian M, Kerr T. Chronic pain and opioid misuse: a review of reviews. Subst Abuse Treat Prev Policy 2017;12:36.
http://dx.doi.org/10.1186/s13011-017-0120-7

129. Higgins C, Smith BH, Matthews K. Incidence of iatrogenic opioid dependence or abuse in patients with pain who were exposed to opioid analgesic therapy: a systematic review and meta-analysis. Br J Anaesth 2018;120(6):1335-44.
http://dx.doi.org/10.1016/j.bja.2018.03.009

130. Just J, Mücke M, Bleckwenn M. Dependence on prescription opioids. Dtsch Arztebl Int 2016;113(13):213-20.
http://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2016.0213

131. Fine PG. Treatment guidelines for the pharmacological management of pain in older persons. Pain Med 2012;13(Suppl 2):S57-66.
http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4637.2011.01307.x

132. Mai J, Franklin G, Tauben D. Guideline for prescribing opioids to treat pain in injured workers. Phys Med Rehabil Clin N Am 2015;26(3):453-65.
http://dx.doi.org/10.1016/j.pmr.2015.04.005

133. American Academy of Addiction Psychiatry, Streltzer J, Ziegler P, Johnson B. Cautionary guidelines for the use of opioids in chronic pain. Am J Addict 2009;18(1):1-4.
http://dx.doi.org/10.1080/10550490802544508

134. Rolfs RT, Johnson E, Williams NJ, Sundwall DN. Utah clinical guidelines on prescribing opioids for treatment of pain. J Pain Palliat Care Pharmacother 2010;24(3):219-35.
http://dx.doi.org/10.3109/15360288.2010.503265

135. Kahan M, Mailis-Gagnon A, Tunks E. Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic non-cancer pain: implications for pain physicians. Pain Res Manag 2011;16(3):157-8.
http://dx.doi.org/10.1155/2011/434298

136. Kahan M, Mailis-Gagnon A, Wilson L, Srivastava A. Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic noncancer pain. Clinical summary for family physicians. Part 1: general population. Can Fam Physician 2011;57(11):1257-66.

137. American Society of Interventional Pain Physicians, Manchikanti L, Abdi S, Atluri S, Balog CC, Benyamin RM*, et al.* American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain: Part 2-guidance. Pain Physician 2012;15(3 Suppl):S67-116.

138. Smith BH, Hardman JD, Stein A, Colvin L. Managing chronic pain in the non-specialist setting: a new SIGN guideline. Br J Gen Pract 2014;64(624):e462-4.
http://dx.doi.org/10.3399/bjgp14X680737

139. Cheung CW, Qiu Q, Choi SW, Moore B, Goucke R, Irwin M. Chronic opioid therapy for chronic non-cancer pain: a review and comparison of treatment guidelines. Pain Physician 2014;17(5):401-14.

140. Pain Association of Singapore, Ho KY, Chua NH, George JM, Yeo SN, Main NB*, et al.* Evidence-based guidelines on the use of opioids in chronic non-cancer pain: a consensus statement by the Pain Association of Singapore Task Force. Ann Acad Med Singap 2013;42(3):138-52.

141. Chinese Association for the Study of Pain, Ma K, Zhuang ZG, Wang L, Liu XG, Lu LJ*, et al.* The Chinese Association for the Study of Pain (CASP): consensus on the assessment and management of chronic nonspecific low back pain. Pain Res Manag 2019;2019:8957847.
http://dx.doi.org/10.1155/2019/8957847

142. International Society of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology, Siedentopf F, Weijenborg P, Engman M, Maier B, Cagnacci A*, et al.* ISPOG European consensus statement - chronic pelvic pain in women (short version). J Psychosom Obstet Gynaecol 2015;36(4):161-70.
http://dx.doi.org/10.3109/0167482x.2015.1103732

143. Busse JW, Craigie S, Juurlink DN, Buckley DN, Wang L, Couban RJ*, et al.* Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain. CMAJ 2017;189(18):E659-E66.
http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.170363

144. Department of Veterans Affairs, Department of Defense, Rosenberg JM, Bilka BM, Wilson SM, Spevak C. Opioid therapy for chronic pain: overview of the 2017 US Department of Veterans Affairs and US Department of Defense clinical practice guideline. Pain Med 2018;19(5):928-41.
http://dx.doi.org/10.1093/pm/pnx203

145. Oklahoma Health Care Authority, Subera LE, Brandenburg MA, Doran-Redus A, Archer P. Opioid prescribing guidelines for Oklahoma health care providers in the office-based setting. J Okla State Med Assoc 2014;107(8):416-30.

146. British Pain Society. Opioids for persistent pain: summary of guidance on good practice from the British Pain Society. Br J Pain 2012;6(1):9-10.
http://dx.doi.org/10.1177/2049463712436536

147. Dureja GP, Iyer RN, Das G, Ahdal J, Narang P. Evidence and consensus recommendations for the pharmacological management of pain in India. J Pain Res 2017;10:709-36.
http://dx.doi.org/10.2147/jpr.S128655

148. American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation, Shaw E, Braza DW, Cheng DS, Ensrud E, Friedman AS*, et al.* American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation position statement on opioid prescribing. PM R 2018;10(6):681-3.
http://dx.doi.org/10.1016/j.pmrj.2018.05.004

149. Guerriero F. Guidance on opioids prescribing for the management of persistent non-cancer pain in older adults. World J Clin Cases 2017;5(3):73-81.
http://dx.doi.org/10.12998/wjcc.v5.i3.73

150. Pillastrini P, Gardenghi I, Bonetti F, Capra F, Guccione A, Mugnai R*, et al.* An updated overview of clinical guidelines for chronic low back pain management in primary care. Joint Bone Spine 2012;79(2):176-85.
http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2011.03.019

151. Canadian Pain Society, Moulin D, Boulanger A, Clark AJ, Clarke H, Dao T*, et al.* Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. Pain Res Manag 2014;19(6):328-35.
http://dx.doi.org/10.1155/2014/754693

152. Els C, Jackson TD, Hagtvedt R, Kunyk D, Sonnenberg B, Lappi VG*, et al.* High-dose opioids for chronic non-cancer pain: an overview of Cochrane Reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017;Issue 10:CD012299.
http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012299.pub2

153. Meroni R, Piscitelli D, Ravasio C, Vanti C, Bertozzi L, de Vito G*, et al.* Evidence for managing chronic low back pain in primary care: a review of recommendations from high-quality clinical practice guidelines. Disabil Rehabil 2021;43(7):1029-43.
http://dx.doi.org/10.1080/09638288.2019.1645888

154. López-Martínez AE, Reyes-Pérez Á, Serrano-Ibáñez ER, Esteve R, Ramírez-Maestre C. Chronic pain, posttraumatic stress disorder, and opioid intake: a systematic review. World J Clin Cases 2019;7(24):4254-69.
http://dx.doi.org/10.12998/wjcc.v7.i24.4254

155. Delorme T. Épidémiologie de la douleur en cancérologie, conséquences sur l'organisation des soins. Douleur Analg 2019;32(1):3-8.
http://dx.doi.org/10.3166/dea-2019-0048

156. European Association for Palliative Care, Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C*, et al.* Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. Lancet Oncol 2012;13(2):e58-68.
http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70040-2

157. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. Pain 1990;41(3):273-81.
http://dx.doi.org/10.1016/0304-3959(90)90004-w

158. Swarm RA, Paice JA, Anghelescu DL, Are M, Yang Bruce J, Buga S*, et al.* Adult cancer pain, version 3.2019. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2019;17(8):977-1007.
http://dx.doi.org/10.6004/jnccn.2019.0038

159. Krakowski I, Theobald S, Collin E, Vuillemin N, Balp L, Torloting G*, et al.* Standards, Options et Recommandations 2002 sur les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte, mise à jour. Douleur Analg 2002;17(3):89-93.

160. Delorme T, Wood C, Bataillard A, Pichard E, Dauchy S, Orbach D*, et al.* Recommandations pour la pratique clinique : Standards, Options et Recommandations pour l'évaluation de la douleur chez

l'adulte et l'enfant atteints d'un cancer (mise à jour). Rapport abrégé. Bull Cancer 2004;91(5):419- 30.

161. European Society for Medical Oncology, Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, *et al.* Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2018;29(Suppl 4):iv166-iv91. http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdy152

162. American Society of Clinical Oncology, Paice JA, Portenoy R, Lacchetti C, Campbell T, Cheville A, *et al.* Management of chronic pain in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol 2016;34(27):3325-45. http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2016.68.5206

163. Haute Autorité de Santé. Antalgie des douleurs rebelles et pratiques sédatives chez l'adulte : prise en charge médicamenteuse en situations palliatives jusqu'en fin de vie. Recommandation de bonne pratique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3150631/fr/antalgie-des-douleurs-rebelles-et-pratiques-sedatives-chez-l-adulte-prise-en-charge-medicamenteuse-en-situations-palliatives-jusqu-en-fin-de-vie

164. Scarborough BM, Smith CB. Optimal pain management for patients with cancer in the modern era. CA Cancer J Clin 2018;68(3):182-96. http://dx.doi.org/10.3322/caac.21453

165. Bruera E, Paice JA. Cancer pain management: safe and effective use of opioids. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2015:e593-9. http://dx.doi.org/10.14694/EdBook_AM.2015.35.e593

166. Poulain P, Michenot N, Delorme T, Filbet M, Hubault P, Jovenin N, *et al.* Mise au point sur l'utilisation pratique de la méthadone dans le cadre des douleurs en oncologie. Douleurs 2014;15(4):146-59. http://dx.doi.org/10.1016/j.douler.2014.06.001

167. Tassinari D, Sartori S, Tamburini E, Scarpi E, Raffaeli W, Tombesi P, *et al.* Adverse effects of transdermal opiates treating moderate-severe cancer pain in comparison to long-acting morphine: a meta-analysis and systematic review of the literature. J Palliat Med 2008;11(3):492-501. http://dx.doi.org/10.1089/jpm.2007.0200

168. Poulain P, Michenot N, Ammar D, Delorme C, Delorme T, Diquet B, *et al.* Mise au point sur l'utilisation du fentanyl transmuqueux chez le patient présentant des douleurs d'origine cancéreuse. Douleurs 2012;13(1):34-9. http://dx.doi.org/10.1016/j.douler.2011.12.008

169. Nijland L, Schmidt P, Frosch M, Wager J, Hübner-Möhler B, Drake R, *et al.* Subcutaneous or intravenous opioid administration by patient-controlled analgesia in cancer pain: a systematic literature review. Support Care Cancer 2019;27(1):33-42. http://dx.doi.org/10.1007/s00520-018-4368-x

170. Paice JA. Pain in cancer survivors: how to manage. Curr Treat Options Oncol 2019;20(6):48. http://dx.doi.org/10.1007/s11864-019-0647-0

171. Iwanicki JL, Severtson SG, McDaniel H, Rosenblum A, Fong C, Cicero TJ, *et al.* Abuse and diversion of immediate release opioid analgesics as compared to extended release formulations in the United States. PLoS One 2016;11(12):e0167499. http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0167499

172. Tournebize J, Gibaja V, Frauger E, Authier N, Seyer D, Perri-Plandé J, *et al.* Le mésusage du fentanyl en France : 2010 à 2015. Therapies 2020;75(5):491-502. http://dx.doi.org/10.1016/j.therap.2019.11.002

173. Pathan H, Williams J. Basic opioid pharmacology: an update. Br J Pain 2012;6(1):11-6. http://dx.doi.org/10.1177/2049463712438493

174. Valentino RJ, Volkow ND. Untangling the complexity of opioid receptor function. Neuropsychopharmacology 2018;43(13):2514-20. http://dx.doi.org/10.1038/s41386-018-0225-3

175. Darcq E, Kieffer BL. Opioid receptors: drivers to addiction? Nat Rev Neurosci 2018;19(8):499-514. http://dx.doi.org/10.1038/s41583-018-0028-x

176. Toubia T, Khalife T. The endogenous opioid system: role and dysfunction caused by opioid therapy. Clin Obstet Gynecol 2019;62(1):3-10. http://dx.doi.org/10.1097/grf.0000000000000409

177. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, *et al.* Opioid complications and side effects. Pain Physician 2008;11(2 Suppl):S105-20.

178. Lutz PE, Kieffer BL. Opioid receptors: distinct roles in mood disorders. Trends Neurosci 2013;36(3):195-206. http://dx.doi.org/10.1016/j.tins.2012.11.002

179. White JM, Irvine RJ. Mechanisms of fatal opioid overdose. Addiction 1999;94(7):961-72.

180. Gomes T, Juurlink DN, Antoniou T, Mamdani MM, Paterson JM, van den Brink W. Gabapentin, opioids, and the risk of opioid-related death: a population-based nested case-control study. PLoS Med 2017;14(10):e1002396. http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1002396

181. Pan ZZ. Mechanisms of opioid tolerance. Dans: Zhuo M, ed. Mol Pain. New York: Springer; 2007. p. 413-22.

182. Dumas EO, Pollack GM. Opioid tolerance development: a pharmacokinetic/pharmacodynamic perspective. AAPS J 2008;10(4):537-51. http://dx.doi.org/10.1208/s12248-008-9056-1

183. American Psychiatric Association. DSM-5. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015.

184. American Psychiatric Association. DSM-IV-TR. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. 4e édition. Texte révisé. Issy-les-Moulineaux: Masson; 2003.

185. Hasin DS, O'Brien CP, Auriacombe M, Borges G, Bucholz K, Budney A, *et al.* DSM-5 criteria for substance use disorders: recommendations and rationale. Am J Psychiatry 2013;170(8):834-51. http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12060782

186. Skinner MD, Aubin HJ. Craving's place in addiction theory: contributions of the major models. Neurosci Biobehav Rev 2010;34(4):606-23. http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.11.024

187. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Impact of the DSM-IV to DSM-5 changes on the National Survey on Drug Use and Health. Rockville: SAMHSA; 2016. https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/NSDUH-DSM5ImpactAdultMI-2016.pdf

188. American Society of Addiction Medicine. The ASAM national practice guideline for the treatment of opioid use disorder: 2020 focused update. J Addict Med 2020;14(2 Suppl 1). http://dx.doi.org/10.1097/adm.0000000000000633

189. New York State Department of Health AIDS Institute, Cunningham C. Treatment of opioid use disorder. Baltimore: Johns Hopkins University; 2021. https://cdn.hivguidelines.org/wp-content/uploads/20211215085700/NYSDOH-AI-Treatment-of-Opioid-Use-Disorder_12-15-2021_HG.pdf

190. Australian Department of Health. National guidelines for medication-assisted treatment of opioid dependence. Canberra: DoH; 2014. https://www.health.gov.au/sites/default/files/national-guidelines-for-medication-assisted-treatment-of-opioid-dependence.pdf

191. Dematteis M, Auriacombe M, d'Agnone O, Somaini L, Szerman N, Littlewood R, *et al.* Recommendations for buprenorphine and methadone therapy in opioid use disorder: a European consensus. Expert Opin Pharmacother 2017;18(18):1987-99. http://dx.doi.org/10.1080/14656566.2017.1409722

192. American Society of Addiction Medicine, Kampman K, Jarvis M. American Society of Addiction Medicine (ASAM) National Practice Guideline for the use of medications in the treatment of addiction involving opioid use. J Addict Med 2015;9(5):358-67. http://dx.doi.org/10.1097/adm.0000000000000166

193. Korownyk C, Perry D, Ton J, Kolber MR, Garrison S, Thomas B, *et al.* Managing opioid use disorder in primary care. PEER simplified guideline. Can Fam Physician 2019;65(5):321-30.

194. Canadian Research Initiative in Substance Misuse, Canadian Institutes of Health Research, Bruneau J, Ahamad K, Goyer ME, Poulin G, *et al.* Management of opioid use disorders: a national clinical practice guideline. CMAJ 2018;190(9):E247-E57. http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.170958

195. British Association for Psychopharmacology, Lingford-Hughes AR, Welch S, Peters L, Nutt DJ. BAP updated guidelines: evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance abuse, harmful use, addiction and comorbidity: recommendations from BAP. J Psychopharmacol 2012;26(7):899-952. http://dx.doi.org/10.1177/0269881112444324

196. Health Service Executive. Clinical guidelines for opioid substitution treatment. Dublin: HSE; 2016. https://www.hse.ie/eng/services/publications/primary/clinical-guidelines-for-opioid-substitution-treatment.pdf

197. Chimbar L, Moleta Y. Naloxone effectiveness. A systematic review. J Addict Nurs 2018;29(3):167-71. http://dx.doi.org/10.1097/jan.0000000000000230

198. Bertin C, Delage N, Rolland B, Pennel L, Fatseas M, Trouvin AP, *et al.* Analgesic opioid use disorders in patients with chronic non-cancer pain: a holistic approach for tailored management. Neurosci Biobehav Rev 2021;121:160-74. http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.12.015

199. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Intranasal and intramuscular Naloxone for opioid overdose in the pre-hospital setting: a review of comparative clinical and cost-effectiveness, and guidelines. CADTH rapid response report. Summary with critical appraisal. Ottawa: CADTH; 2019. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2019/RC1220%20Naloxone%20IM%20vs%20Intranasal%20Report%20%E2%81%AEFinal.pdf

200. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Treatment Improvement Protocol 63: medications for opioid use disorder. Rockville: SAMHSA; 2021. https://store.samhsa.gov/sites/default/files/SAMHSA_Digital_Download/PEP21-02-01-002.pdf

201. U.S. Department of Health and Human Services. Naloxone: the opioid reversal drug that saves lives. Washington: HHS; 2018.

https://www.hhs.gov/opioids/sites/default/files/2018-12/naloxone-coprescribing-guidance.pdf

202. Centers for Disease Control and Prevention. Evidence-based strategies for preventing opioid overdose : what's working in the United States. An introduction for public heath, law enforcement, local organizations, and others striving to serve their community. Atlanta: CDC; 2018. https://stacks.cdc.gov/view/cdc/59393

203. American Society of Addiction Medicine. Public policy statement on the use of Naloxone for the prevention of opioid overdose deaths. Chevy Chase: ASAM; 2016. https://www.asam.org/docs/default-source/public-policy-statements/use-of-naloxone-for-the-prevention-of-opioid-overdose-deaths-final.pdf

204. Amaram-Davila J, Mallipeddi T, Reddy A. Opioid prescribing with take-home naloxone: rationale and recommendations. Curr Anesthesiol Rep 2020;10(4):428-35. http://dx.doi.org/10.1007/s40140-020-00419-0

205. National Highway Traffic Safety Administration, Health Resources and Services Administration Maternal and Child Health Bureau's EMS for Children Program, Williams K, Lang ES, Panchal AR, Gasper JJ*, et al.* Evidence-based guidelines for EMS administration of Naloxone. Prehosp Emerg Care 2019;23(6):749-63. http://dx.doi.org/10.1080/10903127.2019.1597955

206. American Academy of Clinical Toxicology, American College of Medical Toxicology, American Association of Poison Control Centers, Doyon S, Aks SE, Schaeffer S. Expanding access to naloxone in the United States. J Med Toxicol 2014;10(4):431-4. http://dx.doi.org/10.1007/s13181-014-0432-1

207. Yousefifard M, Vazirizadeh-Mahabadi MH, Neishaboori AM, Alavi SN, Amiri M, Baratloo A*, et al.* Intranasal versus intramuscular/intravenous naloxone for pre-hospital opioid overdose: a systematic review and meta-analysis. Adv J Emerg Med 2020;4(2):e27. http://dx.doi.org/10.22114/ajem.v0i0.279

208. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. SAMHSA opioid overdose prevention toolkit. Rockville: SAMHSA; 2018. https://store.samhsa.gov/sites/default/files/d7/priv/sma18-4742.pdf

209. American Society of Addiction Medicine. Appropriate use of drug testing in clinical addiction medicine. J Addict Med 2017;11(Suppl 3). http://dx.doi.org/10.1097/adm.0000000000000322

210. Denis I, Roubille M, Poggi B, Djardem F, Trepo C. Dosage de l'EDDP urinaire (métabolite de la méthadone) par une méthode CEDIA®. Intérêt dans le suivi des patients sous traitement méthadone. Ann Toxicol Anal 2002;14(2):111-7.

211. New South Wales Ministry of Health. NSW Clinical Guidelines: treatment of opioid dependence - 2018. Sidney: NSW Ministry of Health; 2018. https://www.health.nsw.gov.au/aod/Publications/nsw-clinical-guidelines-opioid.pdf

212. National Institute for Health and Clinical Excellence. Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence. Technology appraisal guidance. London: NICE; 2007. https://www.nice.org.uk/guidance/ta114/resources/methadone-and-buprenorphine-for-the-management-of-opioid-dependence-pdf-82598072878789

213. American College of Obstetricians and Gynecologists, American Society of Addiction Medicine. Opioid use and opioid use disorder in pregnancy. Committee Opinion No. 711 (Replaces Committee Opinion Number 524, may 2012. Reaffirmed 2021). Obstet Gynecol 2017;130(2):81-94. http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000002235

214. British Association for Psychopharmacology, McAllister-Williams RH, Baldwin DS, Cantwell R, Easter A, Gilvarry E*, et al.* British Association for Psychopharmacology consensus guidance on the use of psychotropic medication preconception, in pregnancy and postpartum 2017. J Psychopharmacol 2017;31(5):519-52. http://dx.doi.org/10.1177/0269881117699361

215. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, Ordean A, Wong S, Graves L. No. 349-Substance use in pregnancy. J Obstet Gynaecol Can 2017;39(10):922-37.e2. http://dx.doi.org/10.1016/j.jogc.2017.04.028

216. National Institute for Health and Care Excellence. Opioid dependence: buprenorphine prolonged release injection (Buvidal). Evidence review. London: NICE; 2019. https://www.nice.org.uk/advice/es19/evidence/evidence-review-pdf-6666819661

217. New South Wales Ministry of Health. Clinical guidelines for use of depot buprenorphine (Buvidal® and Sublocade®) in the treatment of opioid dependence. Sidney: NSW Ministry of Health; 2019. https://www.health.nsw.gov.au/aod/Publications/full-depot-bupe-interim-gl.pdf

218. Haute Autorité de Santé. BUVIDAL 8 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg, 64 mg, 96 mg et 128 mg, solution injectable à libération prolongée. Avis de la Commission de la transparence du 10 mars 2021. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3244165/fr/buvidal-buprenorphine

219. Haute Autorité de Santé. SIXMO 74,2 mg, implant sous cutané. Avis de la Commission de la transparence du 19 janvier 2022. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3316043/fr/sixmo-buprenorphine

220. Chappuy M, Trojak B, Nubukpo P, Bachellier J, Bendimerad P, Brousse G, *et al.* Prolonged-release buprenorphine formulations: perspectives for clinical practice. Therapie 2020;75(5):397-406. http://dx.doi.org/10.1016/j.therap.2020.05.007

221. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Injectable opioid agonist treatment for patients with opioid dependence: a review of clinical and cost-effectiveness. CADTH rapid response report. Summary with critical appraisal. Ottawa: CADTH; 2020. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2020/RC1277-iOAT%20Final.pdf

222. Canadian Research Initiative in Substance Misuse, Fairbairn N, Ross J, Trew M, Meador K, Turnbull J, *et al.* Injectable opioid agonist treatment for opioid use disorder: a national clinical guideline. CMAJ 2019;191(38):E1049-E56. http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.190344

223. Oviedo-Joekes E, Brissette S, Marsh DC, Lauzon P, Guh D, Anis A, *et al.* Diacetylmorphine versus methadone for the treatment of opioid addiction. N Engl J Med 2009;361(8):777-86. http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0810635

Participants

Les organismes professionnels et associations de patients et d'usagers suivants ont été sollicités pour proposer des experts conviés à titre individuel dans les groupes de travail/lecture :

Collège de la pharmacie d'officine et de la pharmacie hospitalière (CPOPH)*

Association française des soins de support (AFSOS)*

Société française des soins palliatifs (SFAP)*

Société française d'étude et du traitement de la douleur (SFETD)*

Fédération addiction (FA)*

Fédération française d'addictologie (FFA)*

CNP de psychiatrie (CNPP)*

Fédération française de psychiatrie (FFP)

Collège national pour la qualité des soins en psychiatrie (CNQSP)

Collège infirmier français (CIF)

CNP infirmier (CNPI)*

Collège infirmier de puériculture (CIP)*

Conseil national professionnel de chirurgie orthopédique et traumatologique (CNP-COT)*/Société française de chirurgie orthopédique et traumatologique (SOFCOT)

Collège de médecine générale (CMG)*/Collège national des enseignants généralistes (CNGE)

CNP médecine d'urgence

Psychoactif*

Association française vaincre la douleur (AFVD)*

Autosupport des usagers de drogues (ASUD)*

France patient expert addiction (FPEA)*

Société française de médecine d'urgence (SFMU)*

Société nationale française de médecine interne (SNFMI)*

Association nationale des professionnels de santé exerçant en prison (APSEP)*

Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR)*

Société française de rhumatologie (SFR)

Société française de pharmacologie thérapeutique (SFPT)*

Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF)

Collège national des sages-femmes de France (CNSF)

Collège national professionnel de rhumatologie*

(*) Cet organisme a proposé un ou plusieurs experts pour ce projet.

Groupe de travail

Pr Nicolas Authier, psychiatre, pharmacologue, addictologue, Clermont-Ferrand – président du groupe de travail

Dr Célian Bertin, psychiatre, pharmacologue, addictologue, Clermont-Ferrand – chargé de projet

Dr Mathieu Chappuy, pharmacien, addictologue, Lyon – chargé de projet

Dr Julie Dupouy, médecin généraliste, Toulouse – chargée de projet

Dr Nathalie Michenot et Dr Sidonie Verdier, médecins de soins palliatifs, Le Chesnay – chargées de projet

Dr Anne-Priscille Trouvin, rhumatologue, médecin de la douleur, Paris – chargée de projet

Dr Marie Augé-Caumon, pharmacien d'officine (retraitée), Paris

Mme Julie Berard-Mistiaen, infirmière, Villejuif

Dr Lucas Beurton-Couraud, médecin généraliste, Pleyben

Dr Florian Boureau, chirurgien orthopédiste, Cavaillon

M. Albert Caporossi, usager du système de santé, Paris

Dr Jean-Michel Delile, psychiatre, Bordeaux

Mme Nathalie Deparis, usager du système de santé, Montreuil

Dr Vincent Dubarry, pharmacien d'officine, Bordeaux

Dr Louise-Adelaïde Jakubiec, psychiatre, addictologue, Bordeaux

Dr Isabelle Jolivet, pharmacien hospitalier, Paris

Dr Virginie Lvovschi, médecin urgentiste, Rouen

Dr Christian Michel, médecin généraliste, addictologue, Strasbourg

Mme Émilie Monzon, ANSM, Saint-Denis

M. Fabrice Olivet, usager du système de santé, Paris

Dr Philippe Poulain, anesthésiste-réanimateur, Tarbes

Dr Sophie Pouplin, rhumatologue, médecin de la douleur, Rouen

Mme Nathalie Richard, ANSM, Saint-Denis

Dr Bruno Roméo, psychiatre, Villejuif

Dr Sylvie Rostaing, anesthésiste-réanimateur, médecin de la douleur, Avignon

Mme Manon Schwager, Inca, Boulogne-Billancourt

Dr Florence Vorspan, psychiatre, addictologue, Paris

Groupe de lecture

Pr Frédéric Aubrun, anesthésiste-réanimateur, Lyon

Mme Sandrine Avignon, infirmière, Paris

Dr Florian Bailly, rhumatologue, médecin de la douleur, Paris

Dr Cécile Bernard, médecin de la douleur et de soins palliatifs, Marseille

Dr Mario Blaise, psychiatre, addictologue, Paris

Dr Anna Bouchara, urgentiste, Aulnay-sous-Bois

Mme Maria Carlos, infirmière, Paris

Dr Philippe Castera, médecin généraliste, addictologue, Bordeaux

Dr Bérangère Caumes, médecin urgentiste, Rouen

Dr Christel Conso, chirurgien orthopédiste, Paris

Dr Rodrigue Deleens, médecin de la douleur, Rouen

Dr Thierry Delorme, médecin de la douleur, Angers

Pr Maurice Dematteis, neurologue, pharmacologue, addictologue, Grenoble

Pr Antoine Dupuis, pharmacien hospitalier, Poitiers

Dr Françoise Etchebar, médecin addictologue, Pau

Dr Adrien Evin, médecin de soins palliatifs et de la douleur, Nantes

Pr Dominique Fletcher, anesthésiste-réanimateur, Boulogne-Billancourt

M. Maxence Gal, infirmier, Sanary-sur-Mer

Pr Michel Galinski, médecin urgentiste, Bordeaux

M. Miguel Gorsse-Velazquez, usager du système de santé, Paris

M. Jean-Maxence Granier, usager du système de santé, Paris

Dr Virginie Guastella, médecin de la douleur et de soins palliatifs, Clermont-Ferrand

Pr Thomas Hanslik, médecin interniste, Boulogne-Billancourt

Dr François Jedryka, médecin de la douleur, Nîmes

M. Marko Kalk, usager du système de santé, Strasbourg

Dr Philippe Lambert, médecin généraliste, Montpellier

Mme Estelle Ledon, infirmière puéricultrice, Besançon

Dr Antoine Lemaire, médecin de la douleur et de soins palliatifs, Valenciennes

Dr Fabien Lemoel, médecin urgentiste, Nice

Dr Joël L'Hermite, anesthésiste-réanimateur, Nîmes

Dr Axel Maurice-Szamburski, anesthésiste-réanimateur, Marseille

Dr Fadi Meroueh, médecin addictologue, médecin en milieu carcéral, Montpellier

Dr Pascal Millet, anesthésiste, addictologue, médecin de soins palliatifs, médecin en milieu carcéral, médecin généraliste (retraité), Vyans-le-Val

Dr Xavier Moisset, neurologue, Clermont-Ferrand

Dr Géraldine Muller, médecin interniste, Dijon

Dr Virginie Paillou, médecin addictologue, Bordeaux

Dr Karine Pansiot, pharmacien d'officine, Dijon

Dr Gilles Pasquier, chirurgien orthopédiste, Lille

Dr Ségolène Perruchio, médecin de soins palliatifs et de la douleur, Puteaux

Pr Gisèle Pickering, pharmacologue, Clermont-Ferrand

Dr Guillaume Racle, pharmacien d'officine, Paris

Mme Émilie Ria, infirmière puéricultrice, Nancy

Dr Stéphane Robinet, pharmacien, addictologue, Strasbourg

Dr Romain Sicot, psychiatre, addictologue, Paris

Dr Alexandre Theissen, anesthésiste-réanimateur, Monaco

Dr Stéphanie Trager, médecin cancérologue, Puteaux

Pr Patrick Tropiano, chirurgien orthopédiste, Marseille

Pr Pascale Vergne-Salle, rhumatologue, médecin de la douleur, Limoges

Pr Caroline Victorri-Vigneau, pharmacologue, Nantes

Autres personnes consultées dans le cadre de ce projet

Mme Malak Abou-Taam, ANSM, Saint-Denis

Mme Marianne Duperray, Inca, Boulogne-Billancourt

Dr Ruth Gozlan, MILDECA, Paris

Mme Valérie Izard, HAS, Saint-Denis

Mme Sarah Koné, HAS, Saint-Denis

Mme Amélie Prigent, HAS, Saint-Denis

Mme Chloé Rebstock, HAS, Saint-Denis

Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus.

Abréviations et acronymes

AE	antiépileptiques
ATD IRSNA	antidépresseurs inhibiteurs recapture sérotonine-noradrénaline
ATD TC	antidépresseurs tricycliques
CI	*confidence intervalle*
DCNC	douleur chronique non cancéreuse
DN	douleur(s) neuropathique(s)
ECR	essais contrôlés randomisés
EERW	*enriched-enrollment, randomized withdrawal* (avec phase de *run-in*)
EI	effets indésirables
EIG	effet indésirable grave
EQM	équivalent morphine
ES	*effect size* (taille de l'effet)
Fonction	fonction
FDR	facteurs de risque
FM	fibromyalgie
HAS	Haute Autorité de santé
LI	libération immédiate
LP	libération prolongée
MSK	musculosquelettiques
NP	neuropathique
OH	alcool
PEC	prise en charge
PR	polyarthrite rhumatoïde
QdV	qualité de vie
SSPT	syndrome de stress post-traumatique
TCC	thérapie cognitive-comportementale
TD	transdermique
TTT	traitement
VQ	vie quotidienne

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Développer la qualité dans le champ sanitaire, social et médico-social

© Haute Autorité de santé – mars 2022 – ISBN : 978-2-11-167513-1