

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 mars 2014

NALBUPHINE SERB 20 mg/2ml, solution injectable

Boîte de 10 (CIP : 34009 368 941 0 5)

Boîte de 5 (CIP : 34009 358 318 9 7)

Laboratoire SERB

DCI	nalbuphine
Code ATC (2013)	N02AF02 (dérivés du morphinane)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu des opioïdes forts indiqués dans les douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques à la demande de la Commission, en application de l'article R-163-21 du Code de la Sécurité Sociale
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	Indications concernées par la réévaluation : Douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques.

SMR	Le service médical rendu par les spécialités NALBUPHINE SERB 20 mg/2ml, solution injectable est : -important 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 spondyloarthrite.
Place dans la stratégie thérapeutique	Les opioïdes forts peuvent s'envisager comme traitement de dernier recours dans la gonarthrose ou la coxarthrose, en cas de douleur rebelle sévère, 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. En l'absence de données cliniques, les opioïdes forts n'ont pas de place dans la prise en charge thérapeutique de l'arthrose digitale. Les opioïdes forts peuvent s'envisager comme traitement de dernier recours dans la lombalgie chronique, en cas de douleur rebelle sévère 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 rebelles sévères dans le contexte des pathologies 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 chroniques non cancéreuses et non neuropathiques, en particulier les rhumatismes inflammatoires chroniques, représentés principalement par la polyarthrite rhumatoïde et la spondyloarthrite.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date de l'AMM (procédure nationale) : B/5 : 14 décembre 2001 B/10 : 7 mai 2004
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I.

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Rapport d'évaluation

19 mars 2014

02 CONTEXTE ET OBJET DE LA REEVALUATION

La Commission de la transparence (CT) de la HAS évalue les médicaments ayant obtenu leur autorisation de mise sur le marché (AMM) lorsque le laboratoire qui les commercialise souhaite obtenir leur inscription sur la liste des médicaments remboursables (articles L.162-17 du code de la sécurité sociale et L.5123-2 du code de la santé publique) ou après saisine.

La CT est une instance scientifique composée de médecins, de pharmaciens et de spécialistes en méthodologie et en épidémiologie.

Elle a pour missions :

- de donner un avis aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale sur le bien-fondé de la prise en charge des médicaments par la sécurité sociale et/ou pour leur utilisation à l'hôpital, notamment au vu de leur service médical rendu (SMR) ainsi que de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) qu'ils sont susceptibles d'apporter par rapport aux traitements déjà disponibles ;
- de contribuer au bon usage du médicament en publiant une information scientifique pertinente et indépendante sur les médicaments.

Ces missions sont définies dans le code de la sécurité sociale, en particulier aux articles R.163-2 à R.163-21, L.161-37, L. 161-39 et L. 161-41.

Selon les articles L. 162-17, L. 161-37, L.161-39, L. 161-41, L. 161-44, R. 163-2 à R. 163-21, R.161-71, R. 161-76, R. 161-85 de la sécurité sociale et L. 5123-2 et L. 5123-3 de la santé publique, les avis de la CT précisent le service médical rendu et l'amélioration du service médical rendu par les médicaments.

Cette évaluation est réalisée sur la base d'une analyse critique des données scientifiques disponibles selon les bases de la médecine fondée sur les preuves (*Evidence Based Medicine*) et l'avis d'experts, conformément aux indications et posologies de l'Autorisation de Mise sur le Marché.

02.1 Historique et contexte de la réévaluation

A l'occasion de la réévaluation d'une spécialité de la classe des opioïdes forts, considérant les interrogations en termes d'efficacité dans les douleurs non cancéreuses et non neuropathiques, la Commission de la transparence a décidé une réévaluation du service médical rendu des opioïdes forts indiqués dans **les douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques** pour lesquels elle n'a pas émis d'avis spécifique dans ces indications.

Le champ des indications retenues comprend notamment les douleurs rhumatologiques dans le contexte des lombalgies et de l'arthrose. Les douleurs post-opératoires modérées à sévères et les douleurs aiguës de type coliques néphrétiques sont exclues du champ de la réévaluation.

Les spécialités concernées par la réévaluation sont les spécialités ACTISKENAN, MORPHINE AGUETTANT, MORPHINE COOPER, MORPHINE LAVOISIER, MORPHINE RENAUDIN, MOSCONTIN, MOSCONTIN LP, ORAMORPH, NALBUPHINE AGUETTANT, NALBUPHINE MYLAN, NALBUPHINE RENAUDIN, NALBUPHINE SERB, PETHIDINE RENAUDIN, SEVREDOL, SKENAN LP, TEMGESIC.

03 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Les spécialités concernées par la réévaluation figurent dans le tableau 1.

Ces spécialités nécessitent toutes une prescription sur une ordonnance sécurisée répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999.

Les spécialités à base de morphine ou de péthidine appartiennent à la liste des stupéfiants avec une prescription limitée à :

- 28 jours pour les spécialités à base de morphine par voie orale.
- 7 jours ou 28 jours en cas d'administration à l'aide de systèmes actifs pour perfusion pour les spécialités à base de morphine par voie injectable.
- 7 jours pour les spécialités à base de péthidine.

Les spécialités à base de buprénorphine et de nalbuphine sont inscrites sur la liste I.

Tableau 1 : spécialités concernées par la réévaluation

Spécialité Laboratoire	Indications AMM	Liste	Date de l'AMM (Procédure)
Spécialités à base de MORPHINE¹ par voie orale sous forme à libération prolongée			
MOSCONTIN Comprimé enrobé à libération prolongée à 10, 30, 60, 100, 200 mg <i>MUNDIPHARMA</i>	Douleurs persistantes intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, en particulier douleurs d'origine cancéreuse.	Séc. (65%) Soc. Coll. B/60 et B/70 : Coll.	10 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg : 02 mai 1986 LP 200 mg : 18 janvier 1994 (nationale)
SKENAN LP Microgranules à LP en gélule à 10, 30, 60, 100, 200 mg <i>BRISTOL – MYERS SQUIBB</i>	Douleurs persistantes intenses ou rebelles aux autres analgésiques, en particulier douleurs d'origine cancéreuse.	Séc. (65%) + Coll. Soc. LP 200 mg B/28 : Coll.	10 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg : 28 août 1990 200 mg : 11 mars 1996 (nationale)
Spécialités à base de MORPHINE¹ par voie orale sous forme à libération immédiate			
ACTISKENAN Gélules à 5, 10, 20, 30 mg <i>BRISTOL - MYERS SQUIBB</i>	Douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, en particulier douleurs d'origine cancéreuse.	Séc. (65%) Soc. Coll.	17 février 1999 (nationale)
ORAMORPH Solution buvable en récipient unidose à 10 mg/5 ml, 30 mg/5 ml, 100 mg/5 ml Solution buvable à 20 mg/1 ml en flacon <i>NORGINE PHARMA</i>	Douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, en particulier douleurs d'origine cancéreuse.	Séc. (65%) Soc. Coll.	20 mg/ml : 12 janvier 1994 Autres présentations : 28 août 1997 (nationale)
SEVREDOL Comprimé pelliculé sécable à 10, 20 mg <i>MUNDIPHARMA</i>	Douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, en particulier douleurs d'origine cancéreuse.	Séc. (65%) Soc. Coll.	31 mars 1992 (nationale)
Spécialités à base de MORPHINE¹ par voie injectable			
MORPHINE (CHLORHYDRATE) AGUETTANT Solution injectable en ampoules à 0,1 mg/ml, 1 mg/ml, 10 mg/ml, 20 mg/ml, 40 mg/ml <i>AGUETTANT</i>	Dosage à 40 mg/ml : Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible devant être traitées par une administration continue de morphine à l'aide de dispositifs médicaux programmables. Autres dosages : Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible.	Séc. (65%) Soc. sauf 1 mg/ml Coll.	0,1 mg/ml : 26 décembre 2003 1 mg/ml : 26 décembre 2003 10 mg/ml : 26 novembre 1997 20 mg/ml : 26 novembre 1997 40 mg/ml : 19 août 1999 (nationale)
MORPHINE COOPER Solution injectable en ampoules à	Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible.	Séc. (65%) Soc.	02 septembre 1994

¹ Agoniste pur

Spécialité Laboratoire	Indications AMM	Liste	Date de l'AMM (Procédure)
10 mg/ml COOPERATION PHARMACEUTIQUE FRANCAISE			
MORPHINE SANS CONSERVATEUR LAVOISIER (CHLORHYDRATE) Solution injectable en ampoules à 10 mg/1ml, 20mg/1ml MORPHINE (SULFATE) LAVOISIER Solution injectable en ampoules à 1mg/1ml, 50 mg/1ml CHAIX ET DU MARAIS	Dosage à 50 mg/1ml : Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible devant être traitées par une administration continue de morphine à l'aide de dispositifs médicaux programmables. Autres dosages : Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible.	Séc. Soc. (65%) seule ou Coll. Seule Ou Séc. Soc. + Coll.	1 mg/ml et 50 mg/1ml : 28 mars 2001 10 mg/1ml : 10 janvier 1997 20 mg/1ml : 08 août 1997 (nationale)
MORPHINE (CHLORHYDRATE) RENAUDIN Solution injectable en ampoule à 1 mg/ml, 10 mg/ml, 20 mg/ml, 40 mg/ml RENAUDIN	Dosage à 40 mg/ml : Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, devant être traitées par une administration continue de morphine à l'aide de dispositifs médicaux programmables. Autres dosages : Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible.	Poche 100 ml : Séc. Soc. (65%) + Coll. Autres présentations : Coll.	Date des 1 ^{ères} présentations autorisées : 20 janvier 1998 (nationale)
Spécialités à base de BUPRENORPHINE²			
TEMGESIC 0,2 mg Comprimé sublingual RECKITT BENCKISER HEALTHCARE FRANCE	Douleurs intenses, en particulier douleurs post-opératoires, douleurs néoplasiques	B/20: Séc. Soc. (65%) + Coll. B/50: Coll.	17 avril 1987 (nationale)
Spécialités à base de NALBUPHINE³			
NALBUPHINE AGUETTANT 20 mg/ 2 ml Solution injectable en ampoule AGUETTANT	Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible.	Coll.	16 avril 2003 (nationale)
NALBUPHINE MYLAN 20 mg/ 2 ml Solution injectable en ampoule MYLAN SAS	Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible.	Coll.	20 janvier 1998 (nationale)
NALBUPHINE RENAUDIN 20 mg/ 2 ml Solution injectable en ampoule RENAUDIN	Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible.	Coll.	14 décembre 2001 (nationale)
NALBUPHINE SERB 20 mg/ 2 ml Solution injectable en ampoule SERB	Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible.	Coll.	B/10 : 7 mai 2004 B/5 : 14 décembre 2001 (nationale)
Spécialités à base de PETHIDINE⁴			
PETHIDINE RENAUDIN 50 mg/ml Solution injectable en ampoule RENAUDIN	Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible.	Séc. (15%) Coll. Soc	28 août 1997 (nationale)

² Agoniste partiel

³ Agoniste-antagoniste

⁴ Agoniste pur

03.1 Rappel des précédentes évaluations

Les spécialités concernées par la réévaluation sont des opioïdes forts (palier III de l'OMS) inscrits sur la liste des spécialités remboursables et/ou sur la liste des spécialités agréées aux collectivités et commercialisés.

Les tableaux ci-après reprennent les conclusions de la dernière évaluation par la Commission de la transparence (CT) en termes de service médical rendu.

Tableau 1 : Spécialités à base de morphine sous une forme à libération prolongée et administrées par voie orale

Spécialité Laboratoire	Indications	Service Médical Rendu
MOSCONTIN Cp à 10, 30, 60 et 100 mg MOSCONTIN LP Cp à 200 mg <i>MUNDIPHARMA</i>	Douleurs persistantes intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, en particulier douleurs d'origine cancéreuse.	Important RI 27 avril 2011
SKENAN LP Microgranules en gélule à 10, 30, 60, 100, 200 mg <i>BRISTOL - MYERS SQUIBB</i>	Douleurs persistantes intenses ou rebelles aux autres analgésiques, en particulier douleurs d'origine cancéreuse.	Important RI 10 février 2010

RI : renouvellement d'inscription

Tableau 2 : Spécialités à base de morphine sous une forme à libération immédiate et administrées par voie orale

Spécialité Laboratoire	Indications	Service Médical Rendu
ACTISKENAN Gélules à 5, 10, 20, 30 mg <i>BRISTOL - MYERS SQUIBB</i>	Douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, en particulier douleurs d'origine cancéreuse.	Important RI 10 février 2010
ORAMORPH Solution buvable à 10mg/5ml, 30mg/5ml, 100 mg/5 ml (récipient unidose), 20 mg/1ml (flacon compte-goutte) <i>NORGINE</i>	Douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, en particulier douleurs d'origine cancéreuse.	Important RI 1 ^{er} décembre 2010
SEVREDOL Cp sécable à 10, 20 mg <i>MUNDIPHARMA</i>	Douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, en particulier douleurs d'origine cancéreuse.	Important RI 27 avril 2011

RI : renouvellement d'inscription

Tableau 3 : Spécialités à base de morphine administrées par voie injectable

Spécialité Laboratoire	Indications	Service Médical Rendu
MORPHINE AGUETTANT Solution injectable en ampoule à 0,1 mg/ml, 1 mg/ml, 10 mg/ml, 20 mg/ml, 40 mg/ml <i>AGUETTANT</i>	0,1 mg/ml, 1 mg/ml, 10 mg/ml, 20 mg/ml Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible. 40 mg/ml Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, devant être traitées par une administration continue de morphine à l'aide de dispositifs médicaux programmables.	Important RI 25 mai 2011
MORPHINE COOPER Solution injectable en ampoule à 10 mg/ml <i>COOPERATION PHARMACEUTIQUE FRANCAISE</i>	Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible.	Important RI 25 mai 2011

Spécialité Laboratoire	Indications	Service Médical Rendu
MORPHINE (SULFATE) LAVOISIER Solution injectable en ampoule à 1 mg/ml, 50 mg/ml MORPHINE (CHLORHYDRATE) LAVOISIER Solution injectable en ampoule à 10 mg/ml, 20 mg/ml CHAIX ET DU MARAIS	1mg/ml, 10 mg/ml, 20 mg/ml Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible. 50 mg/ml Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, devant être traitées par une administration continue de morphine à l'aide de dispositifs médicaux programmables.	Important RI 3 novembre 2010
MORPHINE (CHLORHYDRATE) RENAUDIN Solution injectable en ampoule à 1 mg/ml, 10 mg/ml, 20 mg/ml et 40 mg/ml RENAUDIN	1 mg/ml, 10 mg/ml, 20 mg/ml Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible. 40 mg/ml Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, devant être traitées par une administration continue de morphine à l'aide de dispositifs médicaux programmables.	Important Inscription 30 novembre 2011 (1 mg/ml, 10 mg/ml, 20 mg/ml) 2 mars 2005 (40 mg/ml)

RI : renouvellement d'inscription

Tableau 4 : Spécialités à base d'autres opioïdes forts à libération immédiate ou prolongée

Spécialité Laboratoire	Indications	Service Médical Rendu
Buprénorphine (voie orale)		
TEMGESIC 0,2 mg Comprimé sublingual RB PHARMACEUTICALS LIMITED	Douleurs intenses, en particulier douleurs post-opératoires, douleurs néoplasiques	Important RI 18 octobre 2006
Nalbuphine (voie injectable)		
NALBUPHINE AGUETTANT 20 mg/ 2 ml Solution injectable en ampoule AGUETTANT NALBUPHINE MYLAN 20 mg/ 2 ml Solution injectable en ampoule MYLAN SAS NALBUPHINE RENAUDIN 20 mg/ 2 ml Solution injectable en ampoule RENAUDIN NALBUPHINE SERB 20 mg/ 2 ml Solution injectable en ampoule SERB	Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible.	Important Inscription 2 juillet 2003 (AGUETTANT) 16 octobre 2004 (SERB)
Péthidine (voie injectable)		
PETHIDINE RENAUDIN 50 mg/ml Solution injectable en ampoule RENAUDIN	Douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible	Faible Réévaluation SMR 18 janvier 2012

RI : renouvellement d'inscription

04.1 Données déposées par les laboratoires pharmaceutiques

Les laboratoires exploitants ont été sollicités dans le but de fournir à la HAS l'ensemble des éléments cliniques permettant de procéder à la réévaluation du SMR des opioïdes forts indiqués dans les douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques pour lesquels la Commission de la transparence n'a pas émis d'avis spécifique.

✓ **Morphine par voie orale :**

Pour la gamme ACTISKENAN (libération immédiate), SKENAN LP (libération prolongée), le laboratoire a fourni :

- une étude clinique⁵ (Chu, 2012) contrôlée versus placebo, randomisée, en double-aveugle avait pour objectif d'évaluer la propension d'une forme à action prolongée du sulfate de morphine à induire une tolérance aux analgésiques ou une hyperalgésie dans la lombalgie.
- une revue de la littérature⁶ (Arguoff et al, 2009) avait pour objectif de comparer l'efficacité des opioïdes à action immédiate (comprenant selon les auteurs la morphine, l'hydromorphone, l'oxymorphone, la codéine, le fentanyl, l'hydrocodone, l'oxycodone ainsi que la codéine, l'hydrocodone, et l'oxycodone en association au paracétamol ou aux AINS) versus les opioïdes à longue durée d'action (incluant la méthadone, le lévorphanol et les formes à libération prolongée d'oxycodone, d'oxymorphone, de fentanyl, de morphine) dans les douleurs chroniques non cancéreuses (DCNC). Cette revue s'appuie sur une recherche bibliographique des essais cliniques publiés entre Janvier 1975 et Avril 2008. Le nombre d'articles sélectionnés n'est pas indiqué par les auteurs. L'efficacité des opioïdes a été évaluée en fonction du contexte de la douleur (notamment arthrose et lombalgie). Dans l'arthrose, les auteurs mentionnent que la durée des études allait de 2 à 30 semaines et ne permettent pas de comparer l'efficacité des opioïdes à action immédiate versus les opioïdes à longue durée d'action. Dans la lombalgie, peu de données ont permis d'évaluer l'efficacité des opioïdes forts sur le long terme.
- des recommandations américaines (ASIPP, 2008) sur l'utilisation des opioïdes dans les douleurs non cancéreuses⁷. Ces recommandations ont été mises à jour en 2012^{8,9}.

⁵ Chu LF, et al. Analgesic tolerance without demonstrable opioid-induced hyperalgesia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of sustained-release morphine for treatment of chronic nonradicular low-back pain. *Pain* 2012; 153:1583-92.

⁶ Argoff et al. A comparison of long- and short-acting opioids for the treatment of chronic noncancer pain: tailoring therapy to meet patient needs. *Mayo Clin Proc* 2009;84:602-612.

⁷ Trescot et al. Opioids in the management of chronic non-cancer pain: an update of American Society of the Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines (2008).

⁸ Manchikanti L, 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:S1-S66.

⁹ Manchikanti L, 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:S67-S116.

Pour MOSCONTIN (libération prolongée) et SEVREDOL (libération immédiate), le laboratoire a fourni :

- deux revues systématiques^{10,11} (Papaleontinou, 2010 et Noble, 2008) des données d'efficacité, de tolérance, d'abus et du risque de mésusage des opioïdes dans le traitement de la douleur sévère non cancéreuse, en particulier chez les patients de plus de 60 ans¹⁰. Ces données ont déjà été examinées par la Commission de la transparence lors du dernier renouvellement d'inscription de ces spécialités. La Commission avait estimé que les résultats de ces deux études confirmaient le rapport efficacité/effets indésirables favorable des opioïdes dont la morphine en traitement de courte durée (4 semaines) et que les résultats à plus long terme (plus de 6 mois) étaient plus difficiles à interpréter. La revue systématique de Noble a été mise à jour en 2010¹². Les auteurs ont inclus 26 études soit 4 893 patients. Vingt-cinq études étaient des études de cas ou des études non contrôlées. Les opioïdes étudiés étaient des opioïdes considérés comme forts par les auteurs (morphine, oxycodone, méthadone, oxymorphone, tramadol LP) ou faibles (tramadol, dihydrocodéine, mais aussi oxymorphone, buprénorphine, morphine) selon l'étude considérée. Les opioïdes étaient administrés par voie orale, transdermique ou intrathécale. Les auteurs concluent sur le peu de données d'efficacité et de tolérance des opioïdes forts dans la lombalgie chronique et leur faiblesse méthodologique ne permettant pas de tirer de conclusion solide. Cette publication n'est pas décrite dans le présent rapport.

- une méta-analyse¹³ (Furlan, 2006) dont les objectifs étaient de comparer l'efficacité des opioïdes par rapport à d'autres médicaments et au placebo dans les DCNC ; d'identifier les types de DCNC répondant le mieux aux opioïdes ; de déterminer les effets indésirables les plus fréquents des opioïdes. Cette méta-analyse a inclus 41 études randomisées (période 1998-2005) correspondant à 6 019 patients : 80 % des patients présentaient une douleur nociceptive (arthrose, polyarthrite rhumatoïde ou lombalgie), 12 % des douleurs neuropathiques, 7 % une fibromyalgie et 1 % des douleurs mixtes. Huit études ont été réalisées versus comparateurs actifs. Les opioïdes étudiés étaient la codéine, le tramadol, le propoxyphène, la morphine, l'oxycodone, par voie orale. La durée de traitement moyenne était de 5 semaines (1 à 16 semaines). Pour les douleurs d'origine nociceptive, la durée de traitement dans 25 études a été de 4,8 semaines en moyenne (1 à 13 semaines). Cette méta-analyse non limitée aux douleurs non cancéreuses et non neuropathiques, qui concerne à la fois des opioïdes forts et faibles, n'est pas décrite dans le présent rapport.

- une revue de la littérature¹⁴ clinique (Avouac, 2007) dont l'objectif était de déterminer l'efficacité analgésique, l'effet sur la fonction physique et la sécurité des opioïdes chez les patients souffrant d'arthrose.

- un consensus d'experts internationaux¹⁵ (Pergolizzi, 2008) avait notamment pour objectif d'évaluer l'intérêt de six opioïdes forts (incluant notamment la buprénorphine et la morphine) dans la prise en charge de la douleur chronique non cancéreuse dans un contexte d'arthrose, de polyarthrite rhumatoïde, de zona, ... chez le sujet âgé de plus de 65 ans. Les auteurs de cette étude concluent que, malgré l'absence d'étude réalisée chez le sujet âgé, les opioïdes sont efficaces dans les douleurs non cancéreuses mais nécessitent une adaptation individuelle et la prise en compte du profil de tolérance.

¹⁰ Papaleontiou A et al. Outcomes associated with opioid use in the treatment of chronic pain in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Drugs and Pharmacology* 2010; 58:1353-69.

¹¹ Noble M. et al. Long term opioid therapy for chronic non-cancer pain: a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *Journal of Pain and Symptom Management* 2008;35 :214-228.

¹² Noble M, et al. Long-term opioid management for chronic noncancer pain. *Cochrane Database of Systematic Review* 2010, Issue 1. Art. N°: CD006605. DOI:10.1002/14651858.CD006605.pub2.

¹³ Furlan A.D et al. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ* 2006;174(II): 1589-94.

¹⁴ Avouac J et al. Efficacy and safety of opioids for osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis and Cartilage* 2007;15, 957-965.

¹⁵ Pergolizzi J. et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: Consensus statement of an international expert panel with focus on the 6 clinically most often use world health organization step III opioids. *Pain Practice* 2008; 8 : 287-313.

- une revue systématique¹⁶ (Martell, 2007) de publications sur la période 1984-2005 dont l'objectif était de déterminer la prévalence des traitements par opioïdes dans les lombalgies chroniques, leur efficacité et la prévalence des troubles liés à l'usage des opioïdes forts dans cette indication.

- trois études cliniques^{5,17,18} publiées (Chu, 2012, Maier, 2002, Caldwell, 2002). L'étude Caldwell a évalué l'efficacité et la tolérance de la morphine par voie orale dans la douleur chronique modérée à sévère due à l'arthrose, pendant 4 semaines. En raison de sa courte durée et de l'inclusion de patients avec une douleur modérée, cette étude n'est pas décrite dans le présent rapport. L'étude Maier prospective, contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle en parallèle et cross-over, suivi d'une phase en ouvert avait pour objectif d'évaluer le taux de réponse, l'efficacité et la tolérance de la morphine *versus* placebo, dans la douleur chronique non cancéreuse (neuropathique (post-herpétique, membre fantôme, polyneuropathie, myélopathie...) ou nociceptive (pancréatite chronique, lésions vertébrales causées par spondylolisthésis, ostéoporose, déformation). S'agissant d'une étude dont le critère principal a été évalué au bout de 7 jours de traitement, cette étude n'est pas décrite dans le présent rapport qui concerne les douleurs chroniques.

- un registre de suivi¹⁹ (Portenoy, 2007) des patients ayant participé aux études d'efficacité de l'oxycodone dans le traitement de la douleur liée à l'arthrose, la lombalgie, la neuropathie diabétique. S'agissant d'une étude sur l'oxycodone, celle-ci n'est pas décrite dans le présent rapport.

- une étude clinique²⁰ (Tassain, 2003) de l'impact à 12 mois de l'administration de morphine LP par voie orale sur le fonctionnement neuropsychologique de patients avec une douleur persistante depuis au moins 6 mois, modérée à sévère, non cancéreuse.

Pour ORAMORPH (libération immédiate), le laboratoire a fourni :

- une étude clinique²¹ (Gatti, 2009) ouverte confirmant l'efficacité et la tolérance des formes orales de morphine sur 172 patients âgés de plus de 18 ans, dont les résultats ne sont pas présentés dans la mesure où l'étude a inclus à la fois des patients avec des douleurs chroniques d'intensité modérée à sévère d'origine non cancéreuse (58%, n=100) et des patients avec des douleurs d'origine cancéreuse (42%, n=72).

- une étude clinique²² (Gatti, 2010) sur 326 patients âgés de plus de 18 ans, dont les résultats ne sont pas présentés dans la mesure où l'étude a inclus à la fois des patients avec des douleurs chroniques d'intensité modérée à sévère d'origine non cancéreuse (54%, n=177) et des patients avec des douleurs d'origine cancéreuse (46%, n=149).

¹⁶ Martell B A, et al. Systematic review: Opioid treatment for chronic back pain: prevalence, efficacy, and association with addiction. *Ann Intern Med* 2007;146:116-127.

¹⁷ Maier C. et al. Morphine responsiveness, efficacy and tolerability in patients with chronic non-tumor associated pain results of a double-blind controlled trial (MONTAS). *Pain* 2002;97:223-33.

¹⁸ Caldwell J R, et al. Efficacy and safety of a once-daily morphine formulation in chronic, moderate-to-severe osteoarthritis pain: results from a randomized, placebo-controlled, double-blind trial and an open-label extension trial. *J. of Pain and Symptoms Management* 2002; 23:278-91.

¹⁹ Portenoy RK, et al. Long-term use of controlled-release oxycodone for noncancer pain: results of a 3-year registry study. *Clin J Pain* 2007; 23:287-99.

²⁰ Tassain V, et al. Long term effects of oral sustained release morphine on neuropsychological performance in patients with chronic non-cancer pain. *Pain* 2003;104:389-400.

²¹ Gatti A, et al. Standard therapy with opioids in chronic pain management. *Clin Drug Investig* 2009;29 Suppl. 1:17-23.

²² Gatti A, et al. Effects of opioid rotation in chronic pain patients. *Clin Drug Investig* 2010;30 Suppl.2:39-47.

- une étude clinique²³ (Lo Presti, 2010) dont les résultats ne sont pas présentés dans la mesure où il s'agit d'une étude ouverte, non comparative ayant inclus des patients souffrant de douleur chronique d'origine cancéreuse ou non.

✓ **Morphine par voie injectable :**

Pour la gamme MORPHINE LAVOISIER, le laboratoire a fourni 24 publications issues d'une recherche bibliographique. Parmi ces publications, seules les références Chu LF et al.⁵ et Katz N et al.²⁴ concernent le traitement de la douleur chronique en rhumatologie. L'étude Katz N et al. porte sur l'efficacité d'une association morphine sulfate/naltrexone hydrochloride dans les douleurs chroniques arthrosiques (étude non décrite dans le présent document). Les autres publications concernent les douleurs dans le contexte chirurgical ou les coliques néphrétiques (indications en dehors du champ de la réévaluation).

Pour la gamme MORPHINE RENAUDIN, le laboratoire a déposé 2 études d'efficacité de la morphine dans les douleurs chroniques, non détaillées car en dehors du champ de la réévaluation (une étude réalisée dans un contexte chirurgical²⁵ et une étude dont l'objectif était d'évaluer l'association entre l'effet placebo et l'état psychopathologique de patients avec une lombalgie chronique²⁶).

Pour la MORPHINE (CHLORHYDRATE) AGUETTANT et la MORPHINE COOPER, les laboratoires n'ont fourni aucune donnée clinique dans les douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques.

✓ **Autres opioïdes forts :**

Pour TEMGESIC (buprénorphine par voie orale), le laboratoire a fourni 3 publications :

- Une étude clinique²⁷ (James, 2010) prospective, randomisée, en double aveugle ayant comparé la buprénorphine par voie sublinguale à la buprénorphine par voie transdermique dans le traitement de la douleur chez 246 patients atteints d'arthrose, étude non décrite dans le présent dossier car le comparateur de l'étude, la buprénorphine par voie transdermique, n'a pas d'AMM en France.

- Une étude clinique²⁸ (Jalili, 2012) prospective, randomisée, en double aveugle comparant la buprénorphine sublinguale à la morphine administrée par voie intraveineuse chez 45 patients adultes souffrant de fractures osseuses aiguës, étude non décrite dans le présent dossier car la douleur liée à une fracture osseuse aiguë n'est pas une indication entrant dans le champ de la réévaluation.

²³ Lo Presti C, et al. Time to pain relief after immediate-release morphine in episodic pain. The TIME study. Clin Drug Investig 2010;30 Suppl. 2:49-55.

²⁴ Katz N, et al. Morphine sulfate and naltrexone hydrochloride extended release capsules in patients with chronic osteoarthritis pain. Postgraduate Medicine 2010;122:112-28.

²⁵ Wai EK, et al. Local administration of morphine for analgesia after autogenous anterior or posterior iliac crest bone graft harvest for spinal fusion: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Anesth Analg. 2010 Mar 1;110(3):928-33.

²⁶ Wasan AD, et al. The association between psychopathology and placebo analgesia in patients with discogenic low back pain. Pain Med. 2006 May-Jun;7(3):217-28.

²⁷ James IG, et al. A randomized, double-blind, double-dummy comparison of the efficacy and tolerability of low-dose transdermal buprenorphine (BuTrans seven-day patches) with buprenorphine sublingual tablets (Temgesic) in patients with osteoarthritis pain. J Pain Symptom Manage. 2010;40:266-78.

²⁸ Jalili M, et al. Sublingual buprenorphine in acute pain management: a double-blind randomized clinical trial. Ann Emerg Med. 2012;59:276-80.

- Une étude clinique²⁹ (Malinoff, 2005) ouverte évaluant la buprénorphine sublinguale et l'association buprénorphine/naloxone à faibles doses chez 95 patients consécutifs souffrant de douleurs chroniques non cancéreuses et suivant une thérapie de détoxification suite à un traitement analgésique opiacé de long terme, étude non décrite dans le présent dossier car en dehors du champ de l'indication de la réévaluation.

Nalbuphine par voie injectable

Pour NALBUPHINE AGUETTANT et NALBUPHINE MYLAN, les laboratoires n'ont fourni aucune donnée clinique dans les douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques.

Pour NALBUPHINE RENAUDIN, le laboratoire n'a pas fourni de nouvelles données cliniques dans les douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques, en dehors des informations de suivi de pharmacovigilance de routine.

Pour NALBUPHINE SERB, le laboratoire a fourni une étude d'efficacité et de tolérance de la nalbuphine versus la morphine lors d'une utilisation prolongée chez des patients adultes avec une douleur chronique modérée à sévère due à un cancer avancé³⁰. Cette étude n'est pas décrite dans le présent rapport car en dehors du champ des indications réévaluées.

Péthidine par voie injectable

Le laboratoire concerné n'a pas fourni de nouvelles données cliniques dans les douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques, en dehors des informations de suivi de pharmacovigilance de routine.

04.2 Stratégie et résultats de la recherche documentaire par la HAS

Stratégie

Une recherche documentaire a été réalisée sur la période 2003-2013 et les sources suivantes ont été interrogées :

- pour la littérature internationale : la base de données Medline (National Library of Medicine, Etats-Unis) (cf annexe 1)
- La Cochrane Library (Wiley Interscience, Etats-Unis) ;
- La Banque de Données en Santé Publique (BDSP) ;
- Les sites internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique ;
- Les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ;

La recherche a été limitée aux publications en langues anglaise et française.

Les évaluations technologiques, les recommandations, les conférences de consensus, les méta-analyses, les revues systématiques, les essais contrôlés randomisés ou non, et les études comparatives ont été recherchées.

Résultats

Il a notamment été identifié :

- Une revue Cochrane³¹ (Nüesch et al, 2009) d'évaluation des opioïdes par voie orale (codéine, oxycodone, oxymorphone, morphine) ou transdermique (fentanyl) dans l'arthrose de la hanche et du genou.
- Une revue Cochrane³² (Chaparro et al, 2013) d'évaluation des opioïdes en comparaison au placebo dans la douleur chronique des lombalgies.

²⁹ Malinoff HL, Barkin RL, Wilson G. Sublingual buprenorphine is effective in the treatment of chronic pain syndrome. Am J Ther. 2005;12:379-84.

³⁰ Stambaugh JE. Evaluation of nalbuphine: efficacy and safety in the management of chronic pain associated with advanced pain. Cur Ther Res 1982;31:393-401.

³¹ Nüesch E. et al, Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 4, Art n°: CD003115.DOI:10.1002/14651858.CD003115.pub3.

³² Chaparro LE et al, Opioids compared to placebo or other treatments for chronic low-back pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 8, Art n°: CD004959.DOI:10.1002/14651858.CD004959.pub4.

- Une revue Cochrane³³ (Whittle SL et al, 2011) d'évaluation des opioïdes dans la douleur de la polyarthrite rhumatoïde.
- Une revue systématique de la littérature³⁴ (Manchikanti L. et al, 2011).
- Des recommandations mentionnées au sein du chapitre 09.

05 DONNEES CLINIQUES D'EFFICACITE

05.1 Douleurs chroniques non cancéreuses de diverses origines

Les auteurs des recommandations américaines⁸ (ASIPP, 2012) ont réalisé une revue exhaustive de la littérature scientifique concernant l'utilisation des opioïdes pour la prise en charge des douleurs non cancéreuses et ont sélectionné 5 études pour l'évaluation de l'efficacité de la morphine à libération prolongée par voie orale versus divers comparateurs (fentanyl transdermique, dihydrocodéine, buprénorphine ou placebo) :

- l'étude ouverte Allan et al. (2005)³⁵ a évalué l'efficacité de la morphine à libération prolongée chez 680 patients naïfs de traitement par opioïde fort et présentant une lombalgie chronique, en comparaison au fentanyl par voie transdermique. Les critères de jugement de l'efficacité étaient la diminution de la douleur, la qualité de vie et la progression de la maladie. A la 56^{ème} semaine de suivi, les patients du groupe morphine encore inclus dans l'étude ont présenté une amélioration significative du score de la douleur (mesuré sur une échelle VAS). Le recours à des analgésiques de secours (opioïdes à action immédiate) était fréquent (50% des patients). L'événement indésirable rencontré dans le groupe morphine était la constipation. A la fin de l'étude, les auteurs ont conclu que 45% des patients étaient stabilisés, 8% se sont aggravés et 23% se sont améliorés.
- l'étude Caldwell et al. (2002)¹⁸ d'évaluation de l'efficacité de la morphine à libération prolongée chez 181 patients avec des douleurs chroniques arthrosiques modérées à sévères dans le cadre de la phase d'extension en ouvert d'une étude randomisée sur 4 semaines.
- l'étude Zenz et al. (1992)³⁶ a évalué l'efficacité au long terme d'opioïdes (morphine, dihydrocodéine, buprénorphine) administrés par voie orale dans les douleurs chroniques non cancéreuses (incluant des douleurs neuropathiques) chez 100 patients, dont 23 recevaient de la morphine. L'intensité de la douleur a diminué fortement chez 51 patients, partiellement chez 28 patients et pas du tout chez 21 patients.
- l'étude Maier et al. (2005)³⁷ a évalué l'efficacité à long terme (5 ans de suivi) de la morphine chez 121 patients avec une douleur chronique non cancéreuse (incluant des douleurs neuropathiques) interrogés par téléphone ou lors d'une visite. La durée de traitement moyenne était de 66 mois (37-105 mois). Les patients rapportaient par rapport à l'initiation, une douleur d'intensité significativement plus faible, une meilleure satisfaction quant à la prise en charge de la douleur ainsi qu'une amélioration de la fonction physique et de la qualité de vie globale. La fréquence d'arrêt de traitement était de 14,8% motivé en majorité par un manque d'efficacité. Les auteurs n'ont pas relevé de signes particuliers de développement d'une tolérance aux opioïdes.
- l'étude Tassain et al. (2003)²⁰ a évalué l'impact neuropsychologique d'un traitement par la morphine à libération prolongée sur le long terme (1 an de suivi) sur un faible effectif de 18 patients avec une douleur chronique non cancéreuse. Cette étude prospective a inclus 28 patients

³³ Whittle SL et al, Opioids therapy for treating rheumatoid arthritis pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 11, Art n°: CD003113.DOI:10.1002/14651858.CD003113.pub3.

³⁴ Manchikanti L. et al. A systematic review of randomized trials of long-term opioid management for chronic non-cancer pain. Pain Physician 2011;14:91-121.

³⁵ Allan L, et al. Transdermal fentanyl versus sustained release oral morphine in strong-opioid naïve patients with chronic low back pain. Spine (Phila Pa 1976). 2005 ;30:2484-90.

³⁶ Zenz M, et al. Long-term oral opioid therapy in patients with chronic nonmalignant pain. J Pain Symptom Manage 1992;7:69-77.

³⁷ Maier C, et al. Long-term efficiency of opioid medication in patients with chronic non-cancer-associated pain. Results of a survey 5 years after onset of medical treatment. Schmerz. 2005;19:410-7.

d'âge entre 18 et 65 ans, naïfs d'opioïdes, souffrant de lombosciatique, d'arthrose, d'atteinte de la moelle épinière, de lésion post-chirurgicale, de sclérose multiple. Les patients pouvaient poursuivre les traitements analgésiques et psychotropes concomitants. Sur les 28 patients, 10 ont arrêté le traitement pendant la phase de titration pour cause d'effets indésirables importants ou un soulagement insuffisant de la douleur, 3 ont arrêté après 3 mois de traitement et seulement 11 patients ont été suivis pendant 12 mois. Six patients sur 11 avaient une constipation après un an de traitement.

Il est à noter que les auteurs des recommandations américaines⁸ n'ont pas identifié d'étude réalisée avec la buprénorphine par voie orale (mais uniquement par voie transdermique).

Une revue systématique de la littérature³⁴ (Manchikanti L. et al, 2011) a identifié les études contrôlées, randomisées avec les opioïdes forts dans les douleurs non cancéreuses chez les patients en échec de traitement non opioïde, conduites sur plus de 12 semaines. Seulement 4 études ont été identifiées avec la morphine, dont une seule de qualité méthodologique correcte : une étude d'évaluation d'une association de morphine sulfate et de dextrométhorphan hydrobromide³⁸. Les auteurs concluent sur la pauvreté des données issues d'études de méthodologie correcte concernant les opioïdes forts dans les douleurs chroniques (plus de 12 semaines) non cancéreuses.

05.2 Douleurs chroniques dans un contexte d'arthrose

Une revue de la littérature¹⁴ (Avouac et al, 2007) effectuée dans les bases de données électroniques jusqu'à octobre 2006, avait pour objectif de déterminer l'efficacité analgésique, l'effet sur la fonction physique et la tolérance des opioïdes chez les patients avec une arthrose.

Tous les essais randomisés contrôlés évaluant l'efficacité et/ou la tolérance des opioïdes versus placebo ou analgésiques non opioïdes chez des patients atteints d'arthrose (4856 patients d'âge moyen 61,6 ans $\pm$ 3 ans) ont été sélectionnés (les patients ayant utilisé des opioïdes après une opération du genou ou de la hanche ont été exclus).

Dix-huit essais randomisés contrôlés versus placebo ont été inclus, les informations sur l'intensité de la douleur étaient disponibles pour 13 essais correspondant à 2438 patients traités par antalgique et 1295 par placebo. Six études ont porté sur des opioïdes forts (oxycodone (4), fentanyl (1), morphine sulfate (1)).

Au total, la durée moyenne des essais était de 13 $\pm$ 18 semaines (médiane à 12 semaines, [1,2-72 semaines]). L'efficacité du traitement était basée sur le soulagement de la douleur (échelle EVA 0-100 mm, WOMAC AO et échelle de Likert en 4 ou 5 points) et l'amélioration fonctionnelle (WOMAC).

Les opioïdes ont diminué l'intensité des douleurs avec un bénéfice fonctionnel jugé modeste par rapport au placebo dans l'arthrose (effet groupé des opioïdes forts sur l'intensité de la douleur -1,08 (IC95% -1,52 à -0,65), avec une hétérogénéité importante (Q=165,8, p<0,0001).

Cette revue de la littérature ne permet pas d'évaluer l'efficacité à long terme des opioïdes dans l'arthrose en raison de la durée moyenne trop courte des essais.

Une revue Cochrane³¹ a évalué les opioïdes par voie orale (codéine, oxycodone, oxymorphone, morphine) ou transdermique (fentanyl) dans l'arthrose de la hanche et du genou. Cette revue a inclus 10 études (soit 2268 patients) dont une seule étude avec la morphine. Les conclusions étaient que les bénéfices de l'utilisation des opioïdes par voie orale (codéine, oxycodone, oxymorphone, morphine) ou transdermique (fentanyl) dans l'arthrose de la hanche et du genou étaient au mieux modérés au regard de leurs événements indésirables. Les auteurs ne recommandaient pas leur utilisation dans ces pathologies, même en cas de douleur sévère.

³⁸ Galer BS et al. MorphiDex (morphine sulfate/dextromethorphan hydrobromide combination) in the treatment of chronic pain: three multicenter, randomized, double-blind, controlled clinical trials fail to demonstrate enhanced opioid analgesia or reduction in tolerance. Pain 2005;115:284-95. Epub 2005 Apr 20.

05.3 Douleurs chroniques dans un contexte de lombalgie

Une étude clinique⁵ (Chu et al, 2012) contrôlée, randomisée, en double aveugle avait pour objectif d'évaluer la propension du sulfate de morphine sous forme à action prolongée, administré par voie orale, à induire une tolérance aux analgésiques ou une hyperalgésie, ainsi que l'efficacité du sulfate de morphine dans la lombalgie. L'efficacité était évaluée après un mois de traitement, en accord avec les recommandations de l'European Medicines Agency pour l'évaluation des traitements de la douleur chronique modérée à sévère, puis les patients étaient suivis pendant une année supplémentaire durant laquelle aucun traitement n'était imposé.

Les patients, naïfs ou pas de traitement par opioïdes, étaient âgés de 18 à 70 ans avec une lombalgie non cancéreuse et non radiculaire depuis au moins 6 mois et un score de douleur d'au moins 40 mesuré sur une échelle EVA (soit une douleur modérée à sévère). Les patients étaient randomisés pour recevoir soit du sulfate de morphine par voie orale (dose définie et ajustée en fonction des besoins), soit un placebo. L'étude a inclus des patients naïfs ou pas de traitement opioïde (n=69 dans le groupe morphine, n=70 dans le groupe placebo).

Les critères de jugement principaux de l'étude étaient l'induction d'une hyperalgésie (mesurée par la tolérance à la douleur et le seuil de douleur) et/ou d'une tolérance aux analgésiques (testée par une perfusion de remifentanyl). Après 1 mois de traitement à la dose moyenne de 78,3 mg/j pour les patients du groupe sulfate de morphine, il n'a pas été observé d'induction significative d'hyperalgésie quel que soit le groupe de traitement considéré. La tolérance à la douleur (i.e. douleur maximum supportée) n'a pas été affectée par le traitement. Le seuil de douleur (i.e. passage d'une sensation de chaud ou de froid à une sensation douloureuse) a été significativement modifié par rapport à l'initiation dans les 2 groupes mais aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les groupes. Une augmentation significative de la tolérance aux analgésiques a été observée chez les patients traités par le sulfate de morphine mais pas chez ceux recevant le placebo.

La revue systématique¹⁶ de Martell et al, de publications sur la période 1984-2005 avait pour objectif de déterminer la prévalence des traitements par opioïdes dans les lombalgies chroniques, leur efficacité et la prévalence des troubles liés à l'usage des opioïdes forts dans cette indication. 35 études ont été retenues : 11 sur la prévalence de prescription d'opioïdes dans la lombalgie chronique, 15 sur l'efficacité et 9 sur la prévalence du mésusage et du comportement aberrant dans l'utilisation de l'opioïde. La morphine était utilisée à la posologie moyenne de 73 mg/jour (entre 30 et 232 mg/jour). L'évaluation a été faite sur une courte durée, inférieure 4 mois de traitement.

Une revue Cochrane³² a évalué l'efficacité des opioïdes dans la douleur chronique des lombalgies. Cette revue a inclus 15 études (soit 5540 patients) dont 7 études avec les opioïdes forts (morphine (2 études), hydromorphone, oxycodone, oxymorphone, tapentadol). Il n'a pas été identifié d'étude sur une durée supérieure à 4 mois.

Ces différentes études ne permettent pas d'évaluer l'efficacité à long terme (plus de 4 mois) des opioïdes dans la lombalgie chronique.

06 DONNEES CLINIQUES DE TOLERANCE

06.1 Données de pharmacovigilance issues des PSUR

6.1.1 ACTISKENAN – SKENAN LP

L'analyse des PSUR couvrant la période du 1^{er} juillet 2001 au 13 octobre 2009 et du 14 octobre 2009 au 13 octobre 2012 n'a pas mis en évidence de nouveau signal.

6.1.2 MORPHINE (CHLORHYDRATE) RENAUDIN

L'analyse des PSUR couvrant la période du 1^{er} janvier 2005 au 1^{er} septembre 2012 n'a pas mis en évidence de nouveau signal.

6.1.3 MOSCONTIN - SEVREDOL

L'analyse des données internationales couvrant la période du 27 mai 2006 au 31 octobre 2009 dans le cadre de l'initiative Européenne relative à la synchronisation des PSUR et des données nationales sur la période du 27 mai 2004 au 31 octobre 2009 n'a pas mis en évidence de nouveau signal.

Une demande de modification de la section « Effets indésirables » du RCP des spécialités à base de morphine comme celui d'oxycodone et d'hydromorphone est en cours d'évaluation à l'ANSM depuis janvier 2009.

6.1.4 NALBUPHINE RENAUDIN 20 mg/2ml

L'analyse des PSUR couvrant la période du 14 décembre 2001 au 15 décembre 2006 et du 14 décembre 2006 au 13 décembre 2009 n'a pas mis en évidence de nouveau signal.

6.1.5 NALBUPHINE SERB 20 mg/2ml

L'analyse des PSUR couvrant la période du 1^{er} janvier 2003 au 30 juin 2003, du 1^{er} juillet 2003 au 31 décembre 2003 et du 1^{er} janvier 2004 au 30 juin 2006, du 1^{er} juillet 2006 au 14 avril 2011 n'a pas mis en évidence de nouveau signal.

6.1.6 ORAMORPH

L'analyse du PSUR couvrant la période du 1^{er} novembre 2009 au 31 octobre 2012 n'a pas mis en évidence de nouveau signal.

6.1.7 PETHIDINE RENAUDIN 50 mg/ml

L'analyse des PSUR couvrant la période du 28 août 1997 au 28 août 2007 et du 29 août 2007 au 28 août 2010 n'a pas mis en évidence de nouveau signal.

6.1.8 TEMGESIC

L'analyse du PSUR couvrant la période du 31 juillet 2009 au 31 juillet 2011 n'a pas mis en évidence de nouveau signal.

06.2 Données de la littérature

Il n'a pas été identifié de données d'études cliniques permettant d'évaluer la tolérance à long terme, soit sur plus de 4 mois, des opioïdes dans les douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques.

Les événements indésirables les plus fréquents des opioïdes forts dans les douleurs chroniques sont³⁹ :

- la constipation notée dans 84% des cas dans certaines séries, selon les attitudes préventives associées à la prescription initiale de morphine. La constipation ne cède pas au cours du traitement. Il est indispensable de la prévenir systématiquement en associant 1 voire 2 laxatifs et des règles hygiéno-diététiques appropriées (activité physique si possible, apport liquidien suffisant, régime alimentaire équilibré).
- les nausées et les vomissements varient de 20 à 60% selon les séries et les doses employées. Ces effets secondaires sont présents en début de traitement et s'estompent généralement en 2 à 3 semaines.
- vertiges, somnolence, sécheresse cutanée, prurit sont des effets secondaires assez fréquents qui la plupart du temps régressent après quelques jours de traitement. Il faut néanmoins garder à l'esprit la persistance fréquente d'un ralentissement cognitif et la nécessité d'en prévenir les conducteurs de voiture ou d'engin.
- la rétention urinaire et la dysurie sont d'autant plus fréquentes que les sujets sont âgés voire porteurs d'un adénome prostatique.
- des effets psychodysléptiques peuvent survenir surtout chez les personnes âgées.
- la dépression respiratoire est exceptionnelle quand la posologie est ajustée à l'intensité de la douleur et que l'augmentation des doses est progressive. Elle ne semble observée qu'en cas de surdosage ou de toxicomanie associée

La tolérance (ou accoutumance) se définit comme la diminution d'un effet pharmacologique ou la nécessité d'augmenter les doses afin de maintenir cet effet³⁹. La tolérance aux opioïdes semble dépendre de la nature de la substance, de la voie d'administration et des horaires d'administration. La présence d'un stimulus nociceptif semble être le facteur essentiel chez l'animal pour prévenir le développement de la tolérance aux opioïdes. Chez l'homme cette tolérance aux opioïdes reste a priori très rare. Par contre, la plupart des effets secondaires induits par la morphine sont sujets à la tolérance, en dehors de la constipation.

La dépendance peut être physique ou psychique³⁹. La dépendance physique est un phénomène pharmacologique dont on prévient l'expression (syndrome de sevrage) en interdisant l'administration simultanée d'antagoniste et en réduisant progressivement les doses lorsqu'on décide de diminuer la posologie ou d'arrêter le traitement. La dépendance psychique ou addiction est liée à un comportement pathologique caractérisé par un désir irrépressible de consommer le produit et un désintérêt progressif pour les autres activités ou obligations au profit de cette consommation. La dépendance psychique aux opioïdes serait comprise entre 0 et 24 % selon les séries, mais sous réserve d'une sélection des patients et d'un suivi médical régulier il semble que la fréquence des cas d'abus ou de dépendance psychique n'excède pas 1% pour bon nombre d'auteurs. Il n'en demeure pas moins qu'aucun malade n'est à l'abri du risque d'addiction et qu'il faut en rechercher systématiquement les indices à chaque consultation : perte itérative d'ordonnance, quête du médicament auprès de multiples médecins, détérioration des liens sociaux ou familiaux, surconsommation d'alcool ou d'une substance illicite, augmentation rapide des posologies ou non-respect des doses prescrites, hostilité aux changements de traitement en dépit de l'existence d'effets indésirables pénibles....

³⁹ Bertin P, et al. Opioïdes forts et douleurs chroniques non cancéreuses rhumatologiques. Médecine. Janvier 2008.

07 AUTRES DONNEES

07.1 Données de prescription

Les données de prescriptions et d'utilisation issues du panel IMS en cumul mobile annuel Août 2013 figurent dans le tableau ci-dessous.

Spécialité	Nombre de prescriptions (000)	Durée moyenne de prescriptions (jours)	Motifs de prescriptions en rhumatologie (nombre de prescriptions (000))
SKENAN LP (microgranules à LP en gélule à 10, 30, 60, 100, 200 mg)	389	24,1	Lombalgie basse : 34 Lumbago avec sciatique : 27 Tassement vertébral : 14 Dorsalgie : 9 Arthrose : 8 Douleur articulaire : 4 Arthrite : 2 Polyarthrite : 2 Polyarthrite rhum. : 2 Polyarthrose : 2 Spondylarthrite inflam. : 2 Autre spondylarthrite et radiculalgie : 1 Gonarthrose : 1 Radiculopathie : 1 Spondylarthrite ankylosante : 1 Spondylarthrose : 1 Rhumatisme : 1
ACTISKENAN (Gélules à 5, 10, 20, 30 mg)	211	23,6	Lumbago avec sciatique : 17 Lombalgie basse : 11 Arthrose : 8 Dorsalgie : 5 Tassement vertébral : 5 Autre spondylarthrose : 3 Cervicalgie : 3 Spondylarthrite ankylosante : 3 Arthrite : 2 Spondylarthrite inflam. : 2 Polyarthrite rhumatoïde : 2 Autre arthrose : 1 Gonarthrose : 1 Radiculopathie : 1 Scoliose : 1
TEMGESIC 0,2 mg (comprimé sublingual)	21	24,6	Lésion nerf fémoral : 3 Autre douleur chronique : 1 Arthrose : 1
ORAMORPH (Solution buvable en récipient unidose à 10, 30, 100 mg/5 ml, solution buvable à 20 mg/ml)	18	25,6	Dorsalgie : 2
MOSCONTIN (comprimé enrobé à libération prolongée à 10, 30, 60, 100, 200 mg)	15	21,5	
SEVREDOL (comprimé pelliculé sécable à 10, 20 mg)	4	19,0	Spondylarthrite ankylosante : 1
MORPHINE Sans conservateur Lavoisier (Chlorhydrate) 10 mg/1ml, 20mg/1ml, 50 mg/5 ml, 100 mg/5ml, solution injectable MORPHINE (Sulfate) Lavoisier 1mg/1ml, 50 mg/1ml, solution injectable	3	17,6	

08 RESUME & DISCUSSION

Les données d'efficacité et de tolérance disponibles sur l'utilisation des opioïdes forts dans les douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques reposent principalement sur des revues de la littérature. Dans la plupart des cas, ces études incluent à la fois des opioïdes forts et des opioïdes faibles et ont été conduites sur des durées inférieures à 4 mois. Il n'a donc pas été identifié de données d'efficacité et de tolérance sur l'utilisation au long court (plus de 4 mois de traitement) des opioïdes forts dans les douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques de bonne qualité méthodologique.

Les informations disponibles ne permettent pas non plus d'apprécier le phénomène de dépendance et d'accoutumance.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'évaluation globale de la douleur ressentie est le pré-requis indispensable à sa prise en charge⁴⁰. L'intensité de la douleur est évaluée à l'aide d'une auto-évaluation sur une échelle validée (échelle visuelle analogique (EVA), échelle numérique ou échelle verbale simple). Sur l'EVA, la douleur est dite modérée lorsqu'elle est cotée supérieure à 4 et intense lorsqu'elle est cotée supérieure à 7. Il n'existe pas de lien direct entre la valeur obtenue sur une échelle et le type de traitement antalgique nécessaire. Les scores calculés à partir d'une de ces échelles ont un intérêt descriptif pour un individu donné et permettent un suivi de la douleur et de l'efficacité du traitement. D'autres échelles sont spécifiques d'une population particulière, par exemple l'échelle DOLOPLUS est adaptée aux personnes âgées ayant des troubles de la communication verbale.

Le choix du traitement antalgique est guidé par l'intensité de la douleur et son caractère aigu ou chronique.

Les outils de prise en charge de la douleur, médicamenteux ou non, sont nombreux.

Les traitements antalgiques peuvent être classés en 3 groupes⁴¹ :

- Les **antalgiques de palier I** ou antalgiques dits périphériques actuellement disponibles sont le paracétamol, l'acide acétylsalicylique et les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) tels que l'ibuprofène à dose antalgique. Ils sont habituellement indiqués dans le traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée.
- Les **antalgiques de palier II** sont indiqués dans le traitement symptomatique des douleurs d'intensité modérée à intense. Ils regroupent les opioïdes faibles commercialisés pour la grande majorité en association avec un antalgique périphérique, le plus souvent le paracétamol : codéine associée au paracétamol et/ou à l'acide acétylsalicylique, ou à l'ibuprofène, tramadol seul ou associé au paracétamol, poudre d'opium associée au paracétamol, et dihydrocodéine.
- Les **antalgiques de palier III** sont indiqués dans les douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible. Ils regroupent les opioïdes forts agonistes purs (morphine, péthidine, fentanyl, hydromorphone, oxycodone), agonistes partiels (buprénorphine) ou agonistes-antagonistes (nalbuphine).

Lors du choix d'un traitement antalgique, l'efficacité doit être considérée au regard des contre-indications, précautions d'emploi et éventuels effets indésirables.

Les opioïdes forts peuvent être utilisés :

- en traitement de courte durée dans la plupart des douleurs aiguës intenses (douleurs post-opératoires, de l'infarctus du myocarde, colique néphrétique, radiculalgie, exacerbations douloureuses aiguës au cours d'une pathologie chronique...) ;

⁴⁰ Afssaps. SFR. SFETD. Prise en charge des douleurs de l'adulte modérées à intenses. Mise au point. Actualisation Mai 2011.

- en traitement prolongé, dans les douleurs chroniques par excès de nociception rebelles aux antalgiques de niveau 1 et 2. Sont concernées les douleurs cancéreuses dès que l'intensité de la douleur l'exige et sans attendre la fin de vie ; certaines douleurs non cancéreuses rebelles à toutes les formes de traitements (douleurs neuropathiques,...).

La présente réévaluation porte sur les douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques, incluant notamment les douleurs rhumatologiques dans le contexte des lombalgies et de l'arthrose.

Dans les douleurs chroniques non cancéreuses :

Les douleurs chroniques non cancéreuses sont un syndrome complexe, multifactoriel, largement influencé par les facteurs psychologiques et socio-environnementaux. Leur prise en charge est multimodale, incluant le traitement de la pathologie causale, le traitement antalgique médicamenteux et non médicamenteux et la prise en charge psycho-socio-professionnelle³⁹.

En 2004, l'Afssaps⁴¹ précisait que « le rapport bénéfice/risque des opioïdes forts dans les douleurs chroniques non cancéreuses (DCNC) doit être évalué avec précision afin de ne pas utiliser un médicament qui pourrait soit être inefficace ou peu efficace, soit provoquer des effets indésirables délétères, voire entraîner le patient vers un état de dépendance physique et/ou psychique. ». « Il convient de s'assurer que la cause somatique est clairement identifiée, que la douleur est intense, non suffisamment calmée par les traitements étiologiques et que les antalgiques autres que les opioïdes forts sont inefficaces alors qu'ils ont été correctement prescrits et évalués. »

Le traitement opioïde doit être intégré dans une prise en charge globale, faisant appel à d'autres traitements médicamenteux et à des traitements non médicamenteux (psychothérapie, traitement physique et de réadaptation).

La prescription d'opioïdes forts dans les DCNC doit se faire dans le cadre d'un « Contrat d'objectifs et de moyens » : « Le traitement ne sera instauré qu'à la suite d'une information donnée par le médecin et acceptée par le patient concernant les objectifs thérapeutiques, les conditions et modalités de prescription, de suivi et d'arrêt éventuel du traitement. Cette démarche impose à chacun un code de conduite permettant une utilisation maîtrisée du médicament. »

Six points essentiels

1. la **prise en charge** des DCNC est **globale** : la plainte du patient doit être évaluée en tenant compte des facteurs somatiques, psychologiques et socio-professionnels ;
2. la stratégie d'utilisation des antalgiques par paliers préconisée par l'OMS pour le traitement des douleurs cancéreuses ne s'applique pas à tous les syndromes douloureux chroniques ;
3. le recours aux opioïdes forts dans les DCNC est un traitement de **deuxième intention** ;
4. certains syndromes douloureux chroniques sont peu sensibles aux opioïdes et constituent une non indication, notamment ceux dont le mécanisme physiopathologique n'est pas clairement établi ;
5. en cas de doute sur l'indication, il faut savoir solliciter un avis spécialisé auprès d'un praticien d'une structure de prise en charge de la douleur ;
6. les **risques liés à l'usage** des opioïdes forts doivent être pris en compte :
 - survenue d'effets indésirables : essentiellement, troubles digestifs (nausées, vomissements lors de l'instauration du traitement ; constipation avec nécessité fréquente d'avoir recours à un traitement laxatif pendant toute la durée du traitement), confusion, sédation, effets dysphoriques, altération du réflexe de toux, dépression respiratoire. Chez les sujets très âgés, il conviendra d'être particulièrement vigilant ;
 - possibilité d'induire une dépendance physique et/ou psychique ou un phénomène de tolérance ;
 - lors d'une utilisation au long cours : éventuelle survenue d'un dérèglement endocrinien, d'une altération des réponses immunitaires, peut-être d'altérations génétiques en rapport avec des propriétés génotoxiques potentielles.

⁴¹ AFSSAPS. Mise au point sur le bon usage des opioïdes forts dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses. 2004

L'Afssaps posait un principe de référence : « Au terme d'une **période test**, le rapport bénéfice/risque de l'utilisation d'un opioïde fort est considéré comme favorable si l'effet antalgique est jugé significatif par le patient et le médecin et les effets indésirables mineurs, en l'absence d'effets connexes (abus, dépendance). »

« Le choix de la **forme galénique** est déterminé par le rythme nycthéméral de la douleur, ses éventuels facteurs déclenchant, ou par l'existence d'accès douloureux intercurrents. Ainsi :

- une douleur quotidienne intense et permanente conduit à recommander une forme à libération prolongée (LP) ;
- des douleurs intenses mais intermittentes peuvent justifier le recours à une forme à libération immédiate (LI).

Dans le cadre de douleurs chroniques non cancéreuses, l'administration en ambulatoire par les voies parentérales est à proscrire sauf si le recours à la voie orale s'avère impossible. »

En 2008, l'utilisation, croissante, des opioïdes forts dans les douleurs chroniques non cancéreuses restait controversée du fait du peu d'études publiées confirmant leur efficacité, de leurs effets indésirables, de l'inquiétude concernant la tolérance et la dépendance⁴².

Dès 1999, les recommandations de Limoges⁴² avaient pour objectif de faire le point sur les données scientifiques disponibles et d'établir des recommandations pour l'utilisation de la morphine, seul opioïde à cette période ayant une indication compatible avec le traitement des douleurs rhumatologiques non cancéreuses. Il s'agissait d'un travail préliminaire **actualisé en 2010**⁴³. Dans ces dernières recommandations, les opioïdes forts, dont les auteurs signalent que la prescription dans les douleurs chroniques non cancéreuses est en augmentation, sont préconisés dans certaines conditions.

Les opioïdes forts ne peuvent pas être considérés comme un traitement de première ligne.

Il n'y a pas de donnée clinique suffisante pour recommander d'utiliser un opioïde fort plutôt qu'un autre. Néanmoins, la forme per os est privilégiée en première intention, ainsi que les formes à libération prolongée.

Selon les recommandations de Limoges, dans l'arthrose de hanche et de genou, les opioïdes forts peuvent être proposés après échec ou insuffisance d'action des traitements habituellement recommandés, ou lors d'une contre-indication à la chirurgie ou en attente de celle-ci. Il est préférable d'utiliser des opioïdes forts à libération prolongée permettant d'agir sur la douleur et à un moindre degré sur la fonction.

Les recommandations EULAR⁴⁴ (European League Against Rheumatism) de 2003 dans la gonarthrose et EULAR⁴⁵ de 2005 dans la coxarthrose mentionnent le recours aux opioïdes (sans préciser forts ou faibles) après échec du paracétamol et des AINS (inefficacité, intolérance) ou en cas de contre-indication.

L'OARSI⁴⁶ (Osteoarthritis Research Society International) de 2009 préconise le recours aux opioïdes forts dans les douleurs sévères dans des circonstances exceptionnelles. Les traitements non pharmacologiques doivent être poursuivis et la chirurgie doit être considérée.

⁴² Perrot S et al. Utilisation de la morphine dans les douleurs rhumatologiques non cancéreuses: les recommandations de Limoges. Rev Rhum 1999 ; 66 : 651-657.

⁴³ Vergne-Salle P et al. Les opioïdes forts dans les douleurs ostéo-articulaires non cancéreuses : revue de la littérature et recommandations pour la pratique clinique : « les recommandations de Limoges 2010 ». Douleurs Evaluation – Diagnostic – Traitement. 2012 ; 13: 259-275.

⁴⁴ Jordan KM, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2003;62:1145-55.

⁴⁵ Zhang W, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis. 2005;64:669-81.

⁴⁶ Henrotin Y, et al. French translation of the Osteoarthritis Research Society International (OARSI) recommendations for the management of knee and hip osteoarthritis. Revue du rhumatisme 2009;76 279-88.

Les recommandations de l'ACR⁴⁷ (American College of Rheumatology) de 2012 sont précises pour l'arthrose des mains : elles ne préconisent pas les opioïdes. Dans la gonarthrose et la coxarthrose, elles recommandent les opioïdes pour les patients symptomatiques sans réponse adéquate aux autres agents pharmacologiques et aux interventions non pharmacologiques et qui ne sont pas candidats à une chirurgie.

Selon les dernières recommandations de Limoges, dans la cervicalgie chronique, la prescription des opioïdes forts ne peut être envisagée que chez des patients sélectionnés : après échec des traitements conventionnels médicamenteux et non médicamenteux et dans le cas où les composantes psychologiques et/ou socioprofessionnelles ne sont pas prépondérantes.

Dans la polyarthrite rhumatoïde, les opioïdes forts peuvent être utilisés de façon prolongée ou en cures courtes en cas de douleurs résistantes aux autres traitements antalgiques, aux anti-inflammatoires, aux traitements de fond dont les biothérapies.

Dans les douleurs chroniques des fractures vertébrales ostéoporotiques, les opioïdes forts peuvent être proposés après l'échec ou l'insuffisance d'action des traitements habituellement recommandés dans cette pathologie, pour soulager les patients et restaurer une autonomie.

Dans la lombalgie chronique, les opioïdes forts ne peuvent être envisagés que chez des patients sélectionnés : après échec des traitements conventionnels médicamenteux et non médicamenteux, dans le cas où les composantes psychologiques et/ou socioprofessionnelles ne sont pas prépondérantes, avec un objectif fonctionnel, pour aider à la mise en place d'un programme réadaptatif, chez des patients réévalués très régulièrement.

Dans cette pathologie, **en décembre 2000**, les recommandations de l'**ANAES**⁴⁸ sur le diagnostic, la prise en charge et le suivi des malades atteints de lombalgies chroniques autorisaient le recours aux opioïdes de palier III dans la lombalgie chronique dans les conditions limitées suivantes : *« L'utilisation des antalgiques de niveau III (opioïdes forts) dans la lombalgie chronique peut être envisagée au cas par cas et en respectant les contre-indications (grade C). Ce type de traitement s'adresse aux patients pour lesquels les autres modalités thérapeutiques ont échoué, en particulier après échec des antalgiques de niveau I et II et élimination d'un contexte dépressif. Le suivi doit comporter une évaluation de la douleur, une recherche des effets indésirables. La durée du traitement doit être limitée, l'arrêt du traitement doit être progressif (accord professionnel). »*.

En Belgique, en 2006 dans ses recommandations sur la **lombalgie chronique**⁴⁹, le Centre fédéral d'expertise des soins de santé, sous tutelle du Ministre de la Santé publique et des Affaires sociales, chargé de réaliser des études éclairant la décision politique dans le domaine des soins de santé et de l'assurance maladie, avait précisé que les données d'efficacité des opioïdes dans la lombalgie chronique était de faible niveau de preuve (sur la base de l'étude Maier et al¹⁷) et leurs effets indésirables potentiels importants, incluant l'addiction.

En 2007, l'American College of Physicians (ACP) et l'American Pain Society ont émis des recommandations communes sur le diagnostic et la prise en charge des lombalgies⁵⁰. Pour la majorité des patients l'utilisation du paracétamol ou d'un AINS est recommandée en première intention, après l'évaluation par le clinicien du niveau de sévérité de la douleur du patient, de l'atteinte fonctionnelle et du profil de risque. Les opioïdes et le tramadol constituent une alternative pour les lombalgies aiguës ou chroniques sévères et pour lesquelles la douleur constitue un handicap non contrôlé par le paracétamol ou les AINS. Les bénéfices et risques

⁴⁷ American College of Rheumatology. Recommandations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. 2012.

⁴⁸ Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé, ANAES. Diagnostic, prise en charge et suivi des malades atteints de lombalgie chronique. décembre 2000.

⁴⁹ Centre fédéral d'expertise des soins de santé. Lombalgie chronique. KCE reports vol. 48B.2006.

⁵⁰ Chou R, et al. Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. Ann Intern Med 2007 2;147:478-91.

potentiels doivent être évalués avec attention par le médecin (notamment vis-à-vis des risques d'abus et de dépendance). En cas de chronicité des douleurs, les antidépresseurs tricycliques peuvent également être une alternative.

Au Royaume-Uni, en 2009, les recommandations du NICE⁵¹ autorisaient le recours aux opioïdes forts pour traiter à court terme les douleurs sévères ; le traitement peut être poursuivi après une réévaluation du rapport efficacité/effets indésirables par un spécialiste ; les antidépresseurs tricycliques sont considérés comme des alternatives.

Au Canada, les recommandations^{52,53}, en l'absence de données, ne préconisent pas l'utilisation des opioïdes forts tels que l'oxycodone ou la morphine dans la lombalgie ou la fibromyalgie.

✓ **Les recommandations européennes, américaines et canadiennes dans les douleurs chroniques non cancéreuses**

Des recommandations américaines de l'ASIPP (2012)⁸ concluent que la preuve de l'efficacité des opioïdes à long terme n'est pas concluante en raison de la durée relativement courte (3 mois) des études. Les recommandations établies par l'ASIPP reposent davantage sur les pratiques que sur des démonstrations de bonne qualité méthodologique.

Les recommandations de l'ASIPP (2012)⁸ et de l'American Pain Society (APS, 2009)⁵⁴ sur l'utilisation des opioïdes dans les douleurs chroniques non cancéreuses préconisent la réalisation d'un bilan complet du patient avant l'initiation d'un traitement chronique par opioïde fort, incluant un examen des antécédents et des paramètres cliniques ainsi que des tests appropriés notamment pour la détection d'une éventuelle toxicomanie, d'un mésusage ou d'une addiction. De même, le rapport bénéfice/risque doit être évalué avec précaution avant l'initiation, puis de façon régulière au cours du traitement. De façon globale, les opioïdes dans les douleurs non cancéreuses doivent être réservés à des patients sélectionnés pour lesquels un traitement chronique par opioïde fort peut être envisagé pour la prise en charge des douleurs modérées à sévères, ayant un impact négatif sur les capacités fonctionnelles ou la qualité de vie du patient, à condition que les bénéfices espérés surpassent les risques potentiels.

Les préconisations des recommandations canadiennes^{52,53} sont similaires. Les opioïdes doivent être réservés aux patients avec des douleurs somatiques ou neuropathiques définies n'ayant pas répondu aux traitements non opioïdes.

Au Royaume-Uni, the British Pain Society a diffusé des bonnes pratiques sur l'utilisation des opioïdes dans les douleurs chroniques⁵⁵. La société savante confirme le manque de données sur l'efficacité antalgique au long cours. Le soulagement complet de la douleur est rarement obtenu avec les opioïdes. Le but du traitement est de réduire les symptômes afin les capacités fonctionnelles. Avant la mise en place du traitement, il faut informer les patients sur les événements indésirables (80% des patients sous opioïdes présenteront au moins un événement indésirable). Les patients doivent être informés de la méconnaissance des effets à long terme sur les fonctions endocrine et immune.

⁵¹ National Institute for Health and Clinical Excellence. Low back pain; early management of persistent non-specific low back pain. Mai 2009.

⁵² Kahan M, et al. National Opioid Use Guideline Group. 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;57:1257-66, e407-18.

⁵³ Kahan M, et al. National Opioid Use Guideline Group. Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic noncancer pain: clinical summary for family physicians. Part 2: special populations. Can Fam Physician 2011;57:1269-76, e419-28.

⁵⁴ Chou R, et al. Clinical Guidelines for the Use of Chronic Opioid Therapy in Chronic Noncancer Pain. The Journal of Pain 2009;10: 113-130.

⁵⁵ The British Pain Society's. Opioids for persistent pain: good practice. January 2010.

En 2013, Freynhagen et différents auteurs allemands⁵⁶ font le constat de l'absence de données de méthodologie correcte étayant l'utilisation des opioïdes forts dans les douleurs non cancéreuses sur une durée supérieure à 6 semaines. Toutefois, les auteurs formulent des recommandations sur l'utilisation des opioïdes forts dans les douleurs non cancéreuses en terme de précautions à prendre avant la prescription, d'information du patient, de prise en charge des événements indésirables, de suivi du traitement.

En Suisse, en 2005, les recommandations pour l'usage des opioïdes lors de douleurs chroniques⁵⁷ tentent de fixer des règles facilitant la prescription d'opioïdes en donnant aux médecins les éléments pour une utilisation sûre de ces substances. Il est très important qu'un traitement par opioïdes s'inscrive dans un contexte de prise en charge thérapeutique globale. Cette publication formule des règles détaillées sur les conditions requises, le début, la durée, la prévention des risques d'un traitement chronique et comment arrêter un traitement par opioïdes. Elle insiste sur l'importance de maîtriser le profil de sécurité et le potentiel d'interaction avant d'envisager la prescription d'un opioïde.

En conclusion, au regard de ces différentes recommandations françaises et étrangères visant à encadrer l'utilisation des opioïdes forts dans les douleurs chroniques non cancéreuses, non neuropathiques, avec notamment :

- l'utilisation des opioïdes forts qui ne peut s'envisager qu'après échec des traitements conventionnels médicamenteux et non médicamenteux recommandés dans ces indications,
- les opioïdes forts dans les douleurs non cancéreuses doivent être réservés à des patients sélectionnés,
- un traitement chronique par opioïde fort peut être envisagé pour la prise en charge des douleurs ayant un impact négatif sur les capacités fonctionnelles ou la qualité de vie du patient, à condition que les bénéfices espérés surpassent les risques potentiels
- la réalisation d'un bilan complet du patient avant l'initiation d'un traitement chronique par opioïde fort, incluant un examen des antécédents et des paramètres cliniques ainsi que des tests appropriés notamment pour la détection d'une éventuelle toxicomanie, d'un mésusage ou d'une addiction,
- une évaluation précise du rapport bénéfice/risque avant l'initiation, puis régulièrement au cours du traitement.

la Commission estime que dans les douleurs rebelles chroniques des pathologies mécaniques représentées principalement par l'arthrose et la lombalgie chronique :

✓ **Dans l'arthrose des membres inférieurs**, pathologie pour laquelle il n'existe pas à ce jour de traitement de fond permettant de modifier son évolution, des approches pharmacologiques et non pharmacologiques doivent être mises en œuvre.

Les premières mesures à mettre en place sont d'ordre hygiéno-diététique (réduction d'un surpoids, activité physique régulière en dehors des poussées douloureuses ou congestives où la réduction de l'activité est nécessaire) et non pharmacologiques (kinésithérapie, port d'orthèses, cannes...).

Durant les phases symptomatiques, le traitement pharmacologique comprend en 1^{ère} intention le paracétamol. Lors des poussées aiguës, les AINS oraux en cures courtes à dose minimale efficace chez les patients qui ne répondent pas au paracétamol. Les AINS en topique peuvent être une alternative aux AINS oraux.

Des traitements locaux à visée antalgique notamment les AINS topiques, les injections intra-articulaires de corticoïdes, peuvent aussi être utilisés notamment pendant les phases congestives.

Les médicaments tels le sulfate de chondroïtine, les insaponifiables d'huile d'avocat et de soja, la diacerhéine et la glucosamine ont des effets minimes sur la douleur et sur l'incapacité

⁵⁶ Freynhagen R. et al. Opioids for chronic non-cancer pain. BMJ 2013 29;346.

⁵⁷ Aeschlimann A. et al. Recommandations pour l'usage des opioïdes lors de douleurs chroniques. 1re partie. Schweiz Med Forum 2005;5:1203–1209.

fonctionnelle. Ils n'ont pas démontré qu'ils permettaient de réduire la consommation d'AINS qui sont à l'origine d'effets indésirables très notables et souvent graves, en particulier chez les sujets âgés. Par conséquent, ils n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Les opioïdes faibles peuvent être utilisés quand les autres moyens thérapeutiques ont échoué

La chirurgie (arthroplastie, mise en place d'une prothèse) est réservée aux arthroses évoluées radiologiquement, douloureuses et incapacitantes, réfractaires aux mesures thérapeutiques habituelles.

Les opioïdes forts peuvent s'envisager comme traitement de dernier recours dans la gonarthrose ou la coxarthrose, en cas de douleur rebelle sévère, 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.

✓ En l'absence de données cliniques, les opioïdes forts n'ont pas de place dans la prise en charge thérapeutique de l'**arthrose digitale**.

✓ **Dans la lombalgie chronique**, des traitements pharmacologiques et non pharmacologiques sont à considérer en première intention avec des mesures physiques, basées notamment sur la kinésithérapie et des approches pharmacologiques : paracétamol en 1^{ère} intention, puis les AINS. Un opioïde faible peut également être envisagé en cas de douleur réfractaire.

Les opioïdes forts peuvent s'envisager comme traitement de dernier recours dans la lombalgie chronique, en cas de douleur rebelle sévère 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 rebelles sévères dans le contexte des pathologies 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 chroniques non cancéreuses et non neuropathiques, en particulier les rhumatismes inflammatoires chroniques, représentés principalement par la polyarthrite rhumatoïde et la spondyloarthrite. Une revue Cochrane⁵⁸ (Whittle SL et al, 2011) d'évaluation des opioïdes dans la douleur de la polyarthrite rhumatoïde a inclus 11 études dont une seule étude randomisée, croisée avec la morphine (Moran 1991) sur une durée ne dépassant pas 6 semaines. Dans cette étude, la moitié des patients a quitté l'étude pour inefficacité ou intolérance durant la phase sous morphine³³.

Les traitements symptomatiques de 1^{ère} ligne, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou les corticoïdes, sont efficaces pour améliorer les poussées inflammatoires de spondyloarthrite (AINS) ou de la polyarthrite rhumatoïde (corticoïdes). Les traitements de fond usuels et les biothérapies ont permis de transformer le pronostic de ces pathologies.

09.1 Population cible

Compte tenu de leur place dans la stratégie thérapeutique en tant que traitement de dernier recours dans les douleurs rebelles sévères de l'arthrose du genou ou de la hanche et dans la lombalgie chronique, après échec des autres mesures médicamenteuses et du traitement physique, une très faible proportion de patients atteints d'arthrose ou de lombalgie est éligible à un traitement par opioïdes forts.

⁵⁸ Whittle SL et al, Opioids therapy for treating rheumatoid arthritis pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 11, Art n°: CD003113.DOI:10.1002/14651858.CD003113.pub3.

Il n'a pas été identifié de données permettant d'estimer précisément la population atteinte d'arthrose ou de lombalgie éligible à un traitement par opioïdes forts.

010.1 Service Médical Rendu

► Les douleurs chroniques, définies par une durée de plus de 3 mois, non cancéreuses et non neuropathiques, sont essentiellement d'origine rhumatologique. Si elles se caractérisent en général par des douleurs modérées, elles peuvent parfois conduire à des douleurs sévères ayant un impact majeur sur la qualité de vie des patients, voir à un véritable handicap. Elles peuvent également avoir un impact psychologique, particulièrement lorsqu'elles sont intenses et/ou chroniques, provoquant une anxiété voire une dépression.

► Les spécialités à base d'opioïdes forts concernées par la présente réévaluation sont un traitement à visée symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est modeste.

► Les spécialités à base d'opioïdes forts concernées par la présente réévaluation peuvent s'envisager comme traitement de dernier recours dans la gonarthrose ou la coxarthrose, en cas de douleur rebelle sévère, 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 n'ont pas de place dans la prise en charge thérapeutique de l'arthrose digitale.

Les opioïdes forts peuvent s'envisager comme traitement de dernier recours dans la lombalgie chronique, en cas de douleur rebelle sévère 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 rebelles sévères dans le contexte des pathologies rhumatologiques mécaniques que sont l'arthrose du genou ou de la hanche et la lombalgie chronique et dans les conditions précisées ci-dessus, les spécialités à base d'opioïdes forts n'ont pas de place dans la stratégie de prise en charge des douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques, en particulier les rhumatismes inflammatoires chroniques, représentés principalement par la polyarthrite rhumatoïde et la spondyloarthrite.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités à base d'opioïdes forts concernées par la présente réévaluation est :

- **important** 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 spondyloarthrite.

Annexe 1 : stratégie de recherche documentaire par la HAS

Base de données bibliographiques Medline

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 ci-dessous présente la stratégie de recherche dans la base de données Medline. Dans ce tableau, des références doublons peuvent être présentes entre les différents thèmes et/ou types de d'études.

Termes utilisés	Période de recherche	Nombre de références
Opioides forts et douleurs chroniques – Recommandations, conférences de consensus	Oct 2003 – oct 2013	M : 22
Etape 1 <i>(Pain OR Back Pain OR Chronic Pain OR Joint Diseases/drug therapy)/de OR ((chronic AND pain) OR arthrosis OR arthritis)/ti</i>		
ET		
Etape 2 <i>(Buprenorphine OR Temgesic OR Nalbuphine OR Pethidine OR Meperidine OR Actiskenan OR Morphine OR Moscontin OR Skenan OR Sevredol OR oramorph)/ti,ab OR (Morphine OR Buprenorphine OR Nalbuphine OR Meperidine)/de</i>		
ET		
Etape 3 <i>(recommendation* OR guideline* OR statement* OR consensus OR position paper)/ti OR health planning guidelines/de OR (practice guideline OR guideline OR Consensus Development Conference OR Consensus Development Conference, NIH)/pt</i>		
Opioides forts et douleurs chroniques - Méta analyses, Revues de littérature	Oct 2003 – oct 2013	M : 51
Etape 1		
ET		
Etape 2		
ET		
Etape 4 <i>(metaanalys* OR meta-analys* OR meta analysis OR systematic review* OR systematic overview* OR systematic literature review* OR systematical review* OR systematical overview* OR systematic literature review* OR systematic literature search)/ti OR meta-analysis/pt OR cochrane database syst rev/so</i>		
Buprénorphine, pethidine, nalbuphine et douleurs chroniques - Essais contrôlés randomisés et non-randomisés	Oct 2003 – oct 2013	M : 81
Etape 1		
ET		
Etape 5		
ET		
Etape 6 <i>random*/ti,ab OR (random allocation OR double-blind method OR single-blind method OR cross-over studies)/de OR (randomized controlled trial OR Controlled Clinical Trial OR multicenter study)/pt</i>		
Morphine et douleurs chroniques - Essais contrôlés randomisés et non-randomisés	Oct 2008 – oct 2013	M : 122
Etape 1		
ET		
Etape 7		
ET		
Etape 6		

* : troncature ; de : descriptor ; ti : title ; ab : abstract ; pt : publication type ; so : journal title ; M : Medline