

Lignes directrices canadiennes relatives à l'utilisation des opioïdes pour le traitement de la douleur chronique non cancéreuse, édition 2017

Editeur principal

Jason Busse Associate Professor, Department of Anesthesia, Associate Professor, Department of Health Research Methods, Evidence and Impact McMaster University, HSC-2V9, 1280 Main St. West, Hamilton, Ontario, Canada, L8S 4K1 bussejw@mcmaster.ca



National pain center

Contact

Jason Busse
MDCL 2111, McMaster University, 1280 Main St W, Hamilton ON L8S 4L8
bussejw@mcmaster.ca
905-525-9140 x21731

Promoteurs / Financeurs

Les fonds nécessaires à ce guide de recommandations sont fournis par Santé Canada et une subvention des Instituts de recherche en santé du Canada.

Avertissement

Ces lignes directrices sont issues d'une étude réalisée à l'initiative de chercheurs, subventionnée grâce à des bourses des Instituts de recherche en santé du Canada et de Santé Canada. Les bailleurs de fonds n'ont joué aucun rôle dans la conception ou la réalisation de l'étude; la collecte, l'analyse et l'interprétation des données; ou la préparation, la révision ou l'approbation des lignes directrices. Le personnel de Santé Canada a émis des commentaires non contraignants au cours de l'étude. Les décisions finales concernant le protocole et les questions soulevées pendant le processus de mise au point des lignes directrices étaient du ressort du Comité directeur.

Table des matières

Resumé des recommandations.....	4
1 - À propos des lignes directrices	13
2 - Champ d'application et conseils d'utilisation des lignes directrices.....	14
3 - Contexte et méthode.....	16
4 - Amorce des opioïdes et posologie chez les patients atteints de douleur chronique non cancéreuse	23
5 - Rotation et réduction progressive des opioïdes pour les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse	73
6 - Énoncés des meilleures pratiques	82
7 - Conseils d'experts	83
7.1 - Réduction des risques.....	89
Référence	95

Resumé des recommandations

1 - À propos des lignes directrices

2 - Champ d'application et conseils d'utilisation des lignes directrices

3 - Contexte et méthode

4 - Amorce des opioïdes et posologie chez les patients atteints de douleur chronique non cancéreuse

Recommandation 1: Lorsqu'on envisage le traitement d'un patient atteint de douleur chronique non cancéreuse

Recommandation Forte

Nous recommandons l'optimisation de la pharmacothérapie non opioïde et du traitement non pharmacologique plutôt qu'un essai d'opioïdes

Recommandation 2: Pour les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse, sans troubles liés à l'utilisation de substances actuel ou passé et ne présentant pas d'autres troubles psychiatriques graves actuels, qui souffrent de douleur problématique et persistante malgré l'optimisation de leur traitement non opioïde

Recommandation Faible

Nous suggérons d'ajouter un essai d'opioïdes plutôt que de poursuivre le traitement sans opioïdes.

Par essai d'opioïdes, nous entendons l'amorce, le titrage et le monitoring de la réaction du patient, avec interruption du traitement opioïde si aucune amélioration importante du contrôle de la douleur ou de la capacité fonctionnelle n'est obtenue. Les études ayant identifié les troubles liés à l'utilisation de substances en tant que facteurs de risque d'effets indésirables ont caractérisé ces troubles comme étant un abus et une dépendance à l'alcool ou aux médicaments narcotiques, et y ont parfois fait référence en tant que diagnostics CIM-9. Les maladies mentales les plus fréquemment identifiées dans les études comme étant des facteurs de risque de pronostics indésirables étaient l'anxiété et la dépression, y compris les définitions de la CIM-9, ainsi que les « diagnostics psychiatriques », les « troubles de l'humeur », et l'état de stress post-traumatique.

Recommandation 3: Pour les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse et de troubles actifs liés à l'utilisation de substances

Recommandation Forte **CONTRE**

Nous recommandons de ne pas utiliser d'opioïdes.

Les cliniciens devraient participer au traitement des troubles sous-jacents liés à l'utilisation de substances, s'ils ne sont pas déjà pris en charge. Les études ayant identifié les troubles liés à l'utilisation de substances en tant que facteurs de risque d'effets indésirables ont caractérisé ces troubles comme étant un abus et une dépendance à l'alcool ou aux médicaments narcotiques, et y ont parfois fait référence en tant que diagnostics CIM-9.

Recommandation 4: Pour les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse et d'un trouble psychiatrique actif dont le traitement non opioïde a déjà été optimisé, et qui continuent de souffrir de douleur problématique persistante

Recommandation Faible

Nous suggérons de stabiliser le trouble psychiatrique avant d'envisager un essai d'opioïdes

Recommandation 5: Pour les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse et présentant des antécédents de troubles liés à l'utilisation de substances, dont le traitement non opioïde a été optimisé et qui souffrent de douleur problématique persistante

Recommandation Faible

Nous suggérons de poursuivre le traitement non opioïde plutôt que d'amorcer un essai d'opioïdes.

Les études ayant identifié des antécédents de troubles liés à l'utilisation de substances en tant que facteurs de risque de pronostics indésirables ont caractérisé ces troubles comme étant un abus et une dépendance à l'alcool ou aux médicaments narcotiques, et y ont parfois fait référence en tant que diagnostics CIM-9.

Recommandations 6 et 7: Pour les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse amorçant un traitement opioïde

Recommandation Forte

Recommandation 6: nous recommandons de restreindre la dose prescrite à moins de 90 mg d'équivalents morphine par jour plutôt que de ne pas fixer de limite supérieure ou d'établir un seuil posologique plus élevé.

Certains patients pourraient tirer des avantages importants de doses supérieures à 90 mg d'équivalents morphine. Ainsi, pour certains patients, il pourrait être utile de consulter un collègue pour obtenir un deuxième avis concernant l'augmentation de la dose quotidienne à plus de 90 mg d'équivalents morphine.

Recommandation Faible

Recommandation 7: Pour les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse amorçant un traitement opioïde, nous recommandons de restreindre la dose prescrite à moins de 50 mg d'équivalents morphine par jour.

La recommandation faible de restreindre la dose prescrite à moins de 50 mg d'équivalents morphine par jour tient compte du fait qu'il est probable que certains patients accepteraient les risques accrus associés à une dose supérieure à 50 mg contre la promesse potentielle d'un meilleur contrôle de la douleur.

5 - Rotation et réduction progressive des opioïdes pour les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse

Recommandation 8: Pour les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse et utilisant actuellement des opioïdes qui souffrent de douleur problématique persistante et/ou d'effets secondaires problématiques

Recommandation Faible

Nous suggérons de procéder à une rotation vers d'autres opioïdes plutôt que de poursuivre le traitement avec le même opioïde.

Chez ces patients, la rotation peut s'effectuer en parallèle avec, et comme méthode pour faciliter, la réduction de dose.

Recommandation 9: Pour les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse et utilisant actuellement 90 mg ou plus d'équivalents morphine d'opioïdes par jour

Recommandation Faible

Nous suggérons de réduire progressivement les opioïdes à la dose efficace la plus faible, diminuant potentiellement jusqu'à l'interruption de traitement, plutôt que de n'effectuer aucun changement au traitement opioïde.

Certains patients pourraient ressentir une augmentation significative de leur douleur ou une réduction de leur capacité fonctionnelle; ces effets peuvent persister plus d'un mois après une légère réduction de la dose; la réduction progressive peut être momentanément suspendue, voire potentiellement abandonnée, chez de tels patients.

Recommandation 10: Pour les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse utilisant des opioïdes et confrontés à d'importants défis en matière de réduction progressive

Recommandation Forte

Nous recommandons un programme multidisciplinaire formel.

Conscients du coût des programmes multidisciplinaires formels de réduction des opioïdes et de leurs disponibilités et capacités actuelles limitées, une alternative serait de mettre en œuvre une collaboration multidisciplinaire coordonnée incluant plusieurs professionnels de la santé vers lesquels les médecins pourraient se tourner selon leur disponibilité (notamment, sans s'y limiter : médecins de soins primaires, infirmiers, pharmaciens, physiothérapeutes, chiropraticiens, kinésiothérapeutes, ergothérapeutes, psychiatres et psychologues).

6 - Énoncés des meilleures pratiques

Consentement éclairé

Recommandation De Pratique Clinique

Il est essentiel d'obtenir le consentement éclairé du patient avant d'amorcer un traitement opioïde pour la douleur chronique non cancéreuse. Une discussion au sujet des bienfaits, effets indésirables et complications potentiels facilitera la prise de décision partagée quant à savoir s'il convient d'amorcer un traitement opioïde ou non.

Monitoring

Recommandation De Pratique Clinique

Les cliniciens doivent surveiller la réponse au traitement de leurs patients de douleur chronique non cancéreuse sous traitement opioïde et ajuster le traitement, le cas échéant.

Contre-indications

Recommandation De Pratique Clinique

Les cliniciens ayant des patients de douleur chronique non cancéreuse auxquels des opioïdes ont été prescrits doivent prendre en charge toute contre-indication potentielle et échanger toute information pertinente avec le médecin de famille (si ce n'est pas eux) et/ou le pharmacien du patient.

7 - Conseils d'experts

Énoncé d'orientation 1 : Restriction des quantités d'opioïdes prescrits

Note D'information

Les dangers que sont la surdose et le détournement de médicaments justifient de ne pas prescrire d'importantes doses d'opioïdes en une seule ordonnance. Les organismes de réglementation ont abordé cette question de différentes manières. L'Ordre des médecins et chirurgiens de l'Ontario déclare qu'il envisagera de mener une enquête sur tout médecin prescrivant 650 milligrammes de morphine par jour et l'équivalent de 20 000 milligrammes de morphine à un patient en une seule fois (<http://www.cpso.on.ca/Whatsnew/News-Releases/2016/Ensuring-Safe-Opioid-Prescribing>). Le Collège des médecins et chirurgiens de la Colombie-Britannique (*College of Physicians and Surgeons of British Columbia*) a déclaré que la prescription de médicaments opioïdes pour plus de deux mois en une seule ordonnance n'est pas appropriée (<https://www.cpsbc.ca/for-physicians/college-connector/2014-V02-02/06>). Toutefois, il n'a pas été démontré de façon empirique que l'une ou l'autre de ces approches réduisait les risques d'effets néfastes. Selon les experts, il est raisonnable de limiter la quantité d'opioïdes prescrits en une ordonnance; néanmoins, ils reconnaissent aussi que de telles politiques peuvent incommoder les patients voyageant durant des périodes prolongées. Il conviendrait alors de faire preuve de flexibilité dans de telles situations.

Énoncé d'orientation 2 : Opioïdes à libération immédiate vs contrôlée

Note D'information

Chez les patients souffrant de douleur continue, y compris au repos, les cliniciens peuvent prescrire des opioïdes à libération contrôlée, tant pour leur confort que pour la simplicité du traitement. En cas de douleur liée à l'activité, un traitement à libération modifiée pourrait ne pas être nécessaire et le traitement opioïde pourrait être amorcé avec une posologie à libération immédiate seulement.

Les avantages et l'innocuité des préparations à libération contrôlée ou modifiée par rapport aux préparations à libération immédiate ne sont pas clairement établis. Certains patients, lors de la modification de leur posologie d'une dose à libération immédiate à une dose comparable à libération modifiée, nécessitent des doses plus importantes pour obtenir un effet analgésique semblable. Le profil de libération de toutes les préparations à libération modifiée ou contrôlée n'est pas le même et pourrait varier d'un patient à un autre, même avec un médicament identique. Les personnes qui abusent des opioïdes ont tendance à préférer des préparations d'opioïdes à libération immédiate, indépendamment de leur voie d'administration.^[43]

Énoncé d'orientation 3 : Prescription concomitante avec les opioïdes

Note D'information

Les études disponibles démontrent des résultats contradictoires quant aux conséquences de l'utilisation concomitante d'opioïdes et d'agents sédatifs tels que les benzodiazépines. Notre revue systématique a identifié 5 études ayant examiné l'association entre les benzodiazépines et les événements indésirables; trois études ont observé une association significative à des effets néfastes,^{[157][134][113]} alors que les deux autres n'en ont pas observé.^{[14][77]} Les études pharmacologiques suggèrent que les sédatifs et les opioïdes exacerberaient l'effet dépresseur l'un de l'autre, faisant pencher la balance vers les effets néfastes plutôt que les bienfaits d'une prescription concomitante; en outre, cela augmenterait le risque d'effets cognitifs, de chutes, d'accidents de véhicules motorisés et de décès liés aux médicaments. Toutefois, les données probantes soutenant ces hypothèses ne sont pas disponibles. La perspective des experts est que les opioïdes et les benzodiazépines ne devraient que très rarement être prescrits de façon concomitante.

Énoncé d'orientation 4 : Apnée du sommeil

Note D'information

Les patients souffrant d'apnée du sommeil induite par les opioïdes devraient être avisés des risques associés pour la santé, et particulièrement des risques en cas de conduite d'un véhicule motorisé. Les cliniciens peuvent avoir une obligation légale de communiquer avec les autorités gouvernementales délivrant les permis.

Il existe trois approches thérapeutiques principales pour les cliniciens qui s'occupent de patients souffrant de respiration irrégulière pendant le sommeil induite par les opioïdes :

Option 1 : Réduire la dose d'opioïde sans traitement spécifique de l'apnée du sommeil.

Étant donné que les opiacés provoquent eux-mêmes une sédation et une somnolence diurne, et qu'il y a moins d'éveils pendant le sommeil chez les patients souffrant d'apnée du sommeil et sous traitement opioïde comparativement aux patients sans traitement opioïde, le bien-fondé d'un traitement spécifique de l'apnée du sommeil pour contrôler la somnolence diurne est souvent mis en doute. La réduction de la dose d'opiacés chez les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse constitue un traitement de première ligne raisonnable.[210] En ce qui a trait à l'apnée centrale du sommeil (ACS) induite par les opioïdes, la réduction de la dose d'opioïde pourrait améliorer l'apnée du sommeil. Les effets d'une réduction de la dose d'opioïdes sur l'apnée obstructive du sommeil (AOS) sont moins certains. Une étude répétée sur le sommeil pourrait être utile pour déterminer l'impact d'une réduction de la dose d'opioïde, particulièrement chez les patients souffrant d'AOS/ACS grave.

Option 2 : Offrir un traitement spécifique de l'apnée du sommeil sans réduire la dose d'opioïde.

Si une réduction de la dose d'opioïde n'est pas possible en raison d'une augmentation de la douleur ou d'une diminution de la capacité fonctionnelle, trois options thérapeutiques principales de ventilation en pression positive sont disponibles. La ventilation en pression positive continue (CPAP) est habituellement efficace pour le traitement de l'AOS non induite par les opioïdes et constitue le traitement de choix pour la plupart des patients présentant une AOS symptomatique. Le traitement en pression positive de première ligne en cas d'AOS ou d'ACS devrait être la CPAP. Si une ACS importante devait perdurer (telle que déterminée par une réaction symptomatique à la CPAP ainsi que par des indices de polysomnographie), la ventilation positive à deux niveaux de pression avec une fréquence de sécurité et une ventilation auto-asservie constituent des alternatives envisageables. Nous sommes conscients que les traitements de ventilation en pression positive semblent être moins bien tolérés par cette population que dans un contexte d'apnée du sommeil non induite par les opioïdes; les traitements de deuxième ligne de l'AOS tels que les dispositifs de repositionnement mandibulaire pourraient donc s'avérer nécessaires chez certains patients.

Option 3 : Réduire la dose d'opioïde et proposer un traitement spécifique de l'apnée.

Dans les cas où une réduction de la dose d'opioïde est possible mais qu'elle n'entraîne qu'une amélioration partielle de l'apnée du sommeil grave, il pourrait être nécessaire d'ajouter un traitement de ventilation en pression positive. Si l'apnée résiduelle n'est que légère à modérée, il est possible qu'aucune thérapie spécifique ne soit requise ou que des approches plus conservatrices telles que la perte de poids ou un dispositif de repositionnement mandibulaire s'avèrent suffisantes.

Énoncé d'orientation 5 : Hypogonadisme

Étant donné la prévalence élevée d'hypogonadisme secondaire dans cette population de patients, les cliniciens traitant des hommes sous traitement opioïde chronique devraient envisager de réaliser une évaluation de l'hypogonadisme.[195][117][93][81] Les cliniciens devraient avertir les patients ayant reçu un diagnostic d'hypogonadisme induit par les opioïdes des effets indésirables potentiels à court terme, lesquels comprennent une réduction de la fonction sexuelle, une aménorrhée, de la fatigue, des changements d'humeur et un risque d'ostéoporose à long terme. Il convient de proposer aux patients une réduction progressive des opioïdes en tant que stratégie initiale pour corriger l'hypogonadisme. En cas d'échec ou de refus de la réduction progressive des opioïdes, les cliniciens peuvent proposer une thérapie de supplémentation en testostérone (TST).

Notre revue systématique a identifié des données probantes de très faible qualité suggérant que la supplémentation en testostérone pourrait améliorer la douleur, le désir sexuel et la dépression chez les patients traités pour une douleur chronique non cancéreuse (Sommaire des résultats en tableau 11). Si les patients et leurs cliniciens décident d'amorcer un essai de TST, ce traitement devrait être administré et la réponse surveillée en respectant les lignes directrices canadiennes et américaines actuelles.[146][21] Tous les patients pour lesquels une TST est envisagée devraient subir des tests pour écarter toute contre-indication au traitement telle que décrite dans les lignes directrices et participer à une discussion des bienfaits et effets néfastes potentiels du traitement. En outre, ils devraient être surveillés selon les recommandations émises dans les lignes directrices mentionnées ci-dessus. Si aucune réponse importante au traitement n'est observée, la TST devrait être interrompue.

7.1 - Réduction des risques

Énoncé d'orientation 6 : Dépistage de drogues dans l'urine

Note D'information

Un dépistage de drogues dans l'urine réalisé avant toute amorce de traitement pourrait être utile chez les patients recevant actuellement un essai d'opioïdes ou pour lesquels un tel traitement est envisagé. Les cliniciens peuvent répéter les tests d'urine sur une base annuelle ou plus fréquemment si le patient court un risque élevé ou en présence de tout comportement aberrant lié au médicament. Environ 30 % des tests de dépistage de drogues dans l'urine généreront des résultats aberrants, principalement en raison de la non-détection de l'opioïde prescrit et du tétrahydrocannabinol.[207] Toutefois, l'étude formelle des tests de dépistage de drogues dans l'urine avec pour objectif la réduction des risques n'a été réalisée que dans un seul résumé d'une importante étude de cohorte rétrospective, laquelle observé aucune différence dans les taux de surdose d'opioïde, que les patients aient passé ou non un test de dépistage de drogues dans l'urine avant le traitement.

Lors de la commande d'un test de dépistage de drogues dans l'urine, les cliniciens devraient demander aux patients de déclarer tout médicament ou drogue pris récemment, et être informé des ressources locales disponibles pour les aider à évaluer les résultats faux positifs et faux négatifs potentiels. Diverses trousse de détection par immuno-essai possèdent différentes caractéristiques de réponse, et il pourrait être nécessaire de confirmer ces résultats à l'aide d'autres tests (chromatographie gazeuse/spectrométrie de masse par exemple). Les analyses de biologie délocalisées ou sur les lieux, bien que moins précises que les analyses de laboratoire retardées, pourraient être préférables. En effet, il est alors possible de discuter des résultats avec le patient et de prendre une décision immédiate quant à l'innocuité d'une prescription d'opioïdes.

Énoncé d'orientation 7 : Contrats de traitement

Note D'information

Les avantages des contrats de traitement sont limités en raison de données probantes de faible qualité comportant des effets équivoques sur l'abus d'opioïdes. Un contrat de traitement écrit pourrait toutefois être utile pour structurer un processus de consentement éclairé concernant l'utilisation d'opioïdes, clarifier les attentes tant du patient que du médecin, et clarifier la nature d'un essai d'opioïdes en incluant des critères d'évaluation, des objectifs et des stratégies en cas d'échec de l'essai.

Énoncé d'orientation 8 : Préparations d'opioïdes à emballage inviolable (tamper resistant)

Note D'information

Lorsqu'elles sont disponibles et abordables, les préparations à emballage inviolable peuvent être utilisées pour réduire les risques d'altération du mode d'administration prévu (par ex. d'une administration orale à une administration nasale ou une injection intraveineuse). Ces préparations ne réduisent pas le mode le plus fréquent d'abus (par ingestion orale), mais elles sont moins aimées des personnes abusant des opioïdes indépendamment de leur voie d'administration.^[43]

Les payeurs de services de santé ne remboursent pas tous les préparations à emballage inviolable et, dans certains cas, l'abus de telles préparations pourrait causer des effets néfastes particuliers (par ex. une lésion valvulaire cardiaque provoquée par des particules lors de l'injection). Les préparations à emballage inviolable sont souvent plus coûteuses et les données probantes concernant leur impact sur l'abus global d'opioïdes, alors que certains médicaments sont distribués en préparations à emballage inviolable et d'autres non, ne sont pas concluantes.^[132]

Énoncé d'orientation 9 : Programme d'échange de timbres de fentanyl

Note D'information

Lors de la prescription de fentanyl ou d'autres médicaments administrés sous forme de timbre transdermique, il est conseillé de demander aux patients de retourner les timbres utilisés à la pharmacie lorsqu'ils se présentent pour obtenir un renouvellement d'ordonnance.

En Ontario, cette mesure est requise par la loi. Il s'agit d'une stratégie très peu perturbatrice qui peut servir à réduire le détournement potentiel des timbres en retirant les timbres usés de la circulation. En outre, cette mesure pourrait également permettre d'identifier les problèmes d'abus de médicaments. Le processus consistant à demander au patient de retourner ses timbres et à lui expliquer pourquoi attire son attention sur les risques des timbres usés s'ils se retrouvent à la portée de jeunes enfants. Cela peut aussi ouvrir une discussion sur le rangement sécuritaire des médicaments en général.

Énoncé d'orientation 10 : Naloxone

Note D'information

Les cliniciens pourraient prescrire de la naloxone aux patients recevant des opioïdes pour le traitement de la douleur chronique et identifiés comme courant un risque en raison du dosage élevé, de leurs antécédents médicaux ou de leurs comorbidités. Toutefois, les données probantes disponibles sont de très faible qualité et n'appuient aucunement l'hypothèse qu'une prescription concomitante de naloxone et d'opioïdes aux patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse réduise la surdose fatale, la mortalité toutes causes confondues, ou les hospitalisations liées aux opioïdes. La prescription de naloxone peut être envisagée lors de la rotation d'opioïdes, étant donné que les patients pourraient éprouver des difficultés à comprendre le concept de différentes puissances et prendre une dose plus élevée que la dose prescrite.

Il existe des données probantes appuyant la prescription de naloxone aux patients dépendants aux opioïdes ou aux personnes en faisant un usage récréatif, particulièrement aux personnes utilisant des médicaments intraveineux, afin que la famille ou des amis administrent cet agent en cas de surdose en attendant l'arrivée des services d'urgence. De nombreux patients courant un risque de surdose d'opioïdes acceptent d'être formés à utiliser la naloxone en cas d'urgence. En outre, ces programmes sont bien accueillis par le personnel, les clients et les agences locales.^[133]

Il est possible que la prescription de naloxone soulignera le potentiel d'événements indésirables graves tels que la surdose et le décès pour les patients et leurs familles, ce qui suscitera alors une vigilance accrue et une réflexion critique sur les bienfaits du traitement.

1 - À propos des lignes directrices

Membres du panel d'élaboration des lignes directrices

Jason W. Busse (président), Université McMaster, Canada
Gordon H. Guyatt, Université McMaster, Canada
Alonso Carrasco, Université McMaster, Canada
Elie Akl, Université américaine de Beyrouth, Liban
Thomas Agoritsas, Hôpitaux universitaires de Genève, Suisse
Bruno da Costa, Université internationale de Floride, États-Unis
Per Olav Vandvik, Innlandet Hospital Trust - Division Gjøvik, Norvège
Peter Tugwell, Université d'Ottawa, Canada
Sol Stern, pratique privée, Canada
Lynn Cooper, Coalition canadienne contre la douleur, Canada
Chris Cull, *Inspire by Example*, Canada
Gus Grant, *College of Physicians and Surgeons of Nova Scotia*, Canada
Alfonso Iorio, Université McMaster, Canada
Navindra Persaud, Université de Toronto, Canada
Joseph Frank, VA Eastern Colorado Health Care System, États-Unis

Comité directeur : Gordon H. Guyatt (président), Norm Buckley, Jason W. Busse, David Juurlink

Comité d'experts cliniciens : Norm Buckley, Donna Buna, Gary Franklin, Chris Giorshev, Jeff Harris, Lydia Hatcher, Kurt Hegmann, Roman Jovey, David Juurlink, Priya Manjoo, Pat Morley-Forster, Dwight Moulin, Mark Sullivan

Comité consultatif de patients :* Bart Bennett, Lynn Cooper, Chris Cull, Ada Giudice-Tompson, Deborah Ironbow, Pamela Jessen, Mechelle Kane, Andrew Koster, Sue Mace, Tracy L. Mercer, Kyle Neilsen, Ian Tregunna, Jen Watson

* Trois membres n'ont pas donné leur consentement écrit à la publication de leur nom

Équipe de synthèse des données probantes : Samantha Craigie, Jason W. Busse, Li Wang, Rachel Couban, Vahid Ashoorion, Mahmood AmniLari, Yaping Chang, Kayli Culig, Kyle De Oliveira, Anna Goshua, Justin Ho, Patrick Jiho Hong, Alka Kaushal, Regina Li, Veena Manja, Curtis May, Yasir Rehman, John Riva, Stephanie Ross, Nicole Vogel, Raad Yameen, Yuqing Zhang

Comité de révision externe : Paul Glasziou (président), Pablo Alonso Coello, Miranda Langendam

Remerciements : Les auteurs tiennent à remercier Arnav Agarwal, Fazila Aloweni, Justin Bhullar, Linn Brandt, Paul Bruno, Jasmine Chahal, Iván D. Flórez, Farid Foroutan, Andrea Furlan, Mehdi Ghasemi, Daniel Gottlieb, Robert Hauptman, Alan Kaplan, Luciane Lopes, Lyubov Lytvyn, Doug McEvoy, Isabel Ng, Marie Nikkanen, Sureka Pavalagantharajah, Loren Regier, Behnam Sadeghirad, et Naomi Scott pour leurs contributions à cette publication.

Traduction française: Jennifer Stroude, Montréal

Avertissement

Ces lignes directrices sont issues d'une étude réalisée à l'initiative de chercheurs, subventionnée grâce à des bourses des Instituts de recherche en santé du Canada et de Santé Canada. Les bailleurs de fonds n'ont joué aucun rôle dans la conception ou la réalisation de l'étude; la collecte, l'analyse et l'interprétation des données; ou la préparation, la révision ou l'approbation des lignes directrices. Le personnel de Santé Canada a émis des commentaires non contraignants au cours de l'étude. Les décisions finales concernant le protocole et les questions soulevées pendant le processus de mise au point des lignes directrices étaient du ressort du Comité directeur.

2 - Champ d'application et conseils d'utilisation des lignes directrices

Champ d'application des lignes directrices

Thèmes abordés par ces lignes directrices

L'objectif de ces lignes directrices de pratique clinique est d'aider le clinicien quant à l'utilisation d'opioïdes pour prendre en charge la douleur chronique non cancéreuse chez l'adulte (18 ans ou plus). Aux fins de ces lignes directrices, la douleur chronique non cancéreuse englobera toute condition douloureuse qui persiste pour ≥ 3 mois et n'est pas associée à un diagnostic de cancer.

Ces lignes directrices s'adressent aux personnes qui prescrivent des opioïdes pour la prise en charge de la douleur chronique non cancéreuse ou qui élaborent des politiques à ce sujet, y compris mais sans s'y limiter :

- Les médecins de première ligne
- Les spécialistes qui prennent en charge des patients atteints de douleur chronique non cancéreuse
- Les infirmiers / infirmières praticien(ne)s
- Les organismes de réglementation et autres décideurs

Le public secondaire de ces lignes directrices comprend :

- Les patients vivant avec une douleur chronique non cancéreuse
- Les pharmaciens
- Les autres professionnels de la santé qui traitent des patients atteints de douleur chronique non cancéreuse

Thèmes non abordés par ces lignes directrices

Ces lignes directrices ne traitent pas de l'utilisation des opioïdes pour la prise en charge des conditions suivantes :

- Douleurs liées à un cancer
- Dépendance aux opioïdes ou trouble lié à l'utilisation d'opioïdes
- Douleur aiguë ou sous-aiguë (douleur d'une durée inférieure à 3 mois)
- Douleur ou souffrance liée aux soins de fin de vie

Financement

Comment utiliser et comprendre ces lignes directrices

Ces lignes directrices s'adressent aux personnes prescrivant des opioïdes et à leurs patients. Elles constituent une base sur laquelle s'appuyer pour la prise de décision concernant l'utilisation d'opioïdes pour la prise en charge de la douleur chronique non cancéreuse. Nous avisons les personnes prescrivant des opioïdes, les patients et les autres parties intéressées, en particulier les organismes de réglementation et les cours de justice, de ne pas considérer ces lignes directrices comme des règles absolues. Aucune ligne directrice ne peut tenir compte des caractéristiques uniques à chaque patient et à ses circonstances cliniques, et ces lignes directrices ne remplacent aucunement le jugement clinique.

Les énoncés portant sur des remarques de qualification, des valeurs et des préférences font partie intégrante des recommandations. Leur objectif est de faciliter une interprétation précise de ces lignes directrices. *Ces dernières ne devraient jamais être omises lors de la citation ou de la traduction des recommandations décrites dans ces lignes directrices.*

Comment comprendre la force des recommandations

Les recommandations émises ici sont, conformément aux normes pour des lignes directrices fiables et au système GRADE, catégorisées en tant que **recommandations fortes ou faibles**.³⁷⁻³⁹

Les recommandations fortes indiquent que tous les patients ou presque tous les patients pleinement informés choisiraient les mesures recommandées, et indiquent aux cliniciens que la recommandation est adaptée à *tous ou presque tous les individus*. Les recommandations fortes peuvent être retenues comme critères de qualité des soins ou comme indicateurs de performance.

Les recommandations faibles indiquent que la majorité des patients informés choisiraient les mesures suggérées, mais qu'une minorité non négligeable ne le ferait pas. En cas de recommandation faible, les cliniciens doivent être conscients que d'autres choix seront plus adaptés pour certains patients; par conséquent, il leur incombe d'aider leurs patients à parvenir à une décision qui tienne compte de leurs valeurs et de leurs préférences. *Les recommandations faibles ne devraient pas être utilisées comme base de Normes de pratique* (sauf pour préconiser une prise de décision commune).

Les lignes directrices contiennent également des énoncés des meilleures pratiques et des recommandations d'experts cliniciens, qui sont

distinctes des recommandations respectant formellement le système GRADE. Les énoncés de bonne pratique représentent des pratiques fondées sur le bon sens, s'appuient sur des données probantes indirectes et sont associés à un important bienfait net. Les conseils d'experts cliniciens sont des recommandations qui touchent à des domaines pour lesquels il n'y a pas de données probantes publiées ou que les données probantes sont insuffisantes pour justifier une recommandation formelle; ces conseils n'ont ni la force des recommandations appuyées par le système GRADE, ni celle des énoncés de bonne pratique.

3 - Contexte et méthode

Contexte

La douleur chronique non cancéreuse comporte toute condition douloureuse qui persiste pour une durée de trois mois ou plus et n'est pas associée à une tumeur maligne. Selon sept sondages nationaux réalisés entre 1994 et 2008, 15-19 % des adultes canadiens souffrent de douleur chronique non cancéreuse.[178] La prévalence de la douleur chronique non cancéreuse augmente avec l'âge et est significativement plus élevée chez les femmes et les personnes moins éduquées.[170][178] Bien que la douleur chronique non cancéreuse soit définie comme une douleur persistant pendant plus de trois mois, dans la plupart des cas, la douleur dure beaucoup plus longtemps. Par exemple, Schopflocher *et coll.* ont observé que jusqu'à 54 % des Canadiens et Canadiennes faisant état de douleur chronique non cancéreuse souffraient de douleur depuis plus de 10 ans, alors que près de 25 % souffrait depuis plus de 20 ans.[188]

La douleur chronique non cancéreuse interfère avec les activités de la vie quotidienne et a un impact négatif considérable sur la qualité de vie et les capacités fonctionnelles.[103][145][218][48][196] L'invalidité secondaire à la douleur chronique non cancéreuse est associée à une perte de travail significative et une efficacité réduite au travail.[25][209][189][175] En raison de la productivité perdue et de l'augmentation des coûts de soins de santé, la douleur chronique non cancéreuse est associée à d'importants coûts.[105] En Ontario, le coût marginal annuel pour la prise en charge de la douleur chronique s'élève à 1742 \$ par personne.[98] Au Canada, on estime que le coût total associé à la prise en charge de la douleur chronique non cancéreuse, y compris les dépenses directes et indirectes, atteint 43 milliards \$ par année.[138][9] La douleur chronique non causée par un cancer constitue la cause première de consommation de ressources en soins de santé et d'invalidité parmi les adultes en âge de travailler.[137]

La prescription d'opioïdes pour la douleur chronique non cancéreuse a augmenté chez les cliniciens, particulièrement en Amérique du Nord. La délivrance d'opioïdes de prescription est en augmentation constante au Canada depuis l'an 2000, passant de 10 209 doses journalières définies par million de personnes par jour de 2001 à 2003 à 30 540 doses de 2012 à 2014.[106][107] La prescription d'opioïdes à forte dose (définie en tant qu'une dose quotidienne supérieure à 200 mg en équivalents morphine) a également augmenté, passant de 781 unités par 1000 personnes en 2006 à 961 par 1000 personnes en 2011.[76] Le Canada occupe le deuxième rang mondial en ce qui touche au taux de prescription d'opioïdes lorsqu'on tient compte des doses journalières définies, et la première place si l'on considère les équivalents morphine administrés. [77] [International Narcotics Control Board (INCB) : Narcotic drugs: estimated world requirements for 2016. United Nations Publication Sales No. T.16.XI.2 2016;]

Selon certains chercheurs, ces tendances sont apparues sans qu'il n'y ait de changement significatif de la prévalence sous-jacente de douleur chronique non cancéreuse dans la population ni de nouvelles données probantes appuyant l'efficacité d'un traitement opioïde à long terme.[198] Ces augmentations peuvent s'expliquer en partie par la commercialisation vigoureuse des opioïdes et les efforts visant à encourager les cliniciens à devenir plus proactifs dans l'identification et le traitement de la douleur chronique.[155][38][112][211]

La prescription d'opioïdes pour la douleur chronique non cancéreuse est très variable d'un médecin canadien à un autre. Une étude s'intéressant aux habitudes de prescription en Ontario en 2006 a observé que les médecins de famille du quintile le plus élevé ($n = 1978$) affichaient un taux moyen de prescription d'opioïdes de 931,5 par 1000 patients éligibles pendant l'année qu'a duré l'étude, soit un taux 55 fois plus élevé que les médecins du quintile le plus bas ($n = 1977$), dont le taux de prescription d'opioïdes atteignait en moyenne 16,7 par 1000 patients éligibles.[51]

L'utilisation d'opioïdes pour le traitement de la douleur chronique non cancéreuse s'accompagne de risques considérables. En Ontario, les admissions annuelles aux programmes de traitement financés par le public en raison de problèmes liés aux opioïdes ont doublé entre 2004 et 2013, passant de 8799 à 18 232.[148][61] Le nombre de décès annuels liés aux opioïdes en Ontario (à l'exclusion des décès dus à l'héroïne) a également augmenté, passant de 127 décès en 1991 à 540 en 2010, et il continue d'augmenter.[52][76][223] Globalement, un patient sur 550 chez qui un traitement opioïde a été amorcé en Ontario est décédé de causes liées aux opioïdes environ 2,6 ans après sa première prescription d'opioïdes; la proportion atteint même 1 patient sur 32 parmi ceux recevant une dose de 200 mg d'équivalent morphine (DEM) par jour ou plus.[113]

Les médecins canadiens et les organismes de réglementation médicaux sont conscients du besoin croissant de lignes directrices concernant la prescription d'opioïdes pour la prise en charge de la douleur chronique non cancéreuse. À la fin de 2007, sous l'égide de la Fédération des ordres des médecins du Canada (FMRAC), les organismes de réglementation médicaux provinciaux et territoriaux ont formé le Groupe national de travail sur l'utilisation des opioïdes (*National Opioid Use Guideline Group* (NOUGG)) afin de chapeauter la mise au point de lignes directrices de pratique clinique : les *Lignes directrices canadiennes pour l'utilisation sécuritaire et efficace des opioïdes pour le traitement de la douleur chronique non cancéreuse*.

En 2010, le Groupe national de travail sur l'utilisation des opioïdes a émis des recommandations concernant l'utilisation sécuritaire et efficace des opioïdes.[150] Les critiques ont toutefois noté que bon nombre des recommandations n'étaient pas suffisamment spécifiques. En outre, la plupart des recommandations appuyaient la prescription d'opioïdes, alors qu'il n'y avait que très peu de recommandations concernant les situations dans lesquelles il valait mieux éviter la prescription de ces agents. Une analyse chronologique interventionnelle réalisée en Ontario, au Canada, entre 2003 et 2014, a observé des réductions modérées dans la prescription d'opioïdes parmi les bénéficiaires des Programmes publics des médicaments de l'Ontario; toutefois, aucun changement n'a été observé dans les taux de surdose liée aux opioïdes, et la prescription d'opioïdes à forte dose et les visites hospitalières liées aux opioïdes ont continué d'augmenter.[57]

En 2014, le gouvernement fédéral canadien a élargi la cible de sa Stratégie nationale antidrogue, qui auparavant ne visait que les drogues illicites, pour inclure des mesures ciblant le problème de l'abus de médicaments de prescription. Santé Canada a par la suite financé des chercheurs du Centre national de recherche sur la douleur Michael G. DeGroot de l'Université McMaster afin qu'ils mettent à jour et révisent les lignes directrices canadiennes de 2010 concernant la prescription d'opioïdes aux patients atteints de douleur chronique non cancéreuse. L'équipe de projet pour les lignes directrices de 2017 était composée de chercheurs possédant une expertise en matière de douleur chronique non cancéreuse, d'opioïdes, de comptes rendus méthodiques et de mise au point de lignes directrices. Ces chercheurs ont

consulté patients, spécialistes de la douleur et organismes de réglementation afin de créer des lignes directrices fondées sur des données probantes qui éclaireraient la prise de décision partout au Canada. La mise à jour de ces Lignes directrices incorpore toutes les nouvelles données probantes publiées subséquemment à la recherche de littérature réalisée lors de l'élaboration des Lignes directrices de 2010. Cette version des Lignes directrices tient compte et applique les normes pour des lignes directrices fiables. [127] Si elles sont respectées, ces Lignes directrices promouvoir la prescription d'opioïdes fondée sur des données probantes pour la prise en charge de la douleur chronique non cancéreuse.

Méthodologie

Nous avons respecté les normes pour des lignes directrices fiables lors de la préparation de ces lignes directrices. [127] En outre, nous avons intégré des approches innovantes en ce qui touchait aux normes clés telles que la participation des patients, la composition du panel et la gestion des conflits d'intérêt. Nous avons réalisé des revues systématiques et appliqué le système GRADE afin de respecter les normes d'évaluation des données probantes et de mise au point de recommandations. [84][90]

Composition du panel et gestion des conflits d'intérêt

Le processus de mise au point des lignes directrices a mis à contribution les groupes suivants :

1. Un Comité directeur de quatre membres en charge de la planification, de la supervision et des décisions stratégiques.
2. Un Panel d'élaboration des lignes directrices de 15 membres comptant 13 cliniciens, la plupart possédant une formation approfondie en méthodologie, dont une personne chargée de la réglementation médicale, et deux représentants des patients. Le panel a activement contribué à la mise au point et à la présentation des recommandations, a voté sur toutes les recommandations, et est responsable en dernier ressort des recommandations et de leur présentation.
3. Un Comité d'experts cliniciens multidisciplinaire comptant 13 membres et bénéficiant d'une expertise dans la prise en charge de la douleur chronique et la prescription d'opioïdes a joué un rôle consultatif auprès du Panel.
4. Un Comité consultatif de patients composé de 16 membres a joué un rôle consultatif auprès du Panel.

Gestion des conflits d'intérêt

Notre équipe d'élaboration des lignes directrices a mis l'emphase sur la gestion des conflits d'intérêt tant intellectuels que financiers lors de la mise au point de nos lignes directrices de pratique clinique. Notre objectif était de garantir que les recommandations de nos lignes directrices ne soient assujetties que de façon minime aux influences d'intérêts financiers ou intellectuels. Pour cette raison, nous avons décidé d'ajouter un panel votant de personnes n'ayant aucun conflit d'intérêt financier ou intellectuel déclaré.

Afin de s'assurer de disposer de l'expertise nécessaire à la prise en charge de la douleur chronique et à l'utilisation d'opioïdes pour la mise au point de nos lignes directrices, nous avons sollicité l'aide de 13 cliniciens pour constituer un Comité d'experts cliniciens. Ces personnes n'étaient pas des membres votants du panel et n'étaient pas présentes lors de l'élaboration des recommandations. Le comité était composé d'experts ayant des opinions diverses sur le rôle des opioïdes pour la prise en charge de la douleur chronique : certains cliniciens estimaient que les opioïdes jouent un rôle important, et d'autres voyaient cette pratique d'un œil extrêmement sceptique. Ce comité a guidé la sélection des sujets de recommandation des lignes directrices, offert des conseils concernant la pratique clinique dans les domaines où les données probantes faisaient défaut ou étaient limitées, et passé en revue les lignes directrices finales.

Tous les membres du Panel d'élaboration des lignes directrices et du Comité d'experts cliniciens ont rempli des formulaires de déclaration des conflits d'intérêts au début du processus d'élaboration des lignes directrices. Le Comité directeur a passé en revue ces formulaires. Il a été demandé aux membres votants du panel de remplir le formulaire une deuxième fois en janvier 2017, soit immédiatement avant la rédaction des recommandations finales (ces formulaires sont disponibles sur le site Internet du Centre national de recherche sur la douleur, en anglais, au : <http://nationalpaincentre.mcmaster.ca/>).

Participation des patients

Afin de maximiser la participation des patients dans l'élaboration de ces lignes directrices, outre la présence de deux représentants des patients dans notre Panel d'élaboration des lignes directrices, nous avons mis sur pied un Comité consultatif de patients composé de 16 patients souffrant de douleur chronique.

Nous avons recruté des patients identifiés par nos experts cliniciens et avons également communiqué avec des associations de douleur chronique au Canada, en faisant la promotion de ce groupe consultatif à leurs membres. Nous avons sélectionné des patients provenant de diverses régions du Canada tout en recherchant des opinions variées concernant l'utilisation d'opioïdes pour la prise en charge de la douleur chronique. Étant donné que certains éléments des lignes directrices aborderaient la décision d'amorcer ou non un traitement à base d'opioïdes, l'utilisation passée ou actuelle d'opioïdes pour le traitement de douleur chronique n'était pas un critère d'inclusion au Comité consultatif de patients; toutefois, 15 des 16 membres avaient déjà utilisé ou utilisaient alors des opioïdes. Nous avons également inclus une personne ayant déjà souffert de dépendance psychologique aux opioïdes, et une autre dont un membre de la famille avait succombé aux suites d'une surdose fatale d'opioïdes de prescription afin de s'assurer que ces points de vue seraient représentés.

Le Comité consultatif de patients a formulé des commentaires concernant nos questions de recherche et nos critères d'évaluation, et a éclairé la mise au point de notre Énoncé des valeurs et préférences grâce à des échanges électroniques et téléphoniques.

Sélection et priorisation des questions et des critères

Questions de recherche

Nous avons passé en revue les Lignes directrices canadiennes sur l'utilisation sécuritaire et efficace des opioïdes pour la douleur chronique non cancéreuse de 2010 ainsi que d'autres lignes directrices publiées abordant la question de l'utilisation d'opioïdes pour la douleur chronique non cancéreuse.[150][97][141][219][151][180][208]et résumé toutes les recommandations de lignes directrices antérieures. Nous avons tenu une réunion nationale des parties prenantes en juillet 2015, durant laquelle nous avons discuté des recommandations antérieures ainsi que d'autres thèmes pour lesquels des recommandations pourraient être utiles aux cliniciens dans les Lignes directrices canadiennes sur les opioïdes de 2017. En décembre 2015, nous avons organisé une deuxième réunion à laquelle ont assisté notre Comité d'experts cliniciens, notre Panel d'élaboration des lignes directrices et notre équipe de recherche, afin de finaliser les questions et de discuter des défis méthodologiques associés aux questions de recherche.

Chaque sujet de recommandation appuyé par le groupe a ensuite été utilisé pour générer une question de recherche qui devrait être documentée à l'aide d'une revue systématique des données probantes publiées. <0} Le format des questions était fondé sur une structure dite PICO (pour Population, Intervention, Comparateur et résultat (*Outcome* en anglais)).[230]

Critères d'évaluation

Nous avons demandé aux parties prenantes de fournir une liste de critères d'évaluation à considérer pour chaque question de recherche. Le Comité directeur a retenu un maximum de sept critères par question,[88] en tâchant de représenter tant les bienfaits que les effets néfastes potentiels d'un traitement opioïde. Pour les questions de recherche se concentrant sur les effets néfastes et les bienfaits associés à l'utilisation d'opioïdes pour les patients, la sélection des critères d'évaluation s'est fondée sur des recommandations émises par l'Initiative IMMPACT (pour *Initiative on Methods, Measurement and Pain Assessment in Clinical Trials*, soit Initiative concernant la méthodologie, les mesures et l'évaluation de la douleur dans les études cliniques).[205][206] Le Panel d'élaboration des lignes directrices et le Comité consultatif de patients ont passé en revue et approuvé les critères d'évaluation retenus suivants en tant que critères principaux pour la plupart des questions : douleur, capacité physique fonctionnelle, événements indésirables gastro-intestinaux, dépendance psychologique aux opioïdes de prescription, détournement d'opioïdes de prescription, surdose fatale d'opioïdes, et surdose non fatale d'opioïdes.

Revue systématique

Nous avons réalisé des revues systématiques afin de documenter nos recommandations de lignes directrices. Le Panel d'élaboration des lignes directrices et l'Équipe de synthèse des données probantes ont travaillé de concert afin de garantir une harmonisation du champ d'application, de l'approche et de la production des deux équipes. Nous avons créé des résumés des données probantes en nous fondant sur le système GRADE tel que détaillé ci-dessous, afin d'offrir une description claire des bienfaits et des effets néfastes ainsi qu'une évaluation de la fiabilité des données probantes pour chacun des critères retenus. Nous avons également passé en revue les données probantes concernant le rapport coût-efficacité des opioïdes comparativement aux autres traitements disponibles pour la douleur chronique, ainsi que celles concernant l'impact économique des événements indésirables liés à la prise d'opioïdes.

Identification des données probantes

Chaque question PICO a été documentée à l'aide d'une ou de plusieurs revue(s) systématique(s) de la littérature publiée. Sous la conduite d'un bibliothécaire de recherche expérimenté(e), nous avons mis au point des stratégies de recherche exhaustives dans les bases de données CINAHL, EMBASE, MEDLINE, AMED, PsychINFO ainsi que dans le Registre central des études contrôlées Cochrane (les stratégies de recherche sont disponibles au : nationalpaincentre.mcmaster.ca/guidelines). Nous avons également parcouru les bibliographies de tous les articles extraits afin de repérer toute autre étude pertinente.

À l'aide de formulaires standardisés, les réviseurs ont passé en revue, de façon indépendante et en double, les titres et résumés des études identifiées, puis obtenu le texte intégral de tous les comptes rendus qu'ils estimaient potentiellement éligibles. Des équipes de réviseurs ont ensuite appliqué, de manière indépendante, les critères d'éligibilité au texte intégral des comptes rendus potentiellement éligibles. Les différences d'opinion concernant la pertinence des articles ont été résolues grâce à des discussions ou à l'intervention d'un médiateur.

Résumé analytique des données

Des équipes de réviseurs ont élaboré des résumés analytiques des données, de façon indépendante et en double, pour chaque étude éligible, à l'aide de formulaires standardisés dans un programme en ligne d'abstraction des données (DistillerSR, Evidence Partners, Ottawa, Canada; <http://systematic-review.net/>) et d'un mode d'emploi détaillé. Les données extraites pour l'analyse comprenaient les renseignements démographiques, la méthodologie, les détails de l'intervention et les résultats de chaque étude. Lorsqu'une étude utilisait plus d'un instrument pour mesurer la même catégorie de résultat (par ex. la douleur), nous n'avons retenu qu'une seule évaluation en nous fondant sur la priorisation suivante, en ordre décroissant d'importance : (1) instrument le plus fréquemment utilisé dans les études, (2) instrument validé, et (3), instrument disposant de l'estimation d'effet la plus précise.

Évaluation du risque de biais dans les études individuelles

Les réviseurs ont évalué le risque de biais des études randomisées éligibles à l'aide d'un instrument de mesure du risque de biais modifié de Cochrane. Cet instrument comporte des options de réponse de « définitivement ou probablement oui » (assigne un risque de biais faible) ou « définitivement ou probablement non » (assigne un risque de biais important). Nous avons précédemment démontré la validité de cette approche.[5] Nous avons évalué le risque de biais des études observationnelles à l'aide de critères tirés des « *Users' Guides to the Medical*

Literature », [169] notamment la représentativité de la population à l'étude, la validité de l'évaluation de l'exposition et des résultats, la perte au suivi, et l'ajustement optimal ou non des modèles de prédication.

Analyses statistiques

Nous avons réalisé toutes les méta-analyses en nous fondant sur des modèles à effets aléatoires. Pour les critères d'évaluation dichotomiques, comme par exemple les événements indésirables gastro-intestinaux, nous avons calculé le risque relatif (RR) et l'intervalle de confiance (IC) de 95 % associé. Nous avons également rapporté des estimations de réduction du risque absolu dérivées des estimations de risque à la base extraites des études observationnelles, ou, si ces estimations n'étaient pas disponibles, de la médiane des groupes témoin des études randomisées contrôlées (ERC) éligibles. Pour les critères d'évaluation constants tels que la douleur ou la capacité physique fonctionnelle, nous avons pondéré les estimations d'effet des études pertinentes et calculé la différence moyenne pondérée (DMP) en convertissant les divers instruments à l'échelle la plus courante, c.-à-d. une échelle visuelle analogique (EVA) de douleur de 10 cm et à un score global de santé physique (PCS) SF-36. [201] Nous avons utilisé des variations de scores pour pondérer les estimations d'effet afin de tenir compte de la variabilité intra-individuelle, plutôt que des scores mesurés en fin d'étude. Si les variations de scores n'étaient pas rapportées, nous les avons calculées en nous fondant sur les scores de base et de fin d'étude et d'un coefficient de corrélation.

Afin de maximiser l'interprétation de la DMP, nous avons calculé la proportion de patients, dans les groupes intervention et témoin, ayant obtenu des améliorations en matière de réduction de la douleur ou de capacité physique fonctionnelle plus importantes que la différence minimale significative (DMS) calculée selon une méthode d'ancrage, en présupant une distribution normale des scores de douleur ou de capacité physique fonctionnelle dans les deux groupes. Nous avons ensuite calculé le risque relatif et la réduction du risque absolu lorsqu'on atteignait la DMS. [28]

Pour les études observationnelles, nous avons pondéré les rapports de cote ajustés à l'aide de modèles à effets aléatoires. Pour les études observationnelles à un bras, nous avons pondéré les estimations d'incidence ou de prévalence des bienfaits et des risques à l'aide de modèles à effets aléatoires.

Évaluation de l'hétérogénéité et analyses de sous-groupes

Pour les estimations d'effet pondérées tirées d'ERC, nous avons examiné l'hétérogénéité à l'aide d'un test du χ^2 et de la statistique I^2 . Pour les mesures pondérées d'association des études observationnelles, nous avons évalué l'hétérogénéité en procédant à une inspection visuelle des graphiques en forêt, parce que les tests statistiques d'hétérogénéité peuvent être erronés lorsque les tailles d'échantillon sont importantes et que les IC sont par conséquent étroits. [182]

Nous avons testé les hypothèses *a priori* de sous-groupes suivantes afin d'expliquer la variabilité entre les études : 1) la catégorie d'état clinique; 2) la réception de prestations d'invalidité ou l'implication dans un litige contre ceux qui ne le sont pas; 3) les études croisées vs parallèles; 4) les études portant sur les patients répondeurs vs sur tous les patients; et 5) le risque de biais (évalué pour chacune des composantes). Les études sur patients répondeurs tentent d'identifier une population d'étude auprès de laquelle l'effet d'une intervention peut être facilement démontré avant la randomisation, en fournissant l'intervention et/ou le témoin et en identifiant et excluant les patients qui rapportent d'importantes réponses au placebo, des effets indésirables intolérables, ou une faible réponse aux opioïdes. Nous n'avons pas réalisé d'analyses de sous-groupe s'il n'y avait qu'une seule étude pour un sous-groupe donné. Nous avons réalisé des tests d'interaction afin d'établir si les sous-groupes étaient significativement différents les uns des autres, et évalué la crédibilité des effets de sous-groupe significatifs ($P < 0,05$) en nous fondant sur les critères proposés par Sun et collègues. [199] En outre, nous avons réalisé des méta-régressions afin d'évaluer si la durée de suivi et la proportion de perte au suivi étaient associées aux effets du traitement.

Qualité des données probantes

Nous avons utilisé l'approche GRADE (<https://cebgrade.mcmaster.ca/aboutgrade.html>) afin de déterminer la qualité des données probantes pour chacun de nos critères, selon la conception de l'étude (études randomisées ou études observationnelles) et en utilisant les domaines suivants : risque de biais, incohérence, caractère indirect, imprécision et risque de biais de publication. [83] [84] [85] [86] [90] [87] [89] Nous avons restreint notre évaluation du biais de publication aux critères s'appliquant à dix études ou plus. La qualité des données probantes a été catégorisée en quatre niveaux : élevée, modérée, faible ou très faible. [13]

Valeurs et préférences des patients

Afin de compléter les résultats de nos recherches et de guider notre Panel dans la formulation de recommandations, nous avons mis au point un énoncé de valeurs et de préférences (nationalpaincentre/mcmaster.ca/guidelines). Cet énoncé repose sur une revue systématique de la littérature portant sur les valeurs et préférences des patients en ce qui touche au traitement opioïde, et a été élaboré en tenant compte de discussions avec notre Comité consultatif de patients.

Revue systématique

Nous avons effectué des recherches dans la littérature pour en extraire d'une part les études examinant les préférences des patients concernant des approches alternatives à la prise en charge de la douleur chronique non cancéreuse, et d'autre part les études explorant la valeur accordée, par les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse et utilisant des opioïdes, aux états de santé alternatifs et à leurs expériences avec les traitements. Selon cette revue, les patients accordent beaucoup de valeur au soulagement de la douleur, mais également à la possibilité d'éviter les effets indésirables tels que la nausée, les vomissements, la constipation et les changements de

personnalité. Nous n'avons pas identifié d'études qui évaluaient les valeurs et les préférences en ce qui touchaient aux effets nocifs rares mais graves que sont la dépendance psychologique, la surdose ou le détournement d'opioïdes.[80]

Comité consultatif de patients

Afin de prendre en compte les perspectives personnelles des patients concernant leurs valeurs et préférences, nous avons entamé une série de discussions avec notre Comité consultatif de patients quant à l'utilisation d'opioïdes et les compromis entre le soulagement de la douleur et les événements indésirables, y compris les complications rares mais graves.

Nous avons utilisé les renseignements tirés de ces deux sources afin de rédiger notre énoncé de valeurs et de préférences, sur lequel se fondent les recommandations du Panel.

Élaboration des recommandations

Nous avons appliqué le système GRADE afin d'élaborer nos recommandations à partir des données probantes. [7][8][10][11]

Nous avons organisé une réunion en personne d'une durée de deux jours en janvier 2017. Notre Panel d'élaboration des lignes directrices et nos experts cliniciens étaient présents le premier jour de la rencontre, avec des représentants de Santé Canada. L'objectif principal de cette rencontre était de traiter des questions pour lesquelles les données probantes étaient très limitées ou non existantes afin de mettre au point des conseils d'experts cliniciens.

Les membres votants du Panel d'élaboration des lignes directrices ainsi que deux représentants de Santé Canada, présents en qualité d'observateurs mais autorisés à émettre des commentaires, étaient présents le second jour. Les panelistes ont passé en revue les données probantes pour chaque question de recherche. Ils ont également passé en revue les données probantes pertinentes pour chaque recommandation. Après révision de chaque donnée probante, tous les membres du panel ont utilisé un logiciel de vote anonyme en ligne (ietd.epistemonikos.org) afin de sélectionner leur recommandation selon l'approche GRADE : fortement en faveur, faiblement en faveur, faiblement contre ou fortement contre.

Pour chaque recommandation, le Panel a tenu compte du degré de certitude des données probantes ainsi que de l'équilibre entre bienfaits et effets néfastes, en gardant à l'esprit notre énoncé de valeurs et préférences. L'appui de 80 % des membres du panel était nécessaire pour qu'une recommandation soit acceptée. Si l'accord de 80 % des membres n'était pas obtenu, des discussions plus approfondies et un autre vote s'ensuivaient. Nous avons pu obtenir le consensus pour toutes les recommandations finales. Le panel et le comité d'experts ont émis des commentaires à la suite de la réunion; dans un cas, ces commentaires ont motivé des analyses supplémentaires. À la suite de la rencontre du Panel, les modifications aux recommandations étaient principalement d'ordre esthétique (par ex. des changements de tournures dans les recommandations ou les remarques associées; la modification la plus importante a consisté à fusionner deux recommandations). Toutes les modifications effectuées après la réunion ont requis le consensus des membres du Panel.

Tout membre du Panel qui n'était pas d'accord avec une recommandation avait la possibilité d'enregistrer un énoncé dissident lors de la réunion en personne; toutefois, cela n'a pas eu lieu. Après la réunion en personne, tout nouveau désaccord formel ne pouvait être enregistré auprès du Panel ayant finalisé les recommandations que si de nouvelles données probantes étaient disponibles. Dans un cas, le Panel a fourni des commentaires formels concernant l'importance d'analyses supplémentaires après la réunion (voir ci-dessous).

Nos revues systématiques ont soit identifié des données probantes suffisantes pour justifier la mise au point d'une recommandation de pratique clinique formelle, ou identifié l'insuffisance des données probantes, dans quel cas nous n'avons pas émis de recommandation formelle. Plutôt, nous avons réuni un sous-comité d'experts cliniciens afin de présenter des opinions et des conseils d'experts. Pour les revues systématiques qui identifiaient des données probantes, nous avons créé un profil de données probantes afin de résumer les résultats.

Le Panel a également appuyé trois énoncés de bonne pratique qui constituent des conseils pratiques concernant des interventions appuyées par des données probantes indirectes convaincantes d'importants bienfaits nets.[82] Les remarques des organismes de réglementation médicaux ont guidé notre sélection des énoncés de bonne pratique.

À l'aide de l'approche GRADE, les recommandations ont été catégorisées en tant que 'fortes' ou 'faibles'; 'recommandé' est utilisé pour les recommandations fortes, et 'suggéré' pour les recommandations faibles. Le tableau 1 présente l'interprétation proposée des recommandations fortes et faibles par les patients, les cliniciens et les décideurs des soins de santé.

Tableau 1 : Interprétation par l'approche GRADE des recommandations fortes et faibles des lignes directrices

Implications pour :	Recommandation forte	Recommandation faible
Patients	Toutes ou presque toutes les personnes bien informées choisiraient la mesure recommandée, et seule une très faible proportion ne la choisirait pas.	La majorité des personnes informées choisirait les mesures suggérées, mais une minorité non négligeable ne le ferait pas.

Cliniciens	Toutes ou presque toutes les personnes devraient recevoir l'intervention. Des aides formelles à la décision ne seront probablement pas nécessaires pour aider les patients individuels à prendre une décision qui respecte leurs valeurs et leurs préférences.	Reconnaissent que différents choix conviendront aux patients individuels et qu'ils doivent aider chaque patient à parvenir à une décision de prise en charge qui respectera ses propres valeurs et préférences. Les aides à la décision pourraient être utiles pour aider les personnes à prendre des décisions qui respectent leurs valeurs et leurs préférences.
Décideurs	La recommandation peut être adoptée comme politique dans la plupart des situations. Le respect de cette recommandation selon les lignes directrices pourrait être utilisé comme critère de qualité ou indicateur de performance.	L'élaboration d'une politique nécessitera de nombreuses discussions et la participation des diverses parties intéressées.

Mise au point des recommandations finales

Après la réunion, les recommandations ont été soumises au Comité d'experts cliniciens à des fins de révision et de commentaires, étant entendu qu'aucune modification à la direction (pour ou contre) ou la force (faible ou forte) de la recommandation ne soit apportée à moins que de nouvelles données probantes convaincantes ou une justification ne soit fournie par le Panel.

Afin de recevoir les commentaires des patients, cliniciens et autres parties intéressées, nous avons mis le projet de recommandations des lignes directrices en ligne sur le site Internet du Centre national de recherche sur la douleur pendant un mois. Nous avons encouragé la participation en invitant 429 parties intéressées par courriel et avons annoncé la possibilité d'émettre des commentaires par la publication d'un communiqué de presse à l'échelle nationale et dans les médias sociaux. Toutes les personnes souhaitant soumettre des commentaires devaient d'abord déclarer tout conflit d'intérêt financier pertinent, étant donné que les organismes recevant du financement des fabricants d'opioïdes ont fait preuve d'une opposition plus soutenue aux lignes directrices recommandant une prescription réduite d'opioïdes.^[135] La période de commentaires s'est terminée le 28 février 2017. Le Comité directeur a passé en revue et résumé plus de 500 commentaires pour le Panel d'élaboration des lignes directrices. Les commentaires ont été attentivement pris en compte lors de la rédaction des lignes directrices finales.

En se fondant sur les commentaires du Panel d'experts, sur les remarques reçues suite à la mise en ligne du projet et sur leurs propres réflexions après la réunion, les membres du Panel ont procédé à plusieurs modifications d'ordre esthétique au phrasé et à la présentation des lignes directrices. La direction ou la force d'une recommandation n'ont en aucun cas été modifiées sur la base de commentaires. Une question importante a été soulevée, soit de savoir s'il existait des états de douleur chronique pour lesquels les opioïdes ne devraient pas être prescrits. Afin d'explorer cette question, nous avons cherché à savoir s'il existait des conditions cliniques qui pourraient modifier les effets des opioïdes (c.-à-d. des hypothèses de sous-groupe) et réalisé les analyses supplémentaires pertinentes. Ces analyses n'ont pas montré de modification de l'effet, peu importe la condition clinique (c.-à-d. des effets semblables sur la douleur et la capacité fonctionnelle ont été observés indépendamment de la condition clinique).

Révision externe

Nous avons fait parvenir nos Lignes directrices à un Comité d'évaluation externe afin de déterminer si elles respectaient les Normes pour la mise au point de lignes directrices de pratique clinique fiables de l'*Institute of Medicine (Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines)*, au <http://www.nationalacademies.org/hmd/Reports/2011/Clinical-Practice-Guidelines-We-Can-Trust.aspx>. Tout écart identifié a été révisé avant la finalisation du document.

Format des lignes directrices

En 2015/2016 nous avons interrogé 12 médecins spécialistes de la douleur en Ontario, Canada. Certains ont admis qu'ils n'utilisaient pas les Lignes directrices canadiennes sur l'utilisation sécuritaire et efficace des opioïdes pour la douleur chronique non cancéreuse de 2010 dans leur pratique. Les raisons invoquées comprenaient leur format sous-optimal et leur longueur excessive.^[37] Afin de réduire le fardeau du lecteur, les lignes directrices actuelles priorisent les énoncés succincts et clairs. En outre, nous nous sommes associés à l'initiative sans but lucratif MAGIC (*Making GRADE the Irresistible Choice*) afin d'optimiser la distribution de ces lignes directrices aux professionnels de la santé et à leurs patients. En plus de rendre disponibles les recommandations de ces lignes directrices sur le site Internet du Centre national de recherche sur la douleur et dans des revues scientifiques, nous avons partagé les recommandations de ces lignes directrices, accompagnées du contenu sous-jacent pertinent, dans des formats numériques structurés et multicouches disponibles sur tous les dispositifs électroniques

(www.magicapp.org).^[124]^[212] Les cliniciens auront d'abord accès aux recommandations, puis pourront sélectionner des onglets pour accéder aux renseignements pertinents à l'appui. Les sections comprenant un bref texte sur la justification, les informations pratiques et des tableaux résumant les données probantes seront particulièrement pertinentes pour les personnes prescrivant des opioïdes et les patients. Les résumés des données probantes fournissent des renseignements concernant les bienfaits et les effets néfastes des alternatives de traitement, en nombres absolus et avec le degré de certitude observé dans les données probantes; ces renseignements sont rapportés pour tous les critères d'évaluation importants pour les patients. La prise de décision partagée peut être facilitée en consultant les aides à la décision.^[4]

Mise à jour des lignes directrices

Le Centre national de recherche sur la douleur a pour objectif de passer en revue de façon continue les nouvelles données probantes et ainsi, au besoin, de mettre à jour les recommandations de façon dynamique, créant ainsi des 'lignes directrices vivantes'.^[4] Le fait que l'intégralité du contenu soit structurée et publiée en format numérique sur MAGICapp facilitera la mise à jour dynamique d'un point de vue technique. Toutefois, la mise à jour de lignes directrices nécessite des ressources pour lesquelles le Centre national de recherche sur la douleur cherche des fonds. Si le financement n'est pas assuré pour le processus de mise à jour dynamique, nous prévoyons - au minimum - mettre à jour ces lignes directrices au cours des cinq ans suivant sa publication (estimation à 2022).

4 - Amorce des opioïdes et posologie chez les patients atteints de douleur chronique non cancéreuse

Cette section propose des conseils sur l'amorce ou non d'un traitement opioïde, ainsi que les circonstances et populations de patients pour lesquelles un tel traitement est indiqué. Des conseils pratiques sont proposés quant à la posologie optimale lors de l'amorce d'un essai de traitement opioïde chez un patient.

Recommandation 1: Lorsqu'on envisage le traitement d'un patient atteint de douleur chronique non cancéreuse

Recommandation Forte

Nous recommandons l'optimisation de la pharmacothérapie non opioïde et du traitement non pharmacologique plutôt qu'un essai d'opioïdes

Conseils Pratiques

Le tableau 2 énumère certains des traitements spécifiques disponibles pour la prise en charge de la douleur chronique non cancéreuse ainsi que les données probantes appuyant chacun de ces traitements.

Tableau 2 : Traitements non opioïdes pour le traitement de la douleur chronique non cancéreuse

Conditions de douleur chronique non cancéreuse	Qualité des données probantes	Thérapies dont l'efficacité est appuyée par certaines données probantes
Lombalgie chronique	Modérée à élevée	Les AINS, la duloxétine et les benzodiazépines sont plus efficaces que le placebo, les faux traitements, aucun traitement, les soins habituels, ou la liste d'attente[41]
Polyarthrite rhumatoïde, ostéo-arthrite, fibromyalgie, lombalgie, claudication intermittente, dysménorrhée, trouble mécanique cervical, traumatisme médullaire, syndrome post-polio et syndrome fémoro-patellaire	Faible	L'activité physique a réduit la gravité de la douleur et amélioré la capacité physique fonctionnelle. Les effets néfastes comprenaient les courbatures. [71]
Fibromyalgie	Modérée	L'exercice physique régulier réduit probablement la douleur des patients atteints de fibromyalgie.[168]
Lombalgie chronique	Faible à modérée	Données probantes soutenant des bienfaits légers à modérés à court terme avec les stratégies suivantes : Tai-chi, méthode de réduction de stress fondée sur la pleine conscience, exercice, rééducation multidisciplinaire, manipulation rachidienne, massothérapie et acupuncture. Les effets sur la capacité fonctionnelle étaient en général moins importants que les effets sur la douleur.[41] [40]
Douleurs dorsales, ostéo-arthrite du genou, douleurs cervicales, fibromyalgie, céphalées graves ou migraines	Faible ou très faible	Acupuncture, yoga, massothérapie, manipulation rachidienne, manipulation ostéopathique, Tai-chi et approches de relaxation peuvent aider certains patients à gérer leur douleur.[149]

L'ACTMS a compilé les meilleures données probantes disponibles afin d'aider aux décisions concernant les traitements non opioïdes pour

la prise en charge de la douleur chronique non cancéreuse. Ces données probantes sont disponibles au www.cadth.ca/fr/les-preuves-au-sujet-des-opioides et au www.cadth.ca/fr/preuves-par-theme/les-preuves-sur-la-douleur.

Information Clé

Bénéfices et risques

Importants bénéfices nets de l'option recommandée

Les opioïdes pourraient avoir des effets semblables aux AINS, aux antidépresseurs tricycliques, ou à la nabilone (un cannabinoïde de synthèse) sur le soulagement de la douleur (données probantes de faible qualité). L'utilisation d'opioïdes pour le traitement de la douleur chronique non cancéreuse peut entraîner des améliorations semblables aux AINS, aux anticonvulsivants, aux antidépresseurs tricycliques ou à la nabilone en ce qui a trait à la capacité physique fonctionnelle. Les opioïdes augmentent le taux d'événements indésirables gastro-intestinaux comparativement aux AINS (données probantes de qualité élevée), et pourraient augmenter le taux d'événements indésirables gastro-intestinaux comparativement aux anticonvulsivants et aux antidépresseurs tricycliques (données probantes de qualité faible).[30] Les opioïdes sont associés à un risque de dépendance de 5,5 % et, à de très faibles doses (<20 DME/jour), un risque de 0,2 % de surdose non fatale et un risque de 0,1 % de surdose fatale; le risque de surdose augmente avec des doses plus élevées d'opioïdes. En 2013, 4,9 % des Américains admettaient faire un usage non médical d'opioïdes de prescription. Selon les données tirées de sondages réalisés auprès de la population, les chiffres sont semblables parmi les adultes canadiens.[60]

Trois études ont rapporté des associations plus importantes entre la dose d'opioïdes et le risque de surdose non fatale [225] [54] et fatale; [23] toutefois, aucune de ces études n'était éligible pour être retenue dans notre analyse. Selon nos critères d'éligibilité, tous les patients devaient recevoir une prescription d'opioïdes au début de l'étude, et ≥ 85 % des patients devaient être traités pour une douleur chronique non cancéreuse. L'analyse du risque selon la dose d'opioïde rapportée par Dunn *et coll.* (2010) incluait > 50 % de patients n'utilisant pas d'opioïdes. Les cohortes étudiées par Bohnert *et coll.* (2011) et Zedler *et coll.* (2014) incluaient toutes deux moins de 85 % de patients atteints de douleur chronique non cancéreuse.

Qualité de l'évidence

Basse

Les données probantes concernant la douleur, la capacité physique fonctionnelle et les effets secondaires gastro-intestinaux suite à la prise d'opioïdes plutôt que d'AINS, d'anticonvulsivants et d'antidépresseurs étaient de qualité faible à modérée. Les intervalles de confiance étaient grands, allant de bienfaits importants à aucun effet clinique significatif. Le risque de biais était élevé dans les études comparant les opioïdes aux antidépresseurs (> 25 % de perte au suivi) et les opioïdes aux anticonvulsivants (absence de dissimulation de l'attribution et d'insu).

Nous avons pris pour acquis que les décès dus aux opioïdes, les surdoses non fatales d'opioïdes, la dépendance psychologique aux opioïdes de prescription et le détournement d'opioïdes ne survenaient que chez les personnes auxquelles des opioïdes avaient été prescrits pour le traitement de la douleur chronique non cancéreuse, et non pas chez celles souffrant de douleur chronique non cancéreuse mais auxquelles aucun opioïde n'avait été prescrit. Par conséquent, nous sommes très confiants que le taux d'événements de ces pronostics chez les personnes ne suivant pas un traitement opioïde est nul. Ainsi, sur la base des études à un bras portant sur des patients sous opioïdes, nous pouvons déclarer en toute confiance que le taux d'événements représente la différence de taux d'événements entre les patients auxquels des opioïdes ont été prescrits *versus* ceux auxquels aucun opioïde n'a été prescrit.

Valeurs et préférences

Importante variabilité attendue, ou incertaine

Les patients accordent beaucoup de valeur au soulagement de la douleur, mais ils accordent également une valeur importante au fait d'éviter les événements indésirables que sont les nausées graves, les vomissements et la constipation. Les patients pourraient accorder une plus grande valeur au fait de ne pas souffrir de ces événements indésirables qu'à un soulagement modeste de la douleur. La société en général accorde beaucoup de valeur au fait d'éviter les effets secondaires rares mais graves tels que la dépendance psychologique, la surdose et le décès. Ceci se reflète dans les décisions prises concernant d'autres médicaments ayant des effets secondaires rares graves, ainsi que dans les réactions du public et des politiques en ce qui touche au détournement, au décès et à la dépendance psychologique liés à l'utilisation d'opioïdes.

Les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse pourraient n'accorder qu'une importance moindre au fait d'éviter les effets secondaires graves tels que la dépendance psychologique, la surdose ou le décès; bien souvent, ils sont d'accord de courir le risque de tels effets pour soulager leur douleur. En effet, même si le soulagement est léger, il demeure important pour ces patients. Ceci étant dit, si des patients devaient subir un événement indésirable rare mais grave, leurs valeurs tendront alors à s'aligner davantage sur les valeurs sociétales.

Ressources

Problème important ou potentiel mais non examinée

Rapport coût-efficacité des opioïdes vs les alternatives non opioïdes

Un traitement à base d'AINS pourrait avoir un coût moyen plus faible et une efficacité plus élevée qu'un traitement opioïde. Selon une courbe d'acceptabilité coût-efficacité, la probabilité que les AINS soient rentables était plus élevée que la probabilité que les opioïdes soient rentables, indépendamment du seuil de consentement à payer.[114][193] Plus particulièrement, les régimes posologiques à base de naproxène pourraient s'avérer plus rentables que les opioïdes et les autres AINS, tels l'ibuprofène et le célécoxib [114]. La carbamazépine pourrait être plus efficace que les opioïdes (tramadol), tout comme la gabapentine, un autre anticonvulsant, et l'amitriptyline, un antidépresseur, pourrait avoir un coût moyen plus bas et une efficacité plus élevée que le tramadol.[36]

Impact économique du mésusage et de l'abus d'opioïdes

Les coûts médicaux de l'abus d'opioïdes sont considérables, et sont en partie dus aux comorbidités associées à l'abus d'opioïdes.[72] Lorsque les coûts sont couverts par les régimes d'assurance, cela se traduit en une augmentation du fardeau sociétal; les estimations vont de 900-2551 € par patient par année en Europe à un surcoût annuel moyen de 15 183 USD par prestataire du programme Medicaid.[194][222] En outre, les risques ne se limitent pas aux patients, comme le démontre l'exposition involontaire d'enfants à des opioïdes de prescription[59] et les comportements criminels liés aux drogues.[177] Les coûts indirects comprennent le fardeau économique d'une dépendance aux opioïdes non traitée, du crime et de la perte de productivité.[177]

Raison

Les opioïdes, lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec un traitement non opioïde, peuvent en général entraîner des améliorations modestes en matière de douleur et de capacité fonctionnelle par rapport à d'autres traitements de la douleur. Toutefois, ces améliorations se font aux dépens de surdoses involontaires non fatales ou fatales rares, d'une dépendance physique très fréquente, et d'une accoutumance fréquente. Plusieurs traitements non opioïdes pourraient entraîner des améliorations semblables en matière de soulagement de la douleur et de récupération de la capacité fonctionnelle (par exemple les agents anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS], l'exercice progressif, les thérapies cognitivo-comportementales) en tant que traitement de première ligne pour les patients atteints de douleur chronique non cancéreuse et ce, sans les effets néfastes de dépendance, de dépendance psychologique et de surdose non fatale associés aux opioïdes.

En général, l'approche GRADE décourage les recommandations fortes lorsque la qualité des données probantes concernant les critères d'évaluation cruciaux est faible ou très faible. Toutefois, il existe cinq situations paradigmatiques dans lesquelles des recommandations fortes pourraient être justifiées malgré la qualité faible ou très faible des données probantes. Voici l'une de ces situations : lorsque des données probantes de faible qualité suggèrent l'équivalence de deux alternatives, mais que des données probantes de qualité élevée suggèrent les effets néfastes plus importants de l'une des alternatives. Dans le cas de notre première recommandation, des données probantes de faible qualité (pour la plupart indirectes) suggèrent une équivalence entre le traitement opioïde et plusieurs autres interventions médicamenteuses ou non médicamenteuses, alors que des données probantes de qualité élevée démontrent les effets néfastes plus importants des opioïdes.

Question Clinique / PICO

Population: Patients with chronic non-cancer pain considering first line therapy for pain
Intervention: Trial of opioids.
Comparateur: Optimization of therapy with anticonvulsants.

Résumé

Minimally important difference for pain on a 10-cm visual analogue scale (VAS) is a reduction of 1 cm.
 Minimally important difference for physical function on a 100 point SF-36 physical component summary score is an increase of 5 points.

Outcome Période	Résultats des études	Différence absolue		Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
		Anticonvulsants	Opioïds		

<p>Pain (difference in patients who achieve the MID or greater) 4-6 weeks</p>	<p>Risque relatif 1.26 (CI 95% 1.05 - 1.42) Basé sur des données de 303 chez des patients 3 Études.¹ (Essais cliniques randomisés) Suivi 4-6 weeks</p>	<p>618 pour 1000</p> <p>779 pour 1000</p> <p>Difference: 161 plus de pour 1000 (CI 95% 31 plus de - 260 plus de)</p>	<p>Basse Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision²</p>	<p>Opioid therapy may result in a large increase in the proportion of patients who achieve a 1 cm reduction on a 10-cm VAS compared to anticonvulsants.</p>
<p>Gastrointestinal side effects 4-6 weeks</p>	<p>Risque relatif 10.64 (CI 95% 2.01 - 56.24) Basé sur des données de 342 chez des patients 3 Études.³ (Essais cliniques randomisés) Suivi 4-6 weeks</p>	<p>6 pour 1000</p> <p>64 pour 1000</p> <p>Difference: 58 plus de pour 1000 (CI 95% 6 plus de - 331 plus de)</p>	<p>Basse Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision⁴</p>	<p>Opioid therapy may result in an increase in gastrointestinal side effects compared to anticonvulsants.</p>
<p>Pain 4-6 weeks</p>	<p>Mesuré par: 10-cm VAS Echelle: 0-10 Mieux si inférieure Basé sur des données de: 303 chez des patients 3 Études. (Essais cliniques randomisés) Suivi 4-6 weeks</p>	<p>Difference: MD 0.9 moins de (CI 95% 1.65 moins de - 0.14 moins de)</p>	<p>Basse Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision⁵</p>	<p>Opioid therapy may result in a small but important improvement in pain compared to anticonvulsants.</p>
<p>Physical Function 4-6 weeks</p>	<p>Mesuré par: SF-36 Echelle: 0-100 Mieux si supérieure Basé sur des données de: 303 chez des patients 3 Études.⁶ (Essais cliniques randomisés) Suivi 4-6 weeks</p>	<p>2.9 (Médiane)</p> <p>Difference: MD 0.45 plus de (CI 95% 5.77 moins de - 6.66 plus de)</p>	<p>Basse Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision⁷</p>	<p>Opioids may result in little to no difference in physical function compared to anticonvulsants.</p>
<p>Addiction⁸ FU not reported</p>	<p>Basé sur des données de 22,278 chez des patients 9 Études.⁹</p>	<p>Risk of opioid addiction is 5.5% (95% CI 3.91-7.03%)</p>	<p>Modérée Due to serious inconsistency¹⁰</p>	<p>Opioid therapy likely results in an important risk of addiction.</p>
<p>Fatal overdose median 2.6 years</p>	<p>Basé sur des données de 285,520 chez des patients 1 Études.¹¹</p>	<p>Estimated annual fatal overdose rates were 0.10%, 0.14%, 0.18% , and 0.23% in patients receiving <20 mg morphine equivalent per day, 20-49 mg/day, 50-99 mg/day, and >100 mg per day respectively.</p>	<p>Elevée ¹²</p>	<p>Opioid therapy results in a rare but important risk of fatal overdose.</p>
<p>Non-fatal overdose up to 10 years</p>	<p>Basé sur des données de 9,940 chez des patients 1 Études.¹³</p>	<p>Estimated annual overdose rates were 0.2%, 0.7%, and 1.8% among patients receiving less than 20 mg/d, 50 to 99 mg/d, and more than 100 mg/d of opioids, respectively.</p>	<p>Modérée Due to serious imprecision¹⁴</p>	<p>Opioid therapy likely results in a small but important increase in the risk of non-fatal</p>

				overdose.
Diversion 1 year	Basé sur des données de 472,200 chez des patients 1 Études. ¹⁵	Among US adults, the prevalence of nonmedical use of prescription opioids was 4.9% (95% CI, 4.58%-5.22%) in 2013.	Modérée Due to serious risk of bias ¹⁶	Opioid therapy likely results in an increase in the risk of diversion.

1. Revue systématique dans les études incluses: [73], [185], [122]. **L'effet basal/comparateur est issu de:** Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention.
2. **Risque de biais: Sérieux.** Two out of three studies (Sakai et al 2015, Ko et al 2010) had no allocation concealment and no blinding; **Incohérence: Aucun(e).** The magnitude of statistical heterogeneity was high, with $I^2=71\%$; **Evidence indirecte: Aucun(e).** **Imprécision: Sérieux.** Confidence interval includes both important benefit and no clinically meaningful effect; **Biais de publication: Aucun(e).**
3. Revue systématique dans les études incluses: [73], [185], [122]. **L'effet basal/comparateur est issu de:** Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention.
4. **Risque de biais: Sérieux.** Two out of three studies (Sakai et al 2015, Ko et al 2010) had no allocation concealment and no blinding; **Incohérence: Aucun(e).** **Evidence indirecte: Aucun(e).** **Imprécision: Sérieux.** Wide confidence intervals; **Biais de publication: Aucun(e).**
5. **Risque de biais: Sérieux.** Two out of three studies (Sakai et al 2015, Ko et al 2010) had no allocation concealment and no blinding; **Incohérence: Aucun(e).** The magnitude of statistical heterogeneity was high, with $I^2=71\%$; **Evidence indirecte: Aucun(e).** **Imprécision: Sérieux.** Confidence interval includes both important benefit and no clinically meaningful effect; **Biais de publication: Aucun(e).**
6. Revue systématique dans les études incluses: [185], [73], [122]. **L'effet basal/comparateur est issu de:** Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention.
7. **Risque de biais: Sérieux.** Two out of three studies (Sakai et al 2015, Ko et al 2010) had no allocation concealment and no blinding; **Incohérence: Aucun(e).** The magnitude of statistical heterogeneity was high, with $I^2=67\%$; **Evidence indirecte: Aucun(e).** **Imprécision: Sérieux.** Confidence interval includes both benefit and harm; **Biais de publication: Aucun(e).**
8. Addiction to prescription opioids.
9. Revue systématique **Références à l'appui:** [1], [100], [14], [142], [64], [47], [159], [187], [55],
10. **Incohérence: Sérieux.** Point estimates varied substantially, from 0.7% to 15.7%; **Evidence indirecte: Aucun(e).** **Imprécision: Aucun(e).** **Biais de publication: Aucun(e).**
11. Revue systématique **Références à l'appui:** [113],
12. **Incohérence: Aucun(e).** **Evidence indirecte: Aucun(e).** Study setting was the Ontario Drug Benefit Database, including Ontarians eligible for drug coverage. This population may be systematically different than other populations with chronic non-cancer pain; **Imprécision: Aucun(e).** **Biais de publication: Aucun(e).**
13. Revue systématique **Références à l'appui:** [54],
14. **Incohérence: Aucun(e).** **Evidence indirecte: Aucun(e).** Study setting was Group Health Cooperative (GHC), which provides comprehensive care on a prepaid basis to about 500 000 persons in Washington State; **Imprécision: Sérieux.** Small number of events and no confidence interval provided; **Biais de publication: Aucun(e).**
15. Revue systématique **Références à l'appui:** [94],
16. **Risque de biais: Sérieux.** Response rate of 66%. Outcome was self-reported; **Incohérence: Aucun(e).** **Evidence indirecte: Aucun(e).** **Imprécision: Aucun(e).** **Biais de publication: Aucun(e).**

Référence

[73] Gilron I., Bailey JM, Tu D., Holden RR, Weaver DF, Houlden RL : Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. The New England journal of medicine 2005;352(13):1324-34 [Journal](#)

[122] Ko SH, Kwon HS, Yu JM, Baik SH, Park IB, Lee JH, Ko KS, Noh JH, Kim DS, Kim CH, Mok JO, Park TS, Son HS, Cha BY : Comparison of the efficacy and safety of tramadol/acetaminophen combination therapy and gabapentin in the treatment of painful diabetic neuropathy. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association 2010;27(9):1033-40 [Journal](#)

[185] Sakai Y., Ito K., Hida T., Ito S., Harada A. : Pharmacological management of chronic low back pain in older patients: a randomized controlled trial of the effect of pregabalin and opioid administration. European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society 2015;24(6):1309-17 [Journal](#)

Question Clinique / PICO

- Population:** Patients with chronic non-cancer pain considering first line therapy for pain
Intervention: Trial of opioids.
Comparateur: Optimization of therapy with NSAIDs.

Résumé

Minimally important difference for pain on a 10-cm visual analogue scale (VAS) is a reduction of 1 cm.
 Minimally important difference for physical function on a 100 point SF-36 physical component summary score is an increase of 5 points.

Outcome Période	Résultats des études	Différence absolue		Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
		NSAIDs	Opioids		
Gastrointestinal side effects up to 6 months	Risque relatif 2.52 (CI 95% 1.54 - 4.13) Basé sur des données de 3,675 chez des patients 7 Études. ¹ (Essais cliniques randomisés) Suivi 1.5-6 months	37 pour 1000	93 pour 1000	Elevée	Opioid therapy results in a small increase in gastrointestinal side effects.
Pain 1-6 months	Mesuré par: 10-cm VAS Echelle: 0-10 Mieux si inférieure Basé sur des données de: 2,250 chez des patients 13 Études. ² (Essais cliniques randomisés)	Difference: MD 0.49 moins de (CI 95% 1.24 moins de - 0.26 plus de)		Basse Due to serious inconsistency, Due to serious imprecision ³	Opioid therapy may result in little or no difference in pain compared to NSAIDs.

	Suivi 1-6 months			
Physical Function 1-4 months	Mesuré par: SF-36 Echelle: 0-100 Mieux si supérieure Basé sur des données de: 1,972 chez des patients 8 Études. ⁴ (Essais cliniques randomisés) Suivi 4-16 weeks	5.2 (Médiane) Difference: MD 1.5 moins de (CI 95% 3.08 moins de - 0.08 plus de)	Modérée Due to serious imprecision ⁵	Opioid therapy likely results in little or no difference in physical function compared to NSAIDs.
Addiction ⁶ FU not reported	Basé sur des données de 22,278 chez des patients 9 Études. ⁷	Risk of opioid addiction is 5.5% (95% CI 3.91-7.03%)	Modérée Due to serious inconsistency. ⁸	Opioid therapy likely results in an important risk of addiction.
Fatal Overdose median 2.6 years	Basé sur des données de 285,520 chez des patients 1 Études. ⁹	Estimated annual fatal overdose rates were 0.10%, 0.14%, 0.18% , and 0.23% in patients receiving <20 mg morphine equivalent per day, 20-49 mg/day, 50-99 mg/day, and > 100 mg per day respectively.	Elevée ₁₀	Opioid therapy results in a rare but important risk of fatal overdose.
Non-fatal overdose up to 10 years	Basé sur des données de 9,940 chez des patients 1 Études. ¹¹	Estimated annual overdose rates were 0.2%, 0.7%, and 1.8% among patients receiving less than 20 mg/d, 50 to 99 mg/d, and more than 100 mg/d of opioids, respectively.	Modérée Due to serious imprecision ¹²	Opioid therapy likely results in a small but important increase in the risk of non-fatal overdose.
Diversion 1 year	Basé sur des données de 472,200 chez des patients 1 Études. ¹³	Among US adults, the prevalence of nonmedical use of prescription opioids was 4.9% (95% CI, 4.58%-5.22%) in 2013.	Modérée Due to serious risk of bias. ¹⁴	Opioid therapy likely results in an important increase in the risk of diversion.

1. Revue systématique dans les études incluses: [186], [50], [19], [161], [154]. Salzman 1983 was considered as two studies because Dr. Brobyn's patients were treated and analyzed separately from Dr. Salzman's patients. O'Donnell 2009 is considered as two studies because two RCTs are reported in this article. **L'effect basal/comparateur est issu de:** Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention .

2. Revue systématique dans les études incluses: [158], [50], [111], [121], [214], [19], [186], [156], [160], [165], [200], [136]. Salzman 1983 was considered as two studies because Dr. Brobyn's patients were treated and analyzed separately from Dr. Salzman's patients.. **L'effect basal/comparateur est issu de:** Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention .

3. **Incohérence: Sérieux** . The magnitude of statistical heterogeneity was high, with I^2 : 94.5 % ; **Evidence indirecte: Aucun(e)** . **Imprécision: Sérieux** . Wide confidence intervals which include benefit and harm ; **Biais de publication: Aucun(e)** .

4. Revue systématique dans les études incluses: [158], [160], [111], [161], [156], [19], [200], [50]. **L'effect basal/comparateur est issu de:** Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention .

5. **Incohérence: Aucun(e)** . **Evidence indirecte: Aucun(e)** . **Imprécision: Sérieux** . Wide confidence intervals include both benefit and harm ; **Biais de publication: Aucun(e)** .

6. Addiction to prescription opioids.
7. Revue systématique **Références à l'appui:** [55], [1], [100], [14], [142], [64], [47], [159], [187],
8. **Incohérence: Sérieux** . Point estimates varied substantially, from 0.7% to 15.7% ; **Evidence indirecte: Aucun(e)** . **Imprécision: Aucun(e)** . **Biais de publication: Aucun(e)** .
9. Etude primaire **Références à l'appui:** [113],
10. **Incohérence: Aucun(e)** . **Evidence indirecte: Aucun(e)** . Study setting was the Ontario Drug Benefit Database, including Ontarians eligible for drug coverage. This population may be systematically different than other populations with chronic non-cancer pain. ; **Imprécision: Aucun(e)** . **Biais de publication: Aucun(e)** .
11. Etude primaire **Références à l'appui:** [54],
12. **Incohérence: Aucun(e)** . **Evidence indirecte: Aucun(e)** . The study setting was Group Health Cooperative (GHC), which provides comprehensive care on a prepaid basis to about 500 000 persons in Washington State ; **Imprécision: Sérieux** . Small number of events ; **Biais de publication: Aucun(e)** .
13. Revue systématique **Références à l'appui:** [94],
14. **Risque de biais: Sérieux** . Response rate of 66%. Outcome was self-reported ; **Incohérence: Aucun(e)** . **Evidence indirecte: Aucun(e)** . **Imprécision: Aucun(e)** . **Biais de publication: Aucun(e)** .

Référence

[19] Beaulieu AD, Peloso PM, Haraoui B., Bensen W., Thomson G., Wade J., Quigley P., Eisenhoffer J., Harsanyi Z., Darke AC : Once-daily, controlled-release tramadol and sustained-release diclofenac relieve chronic pain due to osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Pain research & management* 2008;13(2):103-10 [PubMed](#)

[50] DeLemos BP, Xiang J., Benson C., Gana TJ, Pascual ML, Rosanna R., Fleming B. : Tramadol hydrochloride extended-release once-daily in the treatment of osteoarthritis of the knee and/or hip: a double-blind, randomized, dose-ranging trial. *American journal of therapeutics* 2011;18(3):216-26 [Journal](#)

[111] Jamison RN, Raymond SA, Slawsby EA, Nedeljkovic SS, Katz NP : Opioid therapy for chronic noncancer back pain. A randomized prospective study. *Spine* 1998;23(23):2591-600 [PubMed](#)

[121] Kim SY, Ryou JW, Hur JW : Comparison of effectiveness and safety of tramadol/acetaminophen and non-steroidal anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) for treatment of knee osteoarthritis in elderly patients. *Journal of rheumatic diseases* 2012;19(1):25-9 [Journal Website](#)

[136] Liu GH, Liu JM : Efficacy of oxycodone-acetaminophen on postherpetic neuralgia in patients with zoster. [Chinese]. *Chinese journal of new drugs* 2009;18(8):722-723+740 [Website](#)

[154] O'Donnell JB, Ekman EF, Spalding WM, Bhadra P, McCabe D., Berger MF : The effectiveness of a weak opioid medication versus a cyclo-oxygenase-2 (COX-2) selective non-steroidal anti-inflammatory drug in treating flare-up of chronic low-back pain: results from two randomized, double-blind, 6-week studies. *The Journal of international medical research* 2009;37(6):1789-802 [Journal](#)

[156] Park KS, Choi JJ, Kim WU, Min JK, Park SH, Cho CS : The efficacy of tramadol/acetaminophen combination tablets (Ultracet(R)) as add-on and maintenance therapy in knee osteoarthritis pain inadequately controlled by nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID). *Clinical rheumatology* 2012;31(2):317-23 [Journal](#)

[158] Parr G., Darekar B., Fletcher A., Bulpitt CJ : Joint pain and quality of life; results of a randomised trial. *British journal of clinical pharmacology* 1989;27(2):235-42

[160] Pavelka Jr K., Peliskova Z., Stehlikova H., Repas C. : Comparison of the effectiveness of tramadol and diclofenac in the symptomatic treatment of osteoarthritis. [Czech]. *Ceska revmatologie* 1995;3(4):171-176 [Website](#)

[161] Pavelka K., Peliskova Z., Stehlikova H., Ratcliffe S., Repas C. : Intraindividual differences in pain relief and functional improvement in osteoarthritis with diclofenac or tramadol. *Clinical drug investigation* 1998;16(6):421-9

[165] Qin L., Jiang F., Hu X.Q. : Effect of treating fibromyalgia syndrome with the combination of Tramadol and Amitriptyline. Chinese journal of rural medicine and pharmacy [zhong Guo Xiang Cun Yi Yao za Zhi] 2009;16(3):

[186] Salzman RT, Brobyn RD : Long-term comparison of suprofen and propoxyphene in patients with osteoarthritis. Pharmacology 1983;27 Suppl 1 55-64

[200] Tetsunaga T., Tetsunaga T., Tanaka M., Ozaki T. : Efficacy of tramadol-acetaminophen tablets in low back pain patients with depression. Journal of orthopaedic science : official journal of the Japanese Orthopaedic Association 2015;20(2):281-6 [Journal](#)

[214] Vlok GJ, van Vuren JP : Comparison of a standard ibuprofen treatment regimen with a new ibuprofen/paracetamol/codeine combination in chronic osteo-arthritis. South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde 1987;Suppl 1, 4-6

Question Clinique / PICO

Population: Patients with chronic non-cancer pain considering first line therapy for pain
Intervention: Trial of opioids.
Compareur: Optimization of therapy with tricyclic antidepressants.

Résumé

Minimally important difference for pain on a 10-cm visual analogue scale (VAS) is a reduction of 1 cm.

Minimally important difference for physical function on a 100 point SF-36 physical component summary score is an increase of 5 points.

Outcome Période	Résultats des études	Différence absolue		Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
		Antidepressants	Opioids		
Pain 5-8 weeks	Mesuré par: 10-cm VAS Echelle: 0-10 Mieux si inférieure Basé sur des données de: 276 chez des patients 3 Études. ¹ (Essais cliniques randomisés) Suivi 5-8 weeks		Difference: MD 0.15 moins de (CI 95% 1.04 moins de - 0.74 plus de)	Basse Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision ²	Opioids may result in little to no difference in pain compared to tricyclic antidepressants.
Physical Function 5-6 weeks	Mesuré par: SF-36 Echelle: 0-100 Mieux si supérieure Basé sur des données de: 160 chez des patients 2 Études. ³ (Essais cliniques randomisés)		10.7 (Moyenne) Difference: MD 5.29 moins de (CI 95% 13.7 moins de - 3.12 plus de)	Basse Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision ⁴	Opioids may result in little to no difference in physical function compared to tricyclic antidepressants.

	Suivi 5-6 weeks			
Fatal overdose median 2.6 years	Basé sur des données de 285,520 chez des patients 1 Études.	Estimated annual fatal overdose rates were 0.10%, 0.14%, 0.18% , and 0.23% in patients receiving <20 mg morphine equivalent per day, 20-49 mg/day, 50-99 mg/day, and >100 mg per day respectively.	Elevée 5	Opioid therapy results in a rare but important risk of fatal overdose.
Non-fatal overdose up to 10 years	Basé sur des données de 9,940 chez des patients 1 Études.	Estimated annual overdose rates were 0.2%, 0.7%, and 1.8% among patients receiving less than 20 mg/d, 50 to 99 mg/d, and more than 100 mg/d of opioids, respectively.	Modérée Due to serious imprecision 6	Opioid therapy likely results in a small but important increase in the risk of non-fatal overdose.
Diversión 1 year	Basé sur des données de 472,200 chez des patients 1 Études.	Among US adults, the prevalence of nonmedical use of prescription opioids was 4.9% (95% CI, 4.58%-5.22%) in 2013.	Modérée Due to serious risk of bias. 7	Opioid therapy likely results in an increase in the risk of diversion.
Addiction 8	Basé sur des données de 22,278 chez des patients 9 Études.	Risk of opioid addiction is 5.5% (95% CI 3.91-7.03%)	Modérée Due to serious inconsistency. 9	Opioid therapy likely results in an important risk of addiction.

1. Revue systématique dans les études incluses: [227], [74], [120]. **L'effect basal/comparateur est issu de:** Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention .
2. **Risque de biais: Sérieux** . High loss to follow up in all studies (>25%) ; **Incohérence: Aucun(e)** . **Evidence indirecte: Aucun(e)** . Follow up time is short, max 6 weeks ; **Imprécision: Sérieux** . Confidence interval includes benefit and harm ; **Biais de publication: Aucun(e)** .
3. Revue systématique dans les études incluses: [74], [120]. **L'effect basal/comparateur est issu de:** Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention .
4. **Risque de biais: Sérieux** . High loss to follow up in all studies (>25%) ; **Incohérence: Aucun(e)** . **Evidence indirecte: Aucun(e)** . Follow up time is short, max 6 weeks ; **Imprécision: Sérieux** . Confidence interval includes benefit and harm ; **Biais de publication: Aucun(e)** .
5. **Incohérence: Aucun(e)** . **Evidence indirecte: Aucun(e)** . Study setting was the Ontario Drug Benefit Database, including Ontarians eligible for drug coverage. This population may be systematically different than other populations with chronic non-cancer pain ; **Imprécision: Aucun(e)** . **Biais de publication: Aucun(e)** .
6. **Incohérence: Aucun(e)** . **Evidence indirecte: Aucun(e)** . Study setting was Group Health Cooperative, which provides comprehensive care on a prepaid basis to about 500 000 persons in Washington State ; **Imprécision: Sérieux** . Small number of events and no confidence interval provided ; **Biais de publication: Aucun(e)** .
7. **Risque de biais: Sérieux** . Response rate of 66%. Outcome was self-reported ; **Incohérence: Aucun(e)** . **Evidence indirecte: Aucun(e)** . **Imprécision: Aucun(e)** . **Biais de publication: Aucun(e)** .
8. Addiction to prescription opioids.
9. **Incohérence: Sérieux** . Point estimates varied substantially, from 0.7%-15.7% ; **Evidence indirecte: Aucun(e)** . **Imprécision: Aucun(e)** . **Biais de publication: Aucun(e)** .

Référence

[74] Gilron I., Tu D., Holden RR, Jackson AC, DuMerton-Shore D. : Combination of morphine with nortriptyline for neuropathic pain. *Pain* 2015;156(8):1440-8 [Journal](#)

[120] Khoromi S., Cui L., Nackers L., Max MB : Morphine, nortriptyline and their combination vs. placebo in patients with chronic lumbar root pain. *Pain* 2007;130(1-2):66-75 [Journal](#)

[227] Raja SN, Haythornthwaite JA, Pappagallo M, Clark MR, Travison TG, Sabeen S, Royall RM, Max MB : Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial.. *Neurology* 2002;59(7):1015-21 [Pubmed](#)

Question Clinique / PICO

- Population:** Patients with chronic non-cancer pain considering first line therapy for pain
Intervention: Trial of opioids.
Compareur: Optimization of therapy with nabilone.

Résumé

Minimally important difference for pain on a 10-cm visual analogue scale (VAS) is a reduction of 1 cm.

Minimally important difference for physical function on a 100 point SF-36 physical component summary score is an increase of 5 points.

Outcome Période	Résultats des études	Différence absolue		Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
		Trial of opioids	Nabilone		
Pain 6 weeks	Mesuré par: 10 cm VAS Echelle: 0-10 Mieux si inférieure Basé sur des données de: 73 chez des patients 1 Études. ¹ (Essais cliniques randomisés) Suivi 6 weeks	Difference: MD 0.13 moins de (CI 95% 1.04 moins de - 0.77 plus de)		Basse Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision ²	Opioids may result in little to no difference in pain compared to nabilone.
Physical function 6 weeks	Mesuré par: SF-36 Echelle: 0-100 Mieux si supérieure Basé sur des données de: 71 chez des patients 1 Études. ³ (Essais cliniques randomisés) Suivi 6 weeks	Difference: MD 1.2 moins de (CI 95% 4.5 moins de - 2.1 plus de)		Basse Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision ⁴	Opioids may result in little to no difference in physical function compared to nabilone.

1. Etude primaire [65]. **L'effect basal/comparateur est issu de:** Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention .
2. **Risque de biais: Sérieux** . Did not report randomization or allocation; LTFU 33% ; **Incohérence: Aucun(e)** . **Evidence indirecte: Aucun(e)** . **Imprécision: Sérieux** . Confidence interval includes benefit and harm ;
3. Etude primaire [65]. **L'effect basal/comparateur est issu de:** Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention .
4. **Risque de biais: Sérieux** . Did not report randomization or allocation; LTFU 33% ; **Incohérence: Aucun(e)** . **Evidence indirecte: Aucun(e)** . **Imprécision: Sérieux** . Confidence interval includes benefit and harm ;

Référence

[65] Frank B., Serpell MG, Hughes J., Matthews JN, Kapur D. : Comparison of analgesic effects and patient tolerability of nabilone and dihydrocodeine for chronic neuropathic pain: randomised, crossover, double blind study. *BMJ (Clinical research ed.)* 2008;336(7637):199-201 [Journal](#)

Question Clinique / PICO

Population: Patients with chronic non-cancer pain considering first line therapy for pain
Intervention: Trial of opioids.
Comparateur: Optimization of therapy with mexiletine.

Résumé

Minimally important difference for pain on a 10-cm visual analogue scale (VAS) is a reduction of 1 cm.

Outcome Période	Résultats des études	Différence absolue		Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
		Mexiletine	Trial of opioids		
Pain 2 months	Mesuré par: 10 cm VAS Echelle: 0-10 Mieux si inférieure Basé sur des données de: 50 chez des patients 1 Études. ¹ (Essais cliniques randomisés) Suivi 8 weeks	Difference: MD 1.3 moins de (CI 95% 2.15 moins de - 0.45 moins de)		Modérée Due to serious risk of bias ²	Opioid therapy likely results in a small but important improvement in pain compared to mexiletine.

1. Etude primaire [224]. **L'effect basal/comparateur est issu de:** Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention .
2. **Risque de biais: Sérieux** . Loss to follow-up 42% ; **Incohérence: Aucun(e)** . **Evidence indirecte: Aucun(e)** . **Imprecision: Aucun(e)** .

Référence

[224] Wu CL, Agarwal S., Tella PK, Klick B., Clark MR, Haythornthwaite JA, Max MB, Raja SN : Morphine versus mexiletine for treatment of postamputation pain: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Anesthesiology* 2008;109(2):289-96
[Journal](#)

Recommandation 2: Pour les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse, sans troubles liés à l'utilisation de substances actuel ou passé et ne présentant pas d'autres troubles psychiatriques graves actuels, qui souffrent de douleur problématique et persistante malgré l'optimisation de leur traitement non opioïde

Recommandation Faible

Nous suggérons d'ajouter un essai d'opioïdes plutôt que de poursuivre le traitement sans opioïdes.

Par essai d'opioïdes, nous entendons l'amorce, le titrage et le monitoring de la réaction du patient, avec interruption du traitement opioïde si aucune amélioration importante du contrôle de la douleur ou de la capacité fonctionnelle n'est obtenue. Les études ayant identifié les troubles liés à l'utilisation de substances en tant que facteurs de risque d'effets indésirables ont caractérisé ces troubles comme étant un abus et une dépendance à l'alcool ou aux médicaments narcotiques, et y ont parfois fait référence en tant que diagnostics CIM-9. Les maladies mentales les plus fréquemment identifiées dans les études comme étant des facteurs de risque de pronostics indésirables étaient l'anxiété et la dépression, y compris les définitions de la CIM-9, ainsi que les « diagnostics psychiatriques », les « troubles de l'humeur », et l'état de stress post-traumatique.

Conseils Pratiques

Le tableau 3 énumère les différentes options possibles pour l'amorce d'un traitement opioïde. Le tableau 4 indique les opioïdes qui ne devraient pas être utilisés lors d'une première prescription.

Tableau 3 : Options opioïdes pour l'amorce d'un essai de traitement chez les patients atteints de douleur chronique non cancéreuse

Opioïde	Remarques
Morphine	Éviter en cas d'insuffisance rénale
Oxycodone	~1,5 x plus puissante que la morphine. Disponible en préparation à emballage inviolable
Hydromorphone	~5 x plus puissante que la morphine. Disponible en préparation à emballage inviolable
Oxycodone/Naloxone	La combinaison avec la naloxone pourrait minimiser la constipation et possiblement agir comme élément dissuasif d'abus
Buprénorphine	Préférer les préparations orales plutôt que transdermiques pour l'essai initial
Codéine	
Tapentadol	Disponible en préparation à emballage inviolable. Inhibiteur du recaptage de la noradrénaline combinée et opioïde faible
Tramadol	Un promédicament (inhibiteur du recaptage de la sérotonine-norépinéphrine) converti en opioïde de façon très variable.

Tableau 4 : Opioïdes non recommandés pour l'amorce d'un essai de traitement chez les patients atteints de douleur chronique non cancéreuse

Opioïde	Remarques
Méthadone	Nécessite une exemption spécifique de Santé Canada pour être prescrite
Fentanyl (transdermique)	Contre-indiqué chez les patients naïfs aux opioïdes
Mépéridine	Efficacité limitée; les métabolites toxiques s'accumulent à de fortes doses ou en cas d'insuffisance rénale
Pentazocine	Efficacité limitée. Incidence élevée de dysphorie

Quelques principes directeurs pour l'amorce d'un traitement à base d'opioïdes

- Malgré la disponibilité de divers outils de dépistage, aucun outil n'a prouvé son efficacité pour dépister les patients auxquels il ne faudrait pas prescrire de traitement opioïde^[119]
- Amorcer le traitement à la dose d'opioïde la plus faible qui soit disponible
- Les ordonnances ne devraient être rédigées que par le médecin traitant principal, et pour une durée maximale de 28 jours à la fois. L'intervalle entre les ordonnances pourrait être plus court à l'amorce du traitement, en cas de détournement suspecté ou pendant l'ajustement de la dose
- Chez les patients souffrant de douleur continue, y compris au repos, les cliniciens peuvent prescrire des opioïdes à libération contrôlée tant pour le confort que pour la simplicité du traitement pendant la journée. En cas de douleur liée à l'activité, un traitement à libération modifiée pourrait ne pas être nécessaire et le traitement opioïde pourrait être amorcé avec une posologie à libération immédiate seulement.
- Pendant la phase d'ajustement de la dose, il faut conseiller aux patients d'éviter de conduire un véhicule motorisé jusqu'à ce qu'une posologie stable soit établie et qu'il soit certain que l'opioïde ne provoque pas de sédation. Cela est particulièrement vrai en cas de prise d'opioïdes en concomitance avec de l'alcool, des benzodiazépines ou d'autres médicaments ayant un effet sédatif
- Une période de 3-6 mois devrait suffire pour réaliser un essai raisonnable du traitement; les opioïdes procurent un soulagement moindre de la douleur après 3 mois et certains patients pourraient poursuivre leur traitement afin de contrôler les symptômes de sevrage entre les doses
- Les patients vont manifester une tolérance et un syndrome de sevrage après deux à quatre semaines seulement. Cela entravera considérablement tout effort de réduire la dose d'opioïdes si l'essai s'avère inefficace.
- Les autres effets indésirables potentiels des opioïdes dont il faut tenir compte comprennent les chutes, les fractures, la dépendance physique, les accidents de véhicules motorisés, les troubles respiratoires du sommeil (notamment l'apnée du sommeil), la dépression et une dégradation de la douleur (hyperalgésie induite par les opioïdes).

Information Clé

Bénéfices et risques

Petit bénéfices nets, ou petite différence liée à l'option recommandée

L'ajout d'opioïdes à un traitement non opioïde entraîne une réduction de la douleur (le risque attribuable à un facteur donné pour obtenir une réduction importante de la douleur étant de 12,3 %) et une augmentation de l'amélioration de la capacité fonctionnelle (le risque attribuable à un facteur donné pour obtenir une amélioration importante de la capacité fonctionnelle étant de 10,0 %), comparativement à la poursuite du traitement en place sans opioïdes. Les opioïdes augmentent le risque d'événements indésirables gastro-intestinaux par rapport à un traitement non opioïde seul (64 événements de plus par 1000 patients traités).[30] Les opioïdes sont associés à un risque de dépendance psychologique de 5,5 % et, à de très faibles doses (< 20 DME/jour), un risque de 0,2 % de surdose non fatale et un risque de 0,1 % de surdose fatale; le risque de surdose augmente avec des doses plus élevées d'opioïdes. En 2013, 4,9 % des Américains admettaient faire un usage non médical d'opioïdes de prescription. Selon les données tirées de sondages réalisés auprès de la population, les chiffres sont semblables parmi les adultes canadiens.[60]

Qualité de l'évidence

Modérée

Les données probantes concernant la douleur, la capacité physique fonctionnelle et les effets secondaires gastro-intestinaux s'appuient sur des études randomisées de qualité élevée portant sur 12 000-17 000 patients. La plupart des études ont été financées de façon commerciale par des compagnies pharmaceutiques.

Nous avons pris pour acquis que les décès dus aux opioïdes, les surdoses non fatales d'opioïdes, la dépendance psychologique aux opioïdes de prescription et le détournement d'opioïdes ne survenaient que chez les personnes auxquelles des opioïdes avaient été prescrits pour le traitement de la douleur chronique non cancéreuse, et non pas chez celles souffrant de douleur chronique non cancéreuse mais auxquelles aucun opioïde n'avait été prescrit. Par conséquent, nous sommes très confiants que le taux d'événements de ces pronostics chez les personnes ne suivant pas un traitement opioïde est nul. Ainsi, sur la base des études à un bras portant sur des patients sous opioïdes, nous pouvons déclarer en toute confiance que le taux d'événements représente la différence de taux d'événements entre les patients auxquels des opioïdes ont été prescrits *versus* ceux auxquels aucun opioïde n'a été prescrit.

Valeurs et préférences

Importante variabilité attendue, ou incertaine

Les patients accordent beaucoup de valeur au soulagement de la douleur, mais ils accordent également une valeur importante au fait d'éviter les événements indésirables que sont les nausées graves, les vomissements et la constipation. Les patients pourraient accorder une plus grande valeur au fait de ne pas souffrir de ces événements indésirables qu'à un soulagement modeste de la douleur. La société en général accorde beaucoup de valeur au fait d'éviter les effets secondaires rares mais graves tels que la dépendance psychologique, la surdose et le décès. Ceci se reflète dans les décisions prises concernant d'autres médicaments ayant des effets secondaires rares graves, ainsi que dans les réactions du public et des politiques en ce qui touche au détournement, au décès et à la dépendance psychologique liés à l'utilisation d'opioïdes.

Les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse pourraient n'accorder qu'une importance moindre au fait d'éviter les effets secondaires graves tels que la dépendance psychologique, la surdose ou le décès; bien souvent, ils sont d'accord de courir le risque de tels effets pour soulager leur douleur. En effet, même si le soulagement est léger, il demeure important pour ces patients. Ceci étant dit, si des patients devaient subir un événement indésirable rare mais grave, leurs valeurs tendront alors à s'aligner davantage sur les valeurs sociétales.

Ressources

Problème important ou potentiel mais non examinée

Impact économique du mésusage et de l'abus d'opioïdes

Les coûts médicaux de l'abus d'opioïdes sont considérables, et sont en partie dus aux comorbidités associées à l'abus d'opioïdes.[72] Lorsque les coûts sont couverts par les régimes d'assurance, cela se traduit en une augmentation du fardeau sociétal; les estimations vont de 900-2551 € par patient par année en Europe à un surcoût annuel moyen de 15 183 USD par prestataire du programme Medicaid.[194][222] En outre, les risques ne se limitent pas aux patients, comme le démontre l'exposition involontaire d'enfants à des opioïdes de prescription[59] et les comportements criminels liés aux drogues.[177] Les coûts indirects comprennent le fardeau économique d'une dépendance aux opioïdes non traitée, du crime et de la perte de productivité.[177]

Raison

Les opioïdes, lorsqu'ils sont ajoutés à des médicaments non opioïdes, permettent en général d'obtenir des améliorations modestes au

niveau de la douleur et de la capacité fonctionnelle. Les effets indésirables relativement fréquents sont la constipation, les nausées et vomissements, la dépendance, ainsi qu'un risque faible mais important de surdose involontaire, laquelle peut être fatale. Le risque de surdose involontaire augmente proportionnellement à la dose quotidienne prescrite.

Question Clinique / PICO

- Population:** Patients with chronic non-cancer pain, without current or past substance use disorder and without other current serious psychiatric disorders, whose therapy is optimized with non-opioids with persistent problematic pain
- Intervention:** Trial of opioids.
- Comparateur:** Continue established therapy without opioids.

Résumé

Minimally important difference for pain on a 10-cm visual analogue scale (VAS) is a reduction of 1 cm.

Minimally important difference for physical function on a 100 point SF-36 physical component summary score is an increase of 5 points.

Outcome Période	Résultats des études	Différence absolue		Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
		continuing established therapy without opioids	Opioid therapy		
Pain (difference in patients who achieve the MID or greater)¹ 3-6 months	Risque relatif 1.25 (CI 95% 1.21 - 1.29) Basé sur des données de 13,876 chez des patients 27 Études. ² (Essais cliniques randomisés) Suivi 3-6 months	448 pour 1000	560 pour 1000	Elevée ³	Opioid therapy results in a small but important increase in the the proportion of patients who will achieve a 1 cm reduction of pain on a 10 cm VAS compared with placebo.
Physical function (difference in patients who achieve the MID or greater)⁴ 1-6 months	Risque relatif 1.24 (CI 95% 1.17 - 1.3) Basé sur des données de 12,058 chez des patients 33 Études. ⁵ (Essais cliniques randomisés) Suivi 1-6 months	424 pour 1000	526 pour 1000	Elevée ⁶	Opioid therapy results in a small but important increase in the the proportion of patients who will achieve 5 point increase on the SF-36 physical component summary scale compared with placebo.
Gastrointestinal side effects 4-26 weeks	Risque relatif 3.08 (CI 95% 2.53 - 3.75) Basé sur des données de 14,449 chez des patients 36 Études. ⁷ (Essais cliniques randomisés) Suivi 4-26 weeks	28 pour 1000	86 pour 1000	Elevée ⁸	Opioid therapy results in an increase in gastrointestinal side effects

<p>Pain 3-6 months</p>	<p>Mesuré par: 10 cm VAS Echelle: 0-10 Mieux si inférieure Basé sur des données de: 13,876 chez des patients 27 Études.⁹ (Essais cliniques randomisés) Suivi 3-6 months</p>	<p>Difference: MD 0.64 moins de (CI 95% 0.76 moins de - 0.53 moins de)</p>	<p>Elevée 10</p>	<p>Opioid therapy results in a small but important improvement in pain</p>
<p>Physical function 1-6 months</p>	<p>Mesuré par: SF-36 physical component summary scale Echelle: 0-100 Mieux si supérieure Basé sur des données de: 12,058 chez des patients 33 Études.¹¹ (Essais cliniques randomisés) Suivi 1-6 months</p>	<p>3.35 (Médiane) Difference: MD 2.16 plus de (CI 95% 1.56 plus de - 2.76 plus de)</p>	<p>Elevée 12</p>	<p>Opioid therapy results in a small but important improvement in physical function</p>
<p>Addiction¹³ FU not reported</p>	<p>Basé sur des données de 22,278 chez des patients 9 Études.¹⁴</p>	<p>Risk of opioid addiction is 5.5% (95% CI 3.91-7.03%)</p>	<p>Modérée Due to serious inconsistency¹⁵</p>	<p>Opioid therapy likely results in an important risk of addiction.</p>
<p>Fatal overdose median 2.6 years</p>	<p>Basé sur des données de 285,520 chez des patients 1 Études.¹⁶</p>	<p>Estimated annual fatal overdose rates were 0.10%, 0.14%, 0.18% , and 0.23% in patients receiving <20 mg morphine equivalent per day, 20-49 mg/day, 50-99 mg/day, and >100 mg per day respectively.</p>	<p>Elevée 17</p>	<p>Opioid therapy results in a rare but important risk of fatal overdose.</p>
<p>Non-fatal overdose up to 10 years</p>	<p>Basé sur des données de 9,940 chez des patients 1 Études.¹⁸</p>	<p>Risk of non-fatal overdose is 0.2%.</p>	<p>Modérée Due to serious imprecision¹⁹</p>	<p>Opioid therapy likely results in a small but important increase in the risk of non-fatal overdose.</p>
<p>Diversion 1 year</p>	<p>Basé sur des données de 472,200 chez des patients 1 Études.²⁰</p>	<p>Among US adults, the prevalence of nonmedical use of prescription opioids was 4.9% (95% CI, 4.58%-5.22%) in 2013.</p>	<p>Modérée Due to serious risk of bias²¹</p>	<p>Opioid therapy likely results in an important increase in the risk of diversion.</p>

1. Proportion of patients achieving the MID of pain: a reduction of 1 cm on a 10-cm visual analogue scale.

2. Revue systématique dans les études incluses: [221], [56], [203], [115], [197], [95], [215], [50], [213], [92], [174], [33], [173], [26], [190], [20], [184], [3], [163], [27], [116], [69], [172], [217], [171], [220], [67]. **L'effect basal/comparateur est issu de:** Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention .

3. **Incohérence: Aucun(e) . Evidence indirecte: Aucun(e) . Imprécision: Aucun(e) . Biais de publication: Aucun(e) .** Mostly commercially funded studies, Asymmetrical funnel plot ;

4. Proportion of patients achieving the MID of function improvement: 5 points on SF-36 physical component summary score
5. Revue systématique dans les études incluses: [78], [3], [184], [116], [66], [131], [197], [20], [69], [50], [221], [172], [139], [42], [226], [174], [115], [56], [217], [163], [79], [26], [44], [171], [91], [35], [215], [92], [202], [73], [33], [213], [144]. **L'effect basal/comparateur est issu de:** Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention .
6. **Incohérence: Aucun(e) . Evidence indirecte: Aucun(e) . Imprécision: Aucun(e) . Biais de publication: Aucun(e) .** Mostly commercially funded studies, Removed studies with SE>3 (small study effect) ;
7. Revue systématique dans les études incluses: [92], [163], [216], [50], [27], [95], [79], [190], [44], [67], [226], [171], [75], [91], [221], [24], [20], [147], [115], [197], [213], [66], [152], [202], [3], [217], [144], [143], [69], [33], [63], [78], [129], [25], [184], [203]. **L'effect basal/comparateur est issu de:** Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention .
8. **Incohérence: Aucun(e) . Evidence indirecte: Aucun(e) . Imprécision: Aucun(e) . Biais de publication: Aucun(e) .** Mostly commercially funded studies ;
9. Revue systématique dans les études incluses: [56], [95], [116], [220], [190], [50], [213], [215], [20], [69], [172], [3], [26], [115], [92], [184], [221], [27], [197], [174], [173], [67], [163], [203], [217], [33], [171]. **L'effect basal/comparateur est issu de:** Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention .
10. **Incohérence: Aucun(e) . Evidence indirecte: Aucun(e) . Imprécision: Aucun(e) . Biais de publication: Aucun(e) .** Asymmetrical funnel plot, Mostly commercially funded studies ;
11. Revue systématique dans les études incluses: [171], [202], [197], [221], [26], [20], [42], [116], [226], [78], [174], [184], [56], [50], [131], [69], [33], [44], [163], [79], [91], [213], [144], [215], [3], [92], [115], [66], [35], [139], [172], [217], [73]. **L'effect basal/comparateur est issu de:** Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention .
12. **Incohérence: Aucun(e) . Evidence indirecte: Aucun(e) . Imprécision: Aucun(e) . Biais de publication: Aucun(e) .** Mostly commercially funded studies, Removed studies with SE>3 (small study effect) ;
13. Addiction to prescription opioids.
14. Revue systématique **Références à l'appui:** [187], [55], [1], [100], [14], [142], [64], [47], [159],
15. **Incohérence: Sérieux .** Point estimates vary widely (0.7%-15.7%) ; **Evidence indirecte: Aucun(e) . Imprécision: Aucun(e) . Biais de publication: Aucun(e) .**
16. Etude primaire **Références à l'appui:** [113],
17. **Incohérence: Aucun(e) . Evidence indirecte: Aucun(e) .** Study setting was the Ontario Drug Benefit Database, including Ontarians eligible for drug coverage. This population may be systematically different than other populations with chronic non-cancer pain ; **Imprécision: Aucun(e) . Biais de publication: Aucun(e) .**
18. Etude primaire **Références à l'appui:** [54],
19. **Incohérence: Aucun(e) . Evidence indirecte: Aucun(e) .** The study setting was Group Health Cooperative (GHC), which provides comprehensive care on a prepaid basis to about 500 000 persons in Washington State ; **Imprécision: Sérieux .** Small number of events and no confidence interval provided ; **Biais de publication: Aucun(e) .**
20. Etude primaire **Références à l'appui:** [94],
21. **Risque de biais: Sérieux .** Response rate of 66%. Outcome was self-reported ; **Incohérence: Aucun(e) . Evidence indirecte: Aucun(e) . Imprécision: Aucun(e) . Biais de publication: Aucun(e) .**

Référence

[3] Afilalo M., Etropolski MS, Kuperwasser B., Kelly K., Okamoto A., Van Hove I., Steup A., Lange B., Rauschkolb C., Haeussler J. : Efficacy and safety of Tapentadol extended release compared with oxycodone controlled release for the management of moderate to severe chronic pain related to osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study. *Clinical drug investigation* 2010;30(8):489-505 [Journal](#)

[20] Bennett RM, Kamin M., Karim R., Rosenthal N. : Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *The American journal of medicine* 2003;114(7):537-45 [Pubmed](#)

- [24] Boureau F., Legallacier P., Kabir-Ahmadi M. : Tramadol in post-herpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2003;104(1-2):323-31 [PubMed](#)
- [25] Breivik H., Collett B., Ventafridda V., Cohen R., Gallacher D. : Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *European journal of pain (London, England)* 2006;10(4):287-333 [Journal](#)
- [26] Breivik H., Ljosaa TM, Stengaard-Pedersen K., Persson J., Aro H., Villumsen J., Tvinness D. : A 6-months, randomised, placebo-controlled evaluation of efficacy and tolerability of a low-dose 7-day buprenorphine transdermal patch in osteoarthritis patients naive to potent opioids. *Scandinavian journal of pain* 2010;1(3):122-141 [Website](#)
- [27] Burch F., Fishman R., Messina N., Corser B., Radulescu F., Sarbu A., Craciun-Nicodin MM, Chiriac R., Beaulieu A., Rodrigues J., Beignot-Devalmont P., Duplan A., Robertson S., Fortier L., Bouchard S. : A comparison of the analgesic efficacy of Tramadol Contramid OAD versus placebo in patients with pain due to osteoarthritis. *Journal of pain and symptom management* 2007;34(3):328-38 [Journal](#)
- [33] Buynak R., Shapiro DY, Okamoto A., Van Hove I., Rauschkolb C., Steup A., Lange B., Lange C., Etropolski M. : Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase III study. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2010;11(11):1787-804 [Journal](#)
- [35] Caldwell JR, Rapoport RJ, Davis JC, Offenberg HL, Marker HW, Roth SH, Yuan W., Eliot L., Babul N., Lynch PM : 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. *Journal of pain and symptom management* 2002;23(4):278-91 [PubMed](#)
- [42] Chu LF, D'Arcy N., Brady C., Zamora AK, Young CA, Kim JE, Clemenson AM, Angst MS, Clark JD : Analgesic tolerance without demonstrable opioid-induced hyperalgesia: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of sustained-release morphine for treatment of chronic nonradicular low-back pain. *Pain* 2012;153(8):1583-92 [Journal](#)
- [44] Cloutier C., Taliano J., O'Mahony W., Csanadi M., Cohen G., Sutton I., Sinclair D., Awde M., Henein S., Robinson L., Eisenhoffer J., Piraino PS, Harsanyi Z., Michalko KJ : Controlled-release oxycodone and naloxone in the treatment of chronic low back pain: a placebo-controlled, randomized study. *Pain research & management* 2013;18(2):75-82 [PubMed](#)
- [50] DeLemos BP, Xiang J., Benson C., Gana TJ, Pascual ML, Rosanna R., Fleming B. : Tramadol hydrochloride extended-release once-daily in the treatment of osteoarthritis of the knee and/or hip: a double-blind, randomized, dose-ranging trial. *American journal of therapeutics* 2011;18(3):216-26 [Journal](#)
- [56] Emkey R., Rosenthal N., Wu SC, Jordan D., Kamin M. : Efficacy and safety of tramadol/acetaminophen tablets (Ultracet) as add-on therapy for osteoarthritis pain in subjects receiving a COX-2 nonsteroidal antiinflammatory drug: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of rheumatology* 2004;31(1):150-6
- [63] Fleischmann RM, Caldwell JR, Roth SH, Tesser JRP, Olson W., Kamin M. : Tramadol for the treatment of joint pain associated with osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Current therapeutic research - clinical and experimental* 2001;62(2):113-128 [Website](#)
- [66] Freeman R., Raskin P., Hewitt DJ, Vorsanger GJ, Jordan DM, Xiang J., Rosenthal NR : Randomized study of tramadol/acetaminophen versus placebo in painful diabetic peripheral neuropathy. *Current medical research and opinion* 2007;23(1):147-61 [Journal](#)
- [67] Friedmann N., Klutzaritz V., Webster L. : Efficacy and safety of an extended-release oxycodone (Remoxy) formulation in patients with moderate to severe osteoarthritic pain. *Journal of opioid management* 2011;7(3):193-202 [PubMed](#)
- [69] Gana TJ, Pascual ML, Fleming RR, Schein JR, Janagap CC, Xiang J., Vorsanger GJ : Extended-release tramadol in the treatment of osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Current medical research and opinion* 2006;22(7):1391-401 [Journal](#)
- [73] Gilron I., Bailey JM, Tu D., Holden RR, Weaver DF, Houlden RL : Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic

pain. *The New England journal of medicine* 2005;352(13):1324-34 [Journal](#)

[75] Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK : Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2003;60(6):927-34

[78] Gordon A., Callaghan D., Spink D., Cloutier C., Dzungowski P., O'Mahony W., Sinclair D., Rashid S., Buckley N., Cohen G., Kim J., Boulanger A., Piraino PS, Eisenhoffer J., Harsanyi Z., Darke AC, Michalko KJ : Buprenorphine transdermal system in adults with chronic low back pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study, followed by an open-label extension phase. *Clinical therapeutics* 2010;32(5):844-60 [Journal](#)

[79] Gordon A., Rashid S., Moulin DE, Clark AJ, Beaulieu AD, Eisenhoffer J., Piraino PS, Quigley P., Harsanyi Z., Darke AC : Buprenorphine transdermal system for opioid therapy in patients with chronic low back pain. *Pain research & management* 2010;15(3):169-78

[91] Hale M., Khan A., Kutch M., Li S. : Once-daily OROS hydromorphone ER compared with placebo in opioid-tolerant patients with chronic low back pain. *Current medical research and opinion* 2010;26(6):1505-18 [Journal](#)

[92] Hale ME, Zimmerman TR, Eyal E., Malamut R. : Efficacy and safety of a hydrocodone extended-release tablet formulated with abuse-deterrence technology in patients with moderate-to-severe chronic low back pain. *Journal of opioid management* 2015;11(6):507-18 [Journal](#)

[95] Hanna M., O'Brien C., Wilson MC : Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. *European journal of pain (London, England)* 2008;12(6):804-13 [Journal](#)

[115] Katz N., Hale M., Morris D., Stauffer J. : Morphine sulfate and naltrexone hydrochloride extended release capsules in patients with chronic osteoarthritis pain. *Postgraduate medicine* 2010;122(4):112-28 [Journal](#)

[116] Katz N., Kopecky EA, O'Connor M., Brown RH, Fleming AB : A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, safety, tolerability, and efficacy study of Xtampza ER in patients with moderate-to-severe chronic low back pain. *Pain* 2015;156(12):2458-67 [Journal](#)

[129] Langford R., McKenna F., Ratcliffe S., Vojtassak J., Richarz U. : Transdermal fentanyl for improvement of pain and functioning in osteoarthritis: a randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis and rheumatism* 2006;54(6):1829-37 [Journal](#)

[131] Lee JH, Lee CS : A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of the extended-release tramadol hydrochloride/acetaminophen fixed-dose combination tablet for the treatment of chronic low back pain. *Clinical therapeutics* 2013;35(11):1830-40 [Journal](#)

[139] Ma K., Jiang W., Zhou Q., Du DP : The efficacy of oxycodone for management of acute pain episodes in chronic neck pain patients. *International journal of clinical practice* 2008;62(2):241-7 [Journal](#)

[143] Mangel AW, Bornstein JD, Hamm LR, Buda J., Wang J., Irish W., Urso D. : Clinical trial: asimadoline in the treatment of patients with irritable bowel syndrome. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2008;28(2):239-49 [Journal](#)

[144] Matsumoto AK, Babul N., Ahdieh H. : Oxymorphone extended-release tablets relieve moderate to severe pain and improve physical function in osteoarthritis: results of a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III trial. *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2005;6(5):357-66 [Journal](#)

[147] Munera C., Drehobl M., Sessler NE, Landau C. : A randomized, placebo-controlled, double-blinded, parallel-group, 5-week study of buprenorphine transdermal system in adults with osteoarthritis. *Journal of opioid management* 2010;6(3):193-202

[152] Norrbrink C., Lundeberg T. : Tramadol in neuropathic pain after spinal cord injury: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Clinical journal of pain* 2009;25(3):177-84 [Journal](#)

[163] Peloso PM, Fortin L., Beaulieu A., Kamin M., Rosenthal N. : Analgesic efficacy and safety of tramadol/ acetaminophen combination tablets (Ultracet) in treatment of chronic low back pain: a multicenter, outpatient, randomized, double blind, placebo

controlled trial. *The Journal of rheumatology* 2004;31(12):2454-63

[171] Rauck R., Rapoport R., Thippawong J. : Results of a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose assessment of once-daily OROS(R) hydromorphone ER in patients with moderate to severe pain associated with chronic osteoarthritis. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain* 2013;13(1):18-29 [Journal](#)

[172] Rauck RL, Hale ME, Bass A., Bramson C., Pixton G., Wilson JG, Setnik B., Meisner P., Sommerville KW, Malhotra BK, Wolfram G. : A randomized double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of ALO-02 (extended-release oxycodone surrounding sequestered naltrexone) for moderate-to-severe chronic low back pain treatment. *Pain* 2015;156(9):1660-9 [Journal](#)

[173] Rauck RL, Nalamachu S., Wild JE, Walker GS, Robinson CY, Davis CS, Farr SJ : Single-entity hydrocodone extended-release capsules in opioid-tolerant subjects with moderate-to-severe chronic low back pain: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2014;15(6):975-85 [Journal](#)

[174] Rauck RL, Potts J., Xiang Q., Tzanis E., Finn A. : Efficacy and tolerability of buccal buprenorphine in opioid-naive patients with moderate to severe chronic low back pain. *Postgraduate medicine* 2016;128(1):1-11 [Journal](#)

[184] Ruoff GE, Rosenthal N., Jordan D., Karim R., Kamin M. : Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of chronic lower back pain: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled outpatient study. *Clinical therapeutics* 2003;25(4):1123-41

[190] Schwartz S., Etropolski M., Shapiro DY, Okamoto A., Lange R., Haeussler J., Rauschkolb C. : Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Current medical research and opinion* 2011;27(1):151-62 [Journal](#)

[197] Steiner DJ, Sitar S., Wen W., Sawyerr G., Munera C., Ripa SR, Landau C. : Efficacy and safety of the seven-day buprenorphine transdermal system in opioid-naive patients with moderate to severe chronic low back pain: an enriched, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of pain and symptom management* 2011;42(6):903-17 [Journal](#)

[202] Thorne C., Beaulieu AD, Callaghan DJ, O'Mahony WF, Bartlett JM, Knight R., Kraag GR, Akhras R., Piraino PS, Eisenhoffer J., Harsanyi Z., Darke AC : A randomized, double-blind, crossover comparison of the efficacy and safety of oral controlled-release tramadol and placebo in patients with painful osteoarthritis. *Pain research & management* 2008;13(2):93-102

[203] Trenkwalder C., Chaudhuri KR, Martinez-Martin P., Rascol O., Ehret R., Valis M., Satori M., Krygowska-Wajs A., Marti MJ, Reimer K., Oksche A., Lomax M., DeCesare J., Hopp M. : Prolonged-release oxycodone-naloxone for treatment of severe pain in patients with Parkinson's disease (PANDA): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet. Neurology* 2015;14(12):1161-70 [Journal](#)

[213] Vinik AI, Shapiro DY, Rauschkolb C., Lange B., Karcher K., Pennett D., Etropolski MS : A randomized withdrawal, placebo-controlled study evaluating the efficacy and tolerability of tapentadol extended release in patients with chronic painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes care* 2014;37(8):2302-9 [Journal](#)

[215] Vojtassak J., Vojtassak J., Jacobs A., Rynn L., Waechter S., Richarz U. : A Phase IIIb, Multicentre, Randomised, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Investigate the Efficacy and Safety of OROS Hydromorphone in Subjects with Moderate-to-Severe Chronic Pain Induced by Osteoarthritis of the Hip or the Knee. *Pain research and treatment* 2011;2011 239501 [Journal](#)

[216] Vondrackova D., Leyendecker P., Meissner W., Hopp M., Szombati I., Hermanns K., Ruckes C., Weber S., Grothe B., Fleischer W., Reimer K. : Analgesic efficacy and safety of oxycodone in combination with naloxone as prolonged release tablets in patients with moderate to severe chronic pain. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2008;9(12):1144-54 [Journal](#)

[217] Vorsanger GJ, Xiang J., Gana TJ, Pascual ML, Fleming RR : Extended-release tramadol (tramadol ER) in the treatment of chronic low back pain. *Journal of opioid management* 2008;4(2):87-97

[220] Webster LR, Butera PG, Moran LV, Wu N., Burns LH, Friedmann N. : Oxytrex minimizes physical dependence while providing

effective analgesia: a randomized controlled trial in low back pain. The journal of pain : official journal of the American Pain Society 2006;7(12):937-46 [Journal](#)

[221] Wen W., Sitar S., Lynch SY, He E., Ripa SR : A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the efficacy and safety of single-entity, once-daily hydrocodone tablets in patients with uncontrolled moderate to severe chronic low back pain. Expert opinion on pharmacotherapy 2015;16(11):1593-606 [Journal](#)

[226] Zin CS, Nissen LM, O'Callaghan JP, Duffull SB, Smith MT, Moore BJ : A randomized, controlled trial of oxycodone versus placebo in patients with postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy treated with pregabalin. The journal of pain : official journal of the American Pain Society 2010;11(5):462-71 [Journal](#)

Recommandation 3: Pour les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse et de troubles actifs liés à l'utilisation de substances

Recommandation Forte

CONTRE

Nous recommandons de ne pas utiliser d'opioïdes.

Les cliniciens devraient participer au traitement des troubles sous-jacents liés à l'utilisation de substances, s'ils ne sont pas déjà pris en charge. Les études ayant identifié les troubles liés à l'utilisation de substances en tant que facteurs de risque d'effets indésirables ont caractérisé ces troubles comme étant un abus et une dépendance à l'alcool ou aux médicaments narcotiques, et y ont parfois fait référence en tant que diagnostics CIM-9.

Conseils Pratiques

Les patients atteints de douleur chronique et présentant probablement des troubles liés à l'utilisation de substances devraient subir des tests de dépistage; l'outil de dépistage de toxicomanie CAGE[153] ou un questionnaire équivalent validé pour dépister toute utilisation d'alcool, et des outils validés de dépistage de trouble de consommation ou d'abus de substances tels que la mesure COMM (*Current Opioid Misuse Measure*), sont recommandés.[31][32] Bien que ces stratégies ne soient pas fondées sur des données probantes,[130] il est suggéré de procéder à une analyse d'urine ainsi qu'à l'étude des données de surveillance des médicaments de prescription avant l'amorce du traitement puis périodiquement (voir Énoncé d'orientation 6).

Information Clé

Bénéfices et risques

Importants bénéfices nets de l'option recommandée

Les patients souffrant de troubles actifs liés à l'utilisation de substances ne sont pas représentés dans les études examinant l'efficacité des opioïdes sur la douleur chronique non cancéreuse; toutefois, nous avons pris pour acquis que les bienfaits légers mais importants concernant la douleur et la capacité physique fonctionnelle, ainsi que le risque accru d'événements indésirables gastro-intestinaux, s'appliquent également aux patients souffrant de troubles actifs liés à l'utilisation de substances. Chez les patients souffrant de troubles actifs liés à l'utilisation de substances, les données probantes suggèrent que les opioïdes sont associés à un risque de dépendance de 8,9 % et, à de très faibles doses (< 20 DME/jour), un risque de 0,9 % de surdose non fatale et un risque de 0,5 % de surdose fatale; le risque de surdose augmente avec des doses plus élevées d'opioïdes.

Qualité de l'évidence

Basse

La qualité des données probantes concernant les surdoses fatale et non fatale est faible en raison de leur caractère indirect très important. Les estimations d'effet sont fondées sur le risque d'abus d'opioïde, un critère d'évaluation indirect du risque de surdose

fatale et non fatale.

La qualité des données probantes concernant la douleur et la capacité physique fonctionnelle est élevée, car elle se fonde sur des études randomisées de qualité élevée.

Valeurs et préférences

Importante variabilité attendue, ou incertaine

Les patients accordent beaucoup de valeur au soulagement de la douleur, mais ils accordent également une valeur importante au fait d'éviter les événements indésirables que sont les nausées graves, les vomissements et la constipation. Les patients pourraient accorder une plus grande valeur au fait de ne pas souffrir de ces événements indésirables qu'à un soulagement modeste de la douleur. La société en général accorde beaucoup de valeur au fait d'éviter les effets secondaires rares mais graves tels que la dépendance psychologique, la surdose et le décès. Ceci se reflète dans les décisions prises concernant d'autres médicaments ayant des effets secondaires rares graves, ainsi que dans les réactions du public et des politiques en ce qui touche au détournement, au décès et à la dépendance psychologique liés à l'utilisation d'opioïdes.

Les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse pourraient n'accorder qu'une importance moindre au fait d'éviter les effets secondaires graves tels que la dépendance psychologique, la surdose ou le décès; bien souvent, ils sont d'accord de courir le risque de tels effets pour soulager leur douleur. En effet, même si le soulagement est léger, il demeure important pour ces patients. Ceci étant dit, si des patients devaient subir un événement indésirable rare mais grave, leurs valeurs tendront alors à s'aligner davantage sur les valeurs sociétales.

Ressources

Problème important ou potentiel mais non examinée

Impact économique du mésusage et de l'abus d'opioïdes

Les coûts médicaux de l'abus d'opioïdes sont considérables, et sont en partie dus aux comorbidités associées à l'abus d'opioïdes.[72] Lorsque les coûts sont couverts par les régimes d'assurance, cela se traduit en une augmentation du fardeau sociétal; les estimations vont de 900-2551 € par patient par année en Europe à un surcoût annuel moyen de 15 183 USD par prestataire du programme Medicaid.[194][222] En outre, les risques ne se limitent pas aux patients, comme le démontre l'exposition involontaire d'enfants à des opioïdes de prescription[59] et les comportements criminels liés aux drogues.[177] Les coûts indirects comprennent le fardeau économique d'une dépendance aux opioïdes non traitée, du crime et de la perte de productivité.[177]

Raison

Des données probantes de faible qualité suggèrent la possibilité d'une augmentation considérable des pronostics très défavorables que sont la surdose non fatale involontaire et le décès chez les patients souffrant de troubles actifs liés à l'utilisation de substances et utilisant des opioïdes. Par rapport aux personnes ne souffrant pas de troubles actifs liés à l'utilisation de substances, les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse et de troubles actifs liés à l'utilisation de substances courent un risque plus élevé de dépendance aux opioïdes (le risque augmente de 5,5 % à 8,9 %), de surdose non fatale (le risque augmente de 0,2 % à 0,9 % à une dose < 20 DME/jour, le risque augmentant à des doses plus élevées) et de surdose fatale (le risque augmente de 0,1 % à 0,5 % à une dose < 20 DME/jour, et augmente à des doses plus élevées).[29] Des données probantes de qualité modérée n'ont pas montré d'association entre le tabagisme et l'abus d'opioïdes (RC ajusté 1,29, IC 95 % 0,97 à 1,7).[104] [14] [46] [109]

En général, l'approche GRADE décourage les recommandations fortes lorsque la qualité des données probantes en ce qui a trait aux critères d'évaluation cruciaux est faible ou très faible. Il existe toutefois une situation paradigmatique dans laquelle des recommandations fortes pourraient être justifiées malgré la qualité faible ou très faible des données probantes, soit lorsque des données probantes de qualité élevée suggèrent des bienfaits modestes et que des données probantes de qualité faible ou très faible suggèrent la possibilité d'effets néfastes catastrophiques. En ce qui a trait à la recommandation 3, des données probantes de qualité élevée suggèrent un bienfait modeste et des données probantes de faible qualité suggèrent un risque élevé d'effet néfaste grave.

Question Clinique / PICO

Population:	Patients with chronic non-cancer pain with an active substance use disorder whose non-opioid therapy has been optimized
Intervention:	Trial of opioids
Comparateur:	Continue established therapy without opioids

Résumé

We did not find any evidence for difference in pain, physical function, or gastrointestinal side effects in patients with an active substance use disorder compared to patients without an active substance use disorder.

Minimally important difference for pain on a 10-cm visual analogue scale (VAS) is a reduction of 1 cm.

Minimally important difference for physical function on a 100 point SF-36 physical component summary score is an increase of 5 points.

Outcome Période	Résultats des études	Différence absolue		Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
		Not opioids	Trial of opioids		
Pain (difference in patients who achieve the MID or greater) ¹ 3-6 months	Risque relatif 1.25 (CI 95% 1.21 - 1.29) Basé sur des données de 13,876 chez des patients 27 Études. ² (Essais cliniques randomisés) Suivi 3-6 months	448 pour 1000	560 pour 1000	Elevée 3	Opioid therapy increases the proportion of patients who will achieve a 1 cm reduction of pain on a 10 cm VAS.
Physical function (difference in patients who achieve the MID or greater) ⁴ 1-6 months	Risque relatif 1.24 (CI 95% 1.17 - 1.3) Basé sur des données de 12,058 chez des patients 33 Études. ⁵ (Essais cliniques randomisés) Suivi 1-6 months	424 pour 1000	526 pour 1000	Elevée 6	Opioid therapy increases the proportion of patients who will achieve 5 point increase on the SF-36 physical component summary scale.
Gastrointestinal side effects 1-6 months	Risque relatif 3.08 (CI 95% 2.53 - 3.75) Basé sur des données de 14,449 chez des patients 36 Études. ⁷ (Essais cliniques randomisés) Suivi 4-26 weeks	28 pour 1000	86 pour 1000	Elevée	Opioid therapy results in an increase in gastrointestinal side effects in patients with active substance use disorder.
Physical function 1-6 months	Mesuré par: SF-36 physical component summary scale Echelle: 0-100 Mieux si supérieure Basé sur des données de: 12,058 chez des patients 33 Études. (Essais cliniques randomisés)	3.35 (Médiane)		Elevée	Opioid therapy results in a small but important improvement in physical function physical function in patients with an active substance use disorder.

	Suivi 1-6 months			
Pain 3-6 months	Mesuré par: 10 cm VAS Echelle: 0-10 Mieux si inférieure Basé sur des données de: 13,876 chez des patients 27 Études. (Essais cliniques randomisés) Suivi 3-6 months	Difference: MD 0.64 moins de (CI 95% 0.76 moins de - 0.53 moins de)	Elevée	Opioid therapy results in a small but important improvement in pain in patients with an active substance use disorder.
Fatal overdose 2-4 years	Basé sur des données de 18,122 chez des patients 3 Études. ⁸	Risk of fatal overdose in patients with active substance use disorder is 0.46% (95%CI 0.19%-1.1%).	Basse Due to very serious indirectness ⁹	Opioid therapy may result in an increase in the risk of fatal overdose in patients with active substance use disorder.
Non-fatal overdose 2-4 years	Basé sur des données de 18,122 chez des patients 3 Études. ¹⁰	Risk of non-fatal overdose in patients with active substance use disorder is 0.91% (95% CI 0.39%-2.1%).	Basse Due to very serious indirectness ¹¹	Opioid therapy may result in an increase in the risk of non-fatal overdose in patients with an active substance use disorder.
Addiction ¹² 1 year	Basé sur des données de 171 chez des patients 1 Études. ¹³	Risk of addiction in patients with active substance use disorder is 8.9% (95% CI 3.7%-20%).	Basse Due to very serious indirectness ¹⁴	Opioid therapy may result in an increase in the risk of addiction in patients with an active substance use disorder.

1. Proportion of patients achieving the MID of pain: a reduction of 1 cm on a 10-cm visual analogue scale.
2. Revue systématique dans les études incluses: [221], [172], [56], [173], [27], [163], [3], [171], [20], [190], [67], [197], [50], [174], [69], [184], [26], [215], [33], [217], [115], [203], [116], [213], [92], [220], [95]. **L'effect basal/comparateur est issu de:** Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention.
3. **Incohérence: Aucun(e) . Evidence indirecte: Aucun(e) . Imprécision: Aucun(e) . Biases de publication: Aucun(e) .** Asymmetrical funnel plot, Mostly commercially funded studies ;
4. Proportion of patients achieving the MID of function improvement: 5 points on SF-36 physical component summary score
5. Revue systématique dans les études incluses: [197], [69], [26], [79], [163], [215], [217], [78], [144], [213], [3], [33], [92], [172], [221], [35], [91], [171], [20], [66], [116], [184], [44], [56], [115], [174], [226], [42], [73], [139], [202], [50], [131]. **L'effect basal/comparateur est issu de:** Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention.
6. **Incohérence: Aucun(e) . Evidence indirecte: Aucun(e) . Imprécision: Aucun(e) . Biases de publication: Aucun(e) .** Mostly commercially funded studies, Removed studies with SE>3 (small study effect) ;
7. Revue systématique dans les études incluses: [69], [26], [33], [197], [91], [67], [163], [213], [129], [75], [20], [147], [143], [190], [3], [152], [202], [63], [50], [95], [24], [226], [115], [171], [217], [92], [203], [44], [216], [221], [78], [79], [144], [66], [27], [184]. **L'effect basal/comparateur est issu de:** Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention.
8. Revue systématique **Références à l'appui:** [12], [104], [55],
9. **Incohérence: Aucun(e) . Evidence indirecte: Très sérieux .** Differences between the outcomes of interest and those reported. Odds ratios are based on risk of opioid abuse ; **Imprécision: Aucun(e) . Biases de publication: Aucun(e) .**
10. Revue systématique **Références à l'appui:** [55], [12], [104],

11. **Incohérence: Aucun(e) . Evidence indirecte: Très sérieux .** Differences between the outcomes of interest and those reported. Odds ratios are based on risk of opioid abuse ; **Imprecision: Aucun(e) . Biais de publication: Aucun(e) .**
12. Addiction to prescription opioids.
13. Revue systématique **Références à l'appui:** [16],
14. **Incohérence: Aucun(e) . Evidence indirecte: Très sérieux .** Differences between the outcomes of interest and those reported. Odds ratios are based on risk of opioid abuse ; **Imprecision: Aucun(e) . Biais de publication: Aucun(e) .**

Référence

- [3] Afilalo M., Etropolski MS, Kuperwasser B., Kelly K., Okamoto A., Van Hove I., Steup A., Lange B., Rauschkolb C., Haeussler J. : Efficacy and safety of Tapentadol extended release compared with oxycodone controlled release for the management of moderate to severe chronic pain related to osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study. *Clinical drug investigation* 2010;30(8):489-505 [Journal](#)
- [20] Bennett RM, Kamin M., Karim R., Rosenthal N. : Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *The American journal of medicine* 2003;114(7):537-45 [Pubmed](#)
- [24] Boureau F., Legallicier P., Kabir-Ahmadi M. : Tramadol in post-herpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2003;104(1-2):323-31 [Pubmed](#)
- [26] Breivik H., Ljosaa TM, Stengaard-Pedersen K., Persson J., Aro H., Villumsen J., Tvinemose D. : A 6-months, randomised, placebo-controlled evaluation of efficacy and tolerability of a low-dose 7-day buprenorphine transdermal patch in osteoarthritis patients naive to potent opioids. *Scandinavian journal of pain* 2010;1(3):122-141 [Website](#)
- [27] Burch F., Fishman R., Messina N., Corser B., Radulescu F., Sarbu A., Craciun-Nicodin MM, Chiriac R., Beaulieu A., Rodrigues J., Beignot-Devalmont P., Duplan A., Robertson S., Fortier L., Bouchard S. : A comparison of the analgesic efficacy of Tramadol Contramid OAD versus placebo in patients with pain due to osteoarthritis. *Journal of pain and symptom management* 2007;34(3):328-38 [Journal](#)
- [33] Buynak R., Shapiro DY, Okamoto A., Van Hove I., Rauschkolb C., Steup A., Lange B., Lange C., Etropolski M. : Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase III study. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2010;11(11):1787-804 [Journal](#)
- [35] Caldwell JR, Rapoport RJ, Davis JC, Offenberg HL, Marker HW, Roth SH, Yuan W., Eliot L., Babul N., Lynch PM : 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. *Journal of pain and symptom management* 2002;23(4):278-91 [Pubmed](#)
- [42] Chu LF, D'Arcy N., Brady C., Zamora AK, Young CA, Kim JE, Clemenson AM, Angst MS, Clark JD : Analgesic tolerance without demonstrable opioid-induced hyperalgesia: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of sustained-release morphine for treatment of chronic nonradicular low-back pain. *Pain* 2012;153(8):1583-92 [Journal](#)
- [44] Cloutier C., Taliano J., O'Mahony W., Csanadi M., Cohen G., Sutton I., Sinclair D., Awde M., Henein S., Robinson L., Eisenhoffer J., Piraino PS, Harsanyi Z., Michalko KJ : Controlled-release oxycodone and naloxone in the treatment of chronic low back pain: a placebo-controlled, randomized study. *Pain research & management* 2013;18(2):75-82 [Pubmed](#)
- [50] DeLemos BP, Xiang J., Benson C., Gana TJ, Pascual ML, Rosanna R., Fleming B. : Tramadol hydrochloride extended-release once-daily in the treatment of osteoarthritis of the knee and/or hip: a double-blind, randomized, dose-ranging trial. *American journal of therapeutics* 2011;18(3):216-26 [Journal](#)
- [56] Emkey R., Rosenthal N., Wu SC, Jordan D., Kamin M. : Efficacy and safety of tramadol/acetaminophen tablets (Ultracet) as add-on therapy for osteoarthritis pain in subjects receiving a COX-2 nonsteroidal antiinflammatory drug: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of rheumatology* 2004;31(1):150-6

- [63] Fleischmann RM, Caldwell JR, Roth SH, Tesser JRP, Olson W., Kamin M. : Tramadol for the treatment of joint pain associated with osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Current therapeutic research - clinical and experimental* 2001;62(2):113-128 [Website](#)
- [66] Freeman R., Raskin P., Hewitt DJ, Vorsanger GJ, Jordan DM, Xiang J., Rosenthal NR : Randomized study of tramadol/acetaminophen versus placebo in painful diabetic peripheral neuropathy. *Current medical research and opinion* 2007;23(1):147-61 [Journal](#)
- [67] Friedmann N., Klutzaritz V., Webster L. : Efficacy and safety of an extended-release oxycodone (Remoxy) formulation in patients with moderate to severe osteoarthritic pain. *Journal of opioid management* 2011;7(3):193-202 [Pubmed](#)
- [69] Gana TJ, Pascual ML, Fleming RR, Schein JR, Janagap CC, Xiang J., Vorsanger GJ : Extended-release tramadol in the treatment of osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Current medical research and opinion* 2006;22(7):1391-401 [Journal](#)
- [73] Gilron I., Bailey JM, Tu D., Holden RR, Weaver DF, Houlden RL : Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *The New England journal of medicine* 2005;352(13):1324-34 [Journal](#)
- [75] Gimbel JS, Richards P., Portenoy RK : Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2003;60(6):927-34
- [78] Gordon A., Callaghan D., Spink D., Cloutier C., Dzungowski P., O'Mahony W., Sinclair D., Rashiq S., Buckley N., Cohen G., Kim J., Boulanger A., Piraino PS, Eisenhoffer J., Harsanyi Z., Darke AC, Michalko KJ : Buprenorphine transdermal system in adults with chronic low back pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study, followed by an open-label extension phase. *Clinical therapeutics* 2010;32(5):844-60 [Journal](#)
- [79] Gordon A., Rashiq S., Moulin DE, Clark AJ, Beaulieu AD, Eisenhoffer J., Piraino PS, Quigley P., Harsanyi Z., Darke AC : Buprenorphine transdermal system for opioid therapy in patients with chronic low back pain. *Pain research & management* 2010;15(3):169-78
- [91] Hale M., Khan A., Kutch M., Li S. : Once-daily OROS hydromorphone ER compared with placebo in opioid-tolerant patients with chronic low back pain. *Current medical research and opinion* 2010;26(6):1505-18 [Journal](#)
- [92] Hale ME, Zimmerman TR, Eyal E., Malamut R. : Efficacy and safety of a hydrocodone extended-release tablet formulated with abuse-deterrence technology in patients with moderate-to-severe chronic low back pain. *Journal of opioid management* 2015;11(6):507-18 [Journal](#)
- [95] Hanna M., O'Brien C., Wilson MC : Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. *European journal of pain (London, England)* 2008;12(6):804-13 [Journal](#)
- [115] Katz N., Hale M., Morris D., Stauffer J. : Morphine sulfate and naltrexone hydrochloride extended release capsules in patients with chronic osteoarthritis pain. *Postgraduate medicine* 2010;122(4):112-28 [Journal](#)
- [116] Katz N., Kopecky EA, O'Connor M., Brown RH, Fleming AB : A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, safety, tolerability, and efficacy study of Xtampza ER in patients with moderate-to-severe chronic low back pain. *Pain* 2015;156(12):2458-67 [Journal](#)
- [129] Langford R., McKenna F., Ratcliffe S., Vojtassak J., Richarz U. : Transdermal fentanyl for improvement of pain and functioning in osteoarthritis: a randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis and rheumatism* 2006;54(6):1829-37 [Journal](#)
- [131] Lee JH, Lee CS : A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of the extended-release tramadol hydrochloride/acetaminophen fixed-dose combination tablet for the treatment of chronic low back pain. *Clinical therapeutics* 2013;35(11):1830-40 [Journal](#)
- [139] Ma K., Jiang W., Zhou Q., Du DP : The efficacy of oxycodone for management of acute pain episodes in chronic neck pain patients. *International journal of clinical practice* 2008;62(2):241-7 [Journal](#)

- [143] Mangel AW, Bornstein JD, Hamm LR, Buda J., Wang J., Irish W., Urso D. : Clinical trial: asimadoline in the treatment of patients with irritable bowel syndrome. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2008;28(2):239-49 [Journal](#)
- [144] Matsumoto AK, Babul N., Ahdieh H. : Oxymorphone extended-release tablets relieve moderate to severe pain and improve physical function in osteoarthritis: results of a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III trial. *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2005;6(5):357-66 [Journal](#)
- [147] Munera C., Drehobl M., Sessler NE, Landau C. : A randomized, placebo-controlled, double-blinded, parallel-group, 5-week study of buprenorphine transdermal system in adults with osteoarthritis. *Journal of opioid management* 2010;6(3):193-202
- [152] Norrbrink C., Lundeberg T. : Tramadol in neuropathic pain after spinal cord injury: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Clinical journal of pain* 2009;25(3):177-84 [Journal](#)
- [163] Peloso PM, Fortin L., Beaulieu A., Kamin M., Rosenthal N. : Analgesic efficacy and safety of tramadol/ acetaminophen combination tablets (Ultracet) in treatment of chronic low back pain: a multicenter, outpatient, randomized, double blind, placebo controlled trial. *The Journal of rheumatology* 2004;31(12):2454-63
- [171] Rauck R., Rapoport R., Thippawong J. : Results of a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose assessment of once-daily OROS(R) hydromorphone ER in patients with moderate to severe pain associated with chronic osteoarthritis. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain* 2013;13(1):18-29 [Journal](#)
- [172] Rauck RL, Hale ME, Bass A., Bramson C., Pixton G., Wilson JG, Setnik B., Meisner P., Sommerville KW, Malhotra BK, Wolfram G. : A randomized double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of ALO-02 (extended-release oxycodone surrounding sequestered naltrexone) for moderate-to-severe chronic low back pain treatment. *Pain* 2015;156(9):1660-9 [Journal](#)
- [173] Rauck RL, Nalamachu S., Wild JE, Walker GS, Robinson CY, Davis CS, Farr SJ : Single-entity hydrocodone extended-release capsules in opioid-tolerant subjects with moderate-to-severe chronic low back pain: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2014;15(6):975-85 [Journal](#)
- [174] Rauck RL, Potts J., Xiang Q., Tzanis E., Finn A. : Efficacy and tolerability of buccal buprenorphine in opioid-naïve patients with moderate to severe chronic low back pain. *Postgraduate medicine* 2016;128(1):1-11 [Journal](#)
- [184] Ruoff GE, Rosenthal N., Jordan D., Karim R., Kamin M. : Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of chronic lower back pain: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled outpatient study. *Clinical therapeutics* 2003;25(4):1123-41
- [190] Schwartz S., Etropolski M., Shapiro DY, Okamoto A., Lange R., Haeussler J., Rauschkolb C. : Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Current medical research and opinion* 2011;27(1):151-62 [Journal](#)
- [197] Steiner DJ, Sitar S., Wen W., Sawyerr G., Munera C., Ripa SR, Landau C. : Efficacy and safety of the seven-day buprenorphine transdermal system in opioid-naïve patients with moderate to severe chronic low back pain: an enriched, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of pain and symptom management* 2011;42(6):903-17 [Journal](#)
- [202] Thorne C., Beaulieu AD, Callaghan DJ, O'Mahony WF, Bartlett JM, Knight R., Kraag GR, Akhras R., Piraino PS, Eisenhoffer J., Harsanyi Z., Darke AC : A randomized, double-blind, crossover comparison of the efficacy and safety of oral controlled-release tramadol and placebo in patients with painful osteoarthritis. *Pain research & management* 2008;13(2):93-102
- [203] Trenkwalder C., Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Rascol O., Ehret R., Valis M., Satori M., Krygowska-Wajs A., Marti MJ, Reimer K., Oksche A., Lomax M., DeCesare J., Hopp M. : Prolonged-release oxycodone-naloxone for treatment of severe pain in patients with Parkinson's disease (PANDA): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet. Neurology* 2015;14(12):1161-70 [Journal](#)
- [213] Vinik AI, Shapiro DY, Rauschkolb C., Lange B., Karcher K., Pennett D., Etropolski MS : A randomized withdrawal, placebo-controlled study evaluating the efficacy and tolerability of tapentadol extended release in patients with chronic painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes care* 2014;37(8):2302-9 [Journal](#)

[215] Vojtassak J, Vojtassak J, Jacobs A., Rynn L., Waechter S., Richarz U. : A Phase IIIb, Multicentre, Randomised, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Investigate the Efficacy and Safety of OROS Hydromorphone in Subjects with Moderate-to-Severe Chronic Pain Induced by Osteoarthritis of the Hip or the Knee. *Pain research and treatment* 2011;2011 239501 [Journal](#)

[216] Vondrackova D., Leyendecker P., Meissner W., Hopp M., Szombati I., Hermanns K., Ruckes C., Weber S., Grothe B., Fleischer W., Reimer K. : Analgesic efficacy and safety of oxycodone in combination with naloxone as prolonged release tablets in patients with moderate to severe chronic pain. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2008;9(12):1144-54 [Journal](#)

[217] Vorsanger GJ, Xiang J., Gana TJ, Pascual ML, Fleming RR : Extended-release tramadol (tramadol ER) in the treatment of chronic low back pain. *Journal of opioid management* 2008;4(2):87-97

[220] Webster LR, Butera PG, Moran LV, Wu N., Burns LH, Friedmann N. : Oxytrex minimizes physical dependence while providing effective analgesia: a randomized controlled trial in low back pain. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2006;7(12):937-46 [Journal](#)

[221] Wen W., Sitar S., Lynch SY, He E., Ripa SR : A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the efficacy and safety of single-entity, once-daily hydrocodone tablets in patients with uncontrolled moderate to severe chronic low back pain. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2015;16(11):1593-606 [Journal](#)

[226] Zin CS, Nissen LM, O'Callaghan JP, Duffull SB, Smith MT, Moore BJ : A randomized, controlled trial of oxycodone versus placebo in patients with postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy treated with pregabalin. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2010;11(5):462-71 [Journal](#)

Recommandation 4: Pour les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse et d'un trouble psychiatrique actif dont le traitement non opioïde a déjà été optimisé, et qui continuent de souffrir de douleur problématique persistante

Recommandation Faible

Nous suggérons de stabiliser le trouble psychiatrique avant d'envisager un essai d'opioïdes

Conseils Pratiques

La comorbidité psychiatrique et la détresse émotionnelle sont des affections courantes parmi les patients atteints de douleur chronique non cancéreuse.[204] [101] En outre, les patients atteints de troubles psychiatriques rapportent une douleur plus grave.[101] [125] Les patients atteints de douleur chronique devraient passer un test de dépistage du trouble anxieux, de l'état de stress post-traumatique et de la dépression, réalisé à l'aide d'outils adaptés tels que l'échelle GAD7 (*Generalized Anxiety Disorder 7*) pour l'anxiété,[183] le test de dépistage de l'ESPT en 4 items PC-PTSD (*Primary Care PTSD Screen*),[164] et le Questionnaire PHQ-9 sur la santé du patient pour la dépression.[125] Les troubles de l'humeur, de la pensée et de personnalité devraient être traités avant de prendre en charge les plaintes de douleur chronique non cancéreuse. Bien souvent, la douleur se résout ou est réduite si ces troubles sont adéquatement pris en charge. La détresse émotionnelle et les expériences traumatisantes d'un point de vue émotionnel devraient également être prises en charge, car elles ont souvent un impact semblable sur les plaintes de douleur.

Information Clé

Bénéfices et risques

Les patients souffrant de maladie mentale ne sont pas représentés dans les études examinant l'efficacité des opioïdes sur la douleur

Petit bénéfices nets, ou petite différence liée à l'option recommandée

chronique non cancéreuse; toutefois, nous avons pris pour acquis que les bienfaits légers mais importants concernant la douleur et la capacité physique fonctionnelle, ainsi que le risque accru d'événements indésirables gastro-intestinaux, s'appliquent également aux patients souffrant de maladie mentale. Chez les patients souffrant actuellement d'une maladie mentale grave, les données probantes suggèrent que les opioïdes sont associés à un risque de dépendance de 8,0 % et, à de très faibles doses (< 20 DME/jour), un risque de 0,3 % de surdose non fatale et un risque de 0,15 % de surdose fatale; le risque de surdose augmente avec des doses plus élevées d'opioïdes.

Qualité de l'évidence

Basse

La qualité des données probantes concernant les surdoses fatale et non fatale est faible en raison de leur caractère indirect très important. Les estimations d'effet sont fondées sur le risque d'abus d'opioïde, un critère d'évaluation indirect du risque de surdose fatale et non fatale.

La qualité des données probantes concernant la douleur et la capacité physique fonctionnelle est élevée, car elle se fonde sur des études randomisées de qualité élevée.

Valeurs et préférences

Importante variabilité attendue, ou incertaine

Les patients accordent beaucoup de valeur au soulagement de la douleur, mais ils accordent également une valeur importante au fait d'éviter les événements indésirables que sont les nausées graves, les vomissements et la constipation. Les patients pourraient accorder une plus grande valeur au fait de ne pas souffrir de ces événements indésirables qu'à un soulagement modeste de la douleur. La société en général accorde beaucoup de valeur au fait d'éviter les effets secondaires rares mais graves tels que la dépendance psychologique, la surdose et le décès. Ceci se reflète dans les décisions prises concernant d'autres médicaments ayant des effets secondaires rares graves, ainsi que dans les réactions du public et des politiques en ce qui touche au détournement, au décès et à la dépendance psychologique liés à l'utilisation d'opioïdes.

Les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse pourraient n'accorder qu'une importance moindre au fait d'éviter les effets secondaires graves tels que la dépendance psychologique, la surdose ou le décès; bien souvent, ils sont d'accord de courir le risque de tels effets pour soulager leur douleur. En effet, même si le soulagement est léger, il demeure important pour ces patients. Ceci étant dit, si des patients devaient subir un événement indésirable rare mais grave, leurs valeurs tendront alors à s'aligner davantage sur les valeurs sociétales.

Ressources

Problème important ou potentiel mais non examinée

Impact économique du mésusage et de l'abus d'opioïdes

Les coûts médicaux de l'abus d'opioïdes sont considérables, et sont en partie dus aux comorbidités associées à l'abus d'opioïdes.[72] Lorsque les coûts sont couverts par les régimes d'assurance, cela se traduit en une augmentation du fardeau sociétal; les estimations vont de 900-2551 € par patient par année en Europe à un surcoût annuel moyen de 15 183 USD par prestataire du programme Medicaid.[194] [222] En outre, les risques ne se limitent pas aux patients, comme le démontre l'exposition involontaire d'enfants à des opioïdes de prescription[59] et les comportements criminels liés aux drogues.[177] Les coûts indirects comprennent le fardeau économique d'une dépendance aux opioïdes non traitée, du crime et de la perte de productivité.[177]

Raison

Des données probantes de faible qualité suggèrent la possibilité d'une augmentation importante des pronostics très défavorables que sont la surdose non fatale involontaire et le décès chez les patients souffrant d'un trouble psychiatrique grave et utilisant des opioïdes. Les maladies mentales les plus fréquemment identifiées dans les études comme étant des facteurs de risque de pronostics indésirables étaient l'anxiété et la dépression, y compris les définitions de la CIM-9, ainsi que les « diagnostics psychiatriques », les « troubles de l'humeur », et l'état de stress post-traumatique. Par rapport aux personnes ne souffrant pas de maladie mentale, les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse et de maladie mentale courent un risque plus élevé de dépendance psychologique aux opioïdes (le risque augmente de 5,5 % à 8,0 %), de surdose non fatale (le risque augmente de 0,2 % à 0,3 % à une dose < 20 DME/jour, le risque augmentant encore à des doses plus élevées) et de surdose fatale (le risque augmente de 0,1 % à 0,15 % à une dose < 20 DME/jour, et augmente à des doses plus élevées).[168]

Question Clinique / PICO

Population: Patients with chronic noncancer pain with an active psychiatric disorder whose non-opioid therapy has been optimized, and who still experience persistent problematic pain

Intervention: Trial of opioids

Comparateur: Continue established therapy without opioids

Résumé

We did not find any evidence for difference in pain, physical function, or gastrointestinal side effects in patients with a current serious psychiatric disorder compared to patients without a current serious psychiatric disorder.

Minimally important difference for pain on a 10-cm visual analogue scale (VAS) is a reduction of 1 cm.

Minimally important difference for physical function on a 100 point SF-36 physical component summary score is an increase of 5 points.

Outcome Période	Résultats des études	Différence absolue		Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
		Continue established therapy without opioids	Trial of opioids		
Pain (difference in patients who achieve the MID or greater)¹ 3-6 months	Risque relatif 1.25 (CI 95% 1.21 - 1.29) Basé sur des données de 13,876 chez des patients 27 Études. ² (Essais cliniques randomisés) Suivi 3-6 months	448 pour 1000	560 pour 1000	Elevée 3	Opioid therapy increases the proportion of patients who will achieve a 1 cm reduction of pain on a 10 cm VAS.
Physical function (difference in patients who achieve the MID or greater)⁴ 1-6 months	Risque relatif 1.24 (CI 95% 1.17 - 1.3) Basé sur des données de 12,058 chez des patients 33 Études. ⁵ (Essais cliniques randomisés) Suivi 1-6 months	424 pour 1000	526 pour 1000	Elevée 6	Opioid therapy increases the proportion of patients who will achieve 5 point increase on the SF-36 physical component summary scale.
Gastrointestinal side effects 1-6 months	Risque relatif 3.08 (CI 95% 2.53 - 3.75) Basé sur des données de 14,449 chez des patients 36 Études. ⁷ (Essais cliniques randomisés) Suivi 4-26 weeks	28 pour 1000	86 pour 1000	Elevée	Opioid therapy results in an increase in gastrointestinal side effects in patients with active psychiatric disorders.
Pain	Mesuré par: 10 cm VAS			Elevée	Opioid therapy results in

3-6 months	Echelle: 0-10 Mieux si inférieure Basé sur des données de: 13,876 chez des patients 27 Études. ⁸ (Essais cliniques randomisés) Suivi 3-6 months	Difference: MD 0.64 moins de (CI 95% 0.76 moins de - 0.53 moins de)		a small but important improvement in pain in patients with active psychiatric disorders.
Physical function 1-6 months	Mesuré par: SF-36 physical component summary scale Echelle: 0-100 Mieux si supérieure Basé sur des données de: 12,058 chez des patients 33 Études. ⁹ (Essais cliniques randomisés) Suivi 1-6 months	3.35 (Médiane) Difference: MD 2.16 plus de (CI 95% 1.56 plus de - 2.76 plus de)	Elevée	Opioid therapy results in a small but important improvement in physical function in patients with active psychiatric disorders.
Addiction ¹⁰ 1-4 years	Basé sur des données de 35,969 chez des patients 9 Études. ¹¹	The risk of addiction in patients with an active psychiatric disorder is 8.0% (95% CI 6.7%-9.5%)	Basse Due to very serious indirectness ¹²	Opioid therapy may result in an increase in the risk of addiction in patients with active psychiatric disorders.
Fatal overdose 1-4 years	Basé sur des données de 35,969 chez des patients 9 Études. ¹³	The risk of fatal overdose in patients with an active psychiatric disorder is 0.15% (95%CI 0.12%-0.18%)	Basse Due to very serious indirectness ¹⁴	Opioid therapy may result in an increase in the risk of fatal overdose in patients with active psychiatric disorders.
Non-fatal overdose 1-4 years	Basé sur des données de 35,969 chez des patients 9 Études. ¹⁵	The risk of non-fatal overdose in patients with an active psychiatric disorder is 0.3% (95%CI 0.25%-0.36%)	Basse Due to very serious indirectness ¹⁶	Opioid therapy may result in an increase in the risk of non-fatal overdose in patients with active psychiatric disorders.

1. Proportion of patients achieving the MID of pain: a reduction of 1 cm on a 10-cm visual analogue scale.

2. Revue systématique dans les études incluses: [95], [173], [56], [174], [27], [171], [3], [172], [20], [197], [67], [203], [50], [184], [69], [190], [26], [217], [33], [220], [116], [213], [163], [215], [92], [221], [115]. **L'effect basal/comparateur est issu de:** Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention.

3. **Incohérence: Aucun(e) . Evidence indirecte: Aucun(e) . Imprécision: Aucun(e) . Biais de publication: Aucun(e) .** Mostly commercially funded studies, Asymmetrical funnel plot ;

4. Proportion of patients achieving the MID of function improvement: 5 points on SF-36 physical component summary score

5. Revue systématique dans les études incluses: [197], [69], [26], [79], [163], [215], [217], [78], [144], [213], [3], [33], [92], [172], [221], [35], [91], [171], [20], [66], [116], [184], [44], [56], [115], [174], [226], [42], [73], [139], [202], [50], [131]. **L'effect basal/comparateur est issu de:** Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention.

6. **Incohérence: Aucun(e) . Evidence indirecte: Aucun(e) . Imprécision: Aucun(e) . Biais de publication: Aucun(e) .** Mostly commercially funded studies, Removed studies with SE>3 (small study effect) ;

7. Revue systématique dans les études incluses: [66], [26], [216], [184], [78], [63], [147], [202], [95], [67], [20], [143], [115], [171], [3], [144], [190], [44], [33], [91], [24], [226], [92], [152], [217], [79], [197], [27], [203], [221], [69], [75], [129], [50], [213], [163]. **L'effect basal/compositeur est issu de:** Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention .
8. Revue systématique dans les études incluses: [190], [3], [115], [56], [213], [173], [50], [197], [26], [20], [69], [203], [116], [172], [215], [221], [220], [67], [92], [184], [217], [33], [163], [174], [27], [171], [95]. **L'effect basal/compositeur est issu de:** Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention .
9. Revue systématique dans les études incluses: [73], [35], [215], [144], [78], [92], [50], [221], [79], [26], [44], [217], [172], [171], [3], [184], [116], [56], [197], [174], [115], [33], [226], [139], [66], [69], [42], [202], [131], [213], [20], [91], [163]. **L'effect basal/compositeur est issu de:** Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention .
10. Addiction to prescription opioids.
11. Revue systématique **Références à l'appui:** [176], [109], [157], [12], [191], [14], [46], [104], [55],
12. **Incohérence: Aucun(e) . Evidence indirecte: Très sérieux .** Differences between the outcomes of interest and those reported. Odds ratios are based on risk of opioid abuse ; **Imprécision: Aucun(e) . Biais de publication: Aucun(e) .**
13. Revue systématique **Références à l'appui:** [12], [14], [46], [109], [157], [104], [55], [176], [191],
14. **Incohérence: Aucun(e) . Evidence indirecte: Très sérieux .** Differences between the outcomes of interest and those reported. Odds ratios are based on risk of opioid abuse ; **Imprécision: Aucun(e) . Biais de publication: Aucun(e) .**
15. Revue systématique **Références à l'appui:** [55], [104], [191], [14], [46], [176], [109], [157], [12],
16. **Incohérence: Aucun(e) . Evidence indirecte: Très sérieux .** Differences between the outcomes of interest and those reported. Odds ratios are based on risk of opioid abuse ; **Imprécision: Aucun(e) . Biais de publication: Aucun(e) .**

Référence

- [3] Afilalo M., Etropolski MS, Kuperwasser B., Kelly K., Okamoto A., Van Hove I., Steup A., Lange B., Rauschkolb C., Haeussler J. : Efficacy and safety of Tapentadol extended release compared with oxycodone controlled release for the management of moderate to severe chronic pain related to osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study. *Clinical drug investigation* 2010;30(8):489-505 [Journal](#)
- [20] Bennett RM, Kamin M., Karim R., Rosenthal N. : Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *The American journal of medicine* 2003;114(7):537-45 [Pubmed](#)
- [24] Boureau F., Legallier P., Kabir-Ahmadi M. : Tramadol in post-herpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2003;104(1-2):323-31 [Pubmed](#)
- [26] Breivik H., Ljosaa TM, Stengaard-Pedersen K., Persson J., Aro H., Villumsen J., Tvinness D. : A 6-months, randomised, placebo-controlled evaluation of efficacy and tolerability of a low-dose 7-day buprenorphine transdermal patch in osteoarthritis patients naive to potent opioids. *Scandinavian journal of pain* 2010;1(3):122-141 [Website](#)
- [27] Burch F., Fishman R., Messina N., Corser B., Radulescu F., Sarbu A., Craciun-Nicodin MM, Chiriac R., Beaulieu A., Rodrigues J., Beignot-Devalmont P., Duplan A., Robertson S., Fortier L., Bouchard S. : A comparison of the analgesic efficacy of Tramadol Contramid OAD versus placebo in patients with pain due to osteoarthritis. *Journal of pain and symptom management* 2007;34(3):328-38 [Journal](#)
- [33] Buynak R., Shapiro DY, Okamoto A., Van Hove I., Rauschkolb C., Steup A., Lange B., Lange C., Etropolski M. : Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase III study. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2010;11(11):1787-804 [Journal](#)
- [35] Caldwell JR, Rapoport RJ, Davis JC, Offenberg HL, Marker HW, Roth SH, Yuan W., Eliot L., Babul N., Lynch PM : 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. *Journal of pain and symptom management* 2002;23(4):278-91 [Pubmed](#)

[42] Chu LF, D'Arcy N., Brady C., Zamora AK, Young CA, Kim JE, Clemenson AM, Angst MS, Clark JD : Analgesic tolerance without demonstrable opioid-induced hyperalgesia: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of sustained-release morphine for treatment of chronic nonradicular low-back pain. *Pain* 2012;153(8):1583-92 [Journal](#)

[44] Cloutier C., Taliano J., O'Mahony W., Csanadi M., Cohen G., Sutton I., Sinclair D., Awde M., Henein S., Robinson L., Eisenhoffer J., Piraino PS, Harsanyi Z., Michalko KJ : Controlled-release oxycodone and naloxone in the treatment of chronic low back pain: a placebo-controlled, randomized study. *Pain research & management* 2013;18(2):75-82 [PubMed](#)

[50] DeLemos BP, Xiang J., Benson C., Gana TJ, Pascual ML, Rosanna R., Fleming B. : Tramadol hydrochloride extended-release once-daily in the treatment of osteoarthritis of the knee and/or hip: a double-blind, randomized, dose-ranging trial. *American journal of therapeutics* 2011;18(3):216-26 [Journal](#)

[56] Emkey R., Rosenthal N., Wu SC, Jordan D., Kamin M. : Efficacy and safety of tramadol/acetaminophen tablets (Ultracet) as add-on therapy for osteoarthritis pain in subjects receiving a COX-2 nonsteroidal antiinflammatory drug: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of rheumatology* 2004;31(1):150-6

[63] Fleischmann RM, Caldwell JR, Roth SH, Tesser JRP, Olson W., Kamin M. : Tramadol for the treatment of joint pain associated with osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Current therapeutic research - clinical and experimental* 2001;62(2):113-128 [Website](#)

[66] Freeman R., Raskin P., Hewitt DJ, Vorsanger GJ, Jordan DM, Xiang J., Rosenthal NR : Randomized study of tramadol/acetaminophen versus placebo in painful diabetic peripheral neuropathy. *Current medical research and opinion* 2007;23(1):147-61 [Journal](#)

[67] Friedmann N., Klutzaritz V., Webster L. : Efficacy and safety of an extended-release oxycodone (Remoxy) formulation in patients with moderate to severe osteoarthritic pain. *Journal of opioid management* 2011;7(3):193-202 [PubMed](#)

[69] Gana TJ, Pascual ML, Fleming RR, Schein JR, Janagap CC, Xiang J., Vorsanger GJ : Extended-release tramadol in the treatment of osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Current medical research and opinion* 2006;22(7):1391-401 [Journal](#)

[73] Gilron I., Bailey JM, Tu D., Holden RR, Weaver DF, Houlden RL : Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *The New England journal of medicine* 2005;352(13):1324-34 [Journal](#)

[75] Gimbel JS, Richards P., Portenoy RK : Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2003;60(6):927-34

[78] Gordon A., Callaghan D., Spink D., Cloutier C., Dzungowski P., O'Mahony W., Sinclair D., Rashiq S., Buckley N., Cohen G., Kim J., Boulanger A., Piraino PS, Eisenhoffer J., Harsanyi Z., Darke AC, Michalko KJ : Buprenorphine transdermal system in adults with chronic low back pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study, followed by an open-label extension phase. *Clinical therapeutics* 2010;32(5):844-60 [Journal](#)

[79] Gordon A., Rashiq S., Moulin DE, Clark AJ, Beaulieu AD, Eisenhoffer J., Piraino PS, Quigley P., Harsanyi Z., Darke AC : Buprenorphine transdermal system for opioid therapy in patients with chronic low back pain. *Pain research & management* 2010;15(3):169-78

[91] Hale M., Khan A., Kutch M., Li S. : Once-daily OROS hydromorphone ER compared with placebo in opioid-tolerant patients with chronic low back pain. *Current medical research and opinion* 2010;26(6):1505-18 [Journal](#)

[92] Hale ME, Zimmerman TR, Eyal E., Malamut R. : Efficacy and safety of a hydrocodone extended-release tablet formulated with abuse-deterrence technology in patients with moderate-to-severe chronic low back pain. *Journal of opioid management* 2015;11(6):507-18 [Journal](#)

[95] Hanna M., O'Brien C., Wilson MC : Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. *European journal of pain (London, England)* 2008;12(6):804-13 [Journal](#)

- [115] Katz N., Hale M., Morris D., Stauffer J. : Morphine sulfate and naltrexone hydrochloride extended release capsules in patients with chronic osteoarthritis pain. *Postgraduate medicine* 2010;122(4):112-28 [Journal](#)
- [116] Katz N., Kopecky EA, O'Connor M., Brown RH, Fleming AB : A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, safety, tolerability, and efficacy study of Xtampza ER in patients with moderate-to-severe chronic low back pain. *Pain* 2015;156(12):2458-67 [Journal](#)
- [129] Langford R., McKenna F., Ratcliffe S., Vojtassak J., Richarz U. : Transdermal fentanyl for improvement of pain and functioning in osteoarthritis: a randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis and rheumatism* 2006;54(6):1829-37 [Journal](#)
- [131] Lee JH, Lee CS : A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of the extended-release tramadol hydrochloride/acetaminophen fixed-dose combination tablet for the treatment of chronic low back pain. *Clinical therapeutics* 2013;35(11):1830-40 [Journal](#)
- [139] Ma K., Jiang W., Zhou Q., Du DP : The efficacy of oxycodone for management of acute pain episodes in chronic neck pain patients. *International journal of clinical practice* 2008;62(2):241-7 [Journal](#)
- [143] Mangel AW, Bornstein JD, Hamm LR, Buda J., Wang J., Irish W., Urso D. : Clinical trial: asimadoline in the treatment of patients with irritable bowel syndrome. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2008;28(2):239-49 [Journal](#)
- [144] Matsumoto AK, Babul N., Ahdieh H. : Oxymorphone extended-release tablets relieve moderate to severe pain and improve physical function in osteoarthritis: results of a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III trial. *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2005;6(5):357-66 [Journal](#)
- [147] Munera C., Drehobl M., Sessler NE, Landau C. : A randomized, placebo-controlled, double-blinded, parallel-group, 5-week study of buprenorphine transdermal system in adults with osteoarthritis. *Journal of opioid management* 2010;6(3):193-202
- [152] Norrbrink C., Lundeberg T. : Tramadol in neuropathic pain after spinal cord injury: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Clinical journal of pain* 2009;25(3):177-84 [Journal](#)
- [163] Peloso PM, Fortin L., Beaulieu A., Kamin M., Rosenthal N. : Analgesic efficacy and safety of tramadol/ acetaminophen combination tablets (Ultracet) in treatment of chronic low back pain: a multicenter, outpatient, randomized, double blind, placebo controlled trial. *The Journal of rheumatology* 2004;31(12):2454-63
- [171] Rauck R., Rapoport R., Thippawong J. : Results of a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose assessment of once-daily OROS(R) hydromorphone ER in patients with moderate to severe pain associated with chronic osteoarthritis. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain* 2013;13(1):18-29 [Journal](#)
- [172] Rauck RL, Hale ME, Bass A., Bramson C., Pixton G., Wilson JG, Setnik B., Meisner P., Sommerville KW, Malhotra BK, Wolfram G. : A randomized double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of ALO-02 (extended-release oxycodone surrounding sequestered naltrexone) for moderate-to-severe chronic low back pain treatment. *Pain* 2015;156(9):1660-9 [Journal](#)
- [173] Rauck RL, Nalamachu S., Wild JE, Walker GS, Robinson CY, Davis CS, Farr SJ : Single-entity hydrocodone extended-release capsules in opioid-tolerant subjects with moderate-to-severe chronic low back pain: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2014;15(6):975-85 [Journal](#)
- [174] Rauck RL, Potts J., Xiang Q., Tzanis E., Finn A. : Efficacy and tolerability of buccal buprenorphine in opioid-naive patients with moderate to severe chronic low back pain. *Postgraduate medicine* 2016;128(1):1-11 [Journal](#)
- [184] Ruoff GE, Rosenthal N., Jordan D., Karim R., Kamin M. : Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of chronic lower back pain: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled outpatient study. *Clinical therapeutics* 2003;25(4):1123-41
- [190] Schwartz S., Etropolski M., Shapiro DY, Okamoto A., Lange R., Haeussler J., Rauschkolb C. : Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Current medical research and opinion* 2011;27(1):151-62 [Journal](#)

- [197] Steiner DJ, Sitar S., Wen W., Sawyerr G., Munera C., Ripa SR, Landau C. : Efficacy and safety of the seven-day buprenorphine transdermal system in opioid-naïve patients with moderate to severe chronic low back pain: an enriched, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of pain and symptom management* 2011;42(6):903-17 [Journal](#)
- [202] Thorne C., Beaulieu AD, Callaghan DJ, O'Mahony WF, Bartlett JM, Knight R., Kraag GR, Akhras R., Piraino PS, Eisenhoffer J., Harsanyi Z., Darke AC : A randomized, double-blind, crossover comparison of the efficacy and safety of oral controlled-release tramadol and placebo in patients with painful osteoarthritis. *Pain research & management* 2008;13(2):93-102
- [203] Trenkwalder C., Chaudhuri KR, Martinez-Martin P., Rascol O., Ehret R., Valis M., Satori M., Krygowska-Wajs A., Marti MJ, Reimer K., Oksche A., Lomax M., DeCesare J., Hopp M. : Prolonged-release oxycodone-naloxone for treatment of severe pain in patients with Parkinson's disease (PANDA): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet. Neurology* 2015;14(12):1161-70 [Journal](#)
- [213] Vinik AI, Shapiro DY, Rauschkolb C., Lange B., Karcher K., Pennett D., Etropolski MS : A randomized withdrawal, placebo-controlled study evaluating the efficacy and tolerability of tapentadol extended release in patients with chronic painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes care* 2014;37(8):2302-9 [Journal](#)
- [215] Vojtassak J., Vojtassak J., Jacobs A., Rynn L., Waechter S., Richarz U. : A Phase IIIb, Multicentre, Randomised, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Investigate the Efficacy and Safety of OROS Hydromorphone in Subjects with Moderate-to-Severe Chronic Pain Induced by Osteoarthritis of the Hip or the Knee. *Pain research and treatment* 2011;2011 239501 [Journal](#)
- [216] Vondrackova D., Leyendecker P., Meissner W., Hopp M., Szombati I., Hermanns K., Ruckes C., Weber S., Grothe B., Fleischer W., Reimer K. : Analgesic efficacy and safety of oxycodone in combination with naloxone as prolonged release tablets in patients with moderate to severe chronic pain. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2008;9(12):1144-54 [Journal](#)
- [217] Vorsanger GJ, Xiang J., Gana TJ, Pascual ML, Fleming RR : Extended-release tramadol (tramadol ER) in the treatment of chronic low back pain. *Journal of opioid management* 2008;4(2):87-97
- [220] Webster LR, Butera PG, Moran LV, Wu N., Burns LH, Friedmann N. : Oxytrex minimizes physical dependence while providing effective analgesia: a randomized controlled trial in low back pain. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2006;7(12):937-46 [Journal](#)
- [221] Wen W., Sitar S., Lynch SY, He E., Ripa SR : A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the efficacy and safety of single-entity, once-daily hydrocodone tablets in patients with uncontrolled moderate to severe chronic low back pain. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2015;16(11):1593-606 [Journal](#)
- [226] Zin CS, Nissen LM, O'Callaghan JP, Duffull SB, Smith MT, Moore BJ : A randomized, controlled trial of oxycodone versus placebo in patients with postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy treated with pregabalin. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2010;11(5):462-71 [Journal](#)

Recommandation 5: Pour les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse et présentant des antécédents de troubles liés à l'utilisation de substances, dont le traitement non opioïde a été optimisé et qui souffrent de douleur problématique persistante

Recommandation Faible

Nous suggérons de poursuivre le traitement non opioïde plutôt que d'amorcer un essai d'opioïdes.

Les études ayant identifié des antécédents de troubles liés à l'utilisation de substances en tant que facteurs de risque de pronostics indésirables ont caractérisé ces troubles comme étant un abus et une dépendance à l'alcool ou aux médicaments narcotiques, et y ont parfois fait référence en tant que diagnostics CIM-9.

Conseils Pratiques

Les patients atteints de douleur chronique et présentant probablement des troubles liés à l'utilisation de substances devraient subir des tests de dépistage; l'outil de dépistage de toxicomanie CAGE[153] ou un questionnaire équivalent validé pour dépister toute utilisation d'alcool, et des outils validés de dépistage de trouble de consommation ou d'abus de substances tels que la mesure COMM (Current Opioid Misuse Measure), sont recommandés.[31] [32] Bien que ces stratégies ne soient pas fondées sur des données probantes,[130] il est suggéré de procéder à une analyse d'urine ainsi qu'à l'étude des données de surveillance des médicaments de prescription avant l'amorce du traitement puis périodiquement (voir Énoncé d'orientation 6).

Information Clé

Bénéfices et risques

Petit bénéfices nets, ou petite différence liée à l'option recommandée

Les patients ayant déjà souffert de troubles liés à l'utilisation de substances par le passé ne sont pas représentés dans les études examinant l'efficacité des opioïdes sur la douleur chronique non cancéreuse; toutefois, nous avons pris pour acquis que les bienfaits légers mais importants concernant la douleur et la capacité physique fonctionnelle, ainsi que le risque accru d'événements indésirables gastro-intestinaux, s'appliquent également aux patients ayant déjà souffert de troubles liés à l'utilisation de substances par le passé. Chez les patients ayant déjà souffert de troubles liés à l'utilisation de substances par le passé, les données probantes suggèrent que les opioïdes sont associés à un risque de 0,8 % de surdose non fatale et un risque de 0,4 % de surdose fatale à des doses très faibles (< 20 DME/jour); le risque de surdose augmente avec des doses d'opioïdes plus élevées.

Qualité de l'évidence

Basse

La qualité des données probantes concernant les surdoses fatale et non fatale est faible en raison de leur caractère indirect très important. Les estimations d'effet sont fondées sur le risque d'abus d'opioïde, un critère d'évaluation indirect du risque de surdose fatale et non fatale.

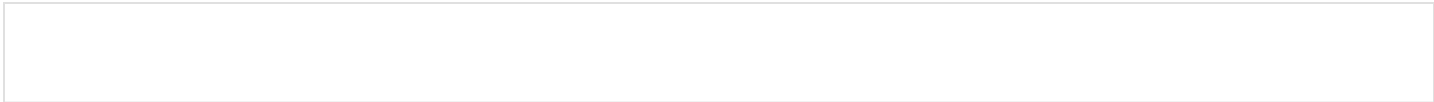
La qualité des données probantes concernant la douleur et la capacité physique fonctionnelle est élevée, car elle se fonde sur des études randomisées de qualité élevée.

Valeurs et préférences

Importante variabilité attendue, ou incertaine

Les patients accordent beaucoup de valeur au soulagement de la douleur, mais ils accordent également une valeur importante au fait d'éviter les événements indésirables que sont les nausées graves, les vomissements et la constipation. Les patients pourraient accorder une plus grande valeur au fait de ne pas souffrir de ces événements indésirables qu'à un soulagement modeste de la douleur. La société en général accorde beaucoup de valeur au fait d'éviter les effets secondaires rares mais graves tels que la dépendance psychologique, la surdose et le décès. Ceci se reflète dans les décisions prises concernant d'autres médicaments ayant des effets secondaires rares graves, ainsi que dans les réactions du public et des politiques en ce qui touche au détournement, au décès et à la dépendance psychologique liés à l'utilisation d'opioïdes.

Les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse pourraient n'accorder qu'une importance moindre au fait d'éviter les effets secondaires graves tels que la dépendance psychologique, la surdose ou le décès; bien souvent, ils sont d'accord de courir le risque de tels effets pour soulager leur douleur. En effet, même si le soulagement est léger, il demeure important pour ces patients. Ceci étant dit, si des patients devaient subir un événement indésirable rare mais grave, leurs valeurs tendront alors à s'aligner davantage sur les valeurs sociétales.



Ressources

Problème important ou potentiel mais non examinée

Impact économique du mésusage et de l'abus d'opioïdes

Les coûts médicaux de l'abus d'opioïdes sont considérables, et sont en partie dus aux comorbidités associées à l'abus d'opioïdes.[72] Lorsque les coûts sont couverts par les régimes d'assurance, cela se traduit en une augmentation du fardeau sociétal; les estimations vont de 900-2551 € par patient par année en Europe à un surcoût annuel moyen de 15 183 USD par prestataire du programme Medicaid.[194] [222] En outre, les risques ne se limitent pas aux patients, comme le démontre l'exposition involontaire d'enfants à des opioïdes de prescription [59] et les comportements criminels liés aux drogues.[177] Les coûts indirects comprennent le fardeau économique d'une dépendance aux opioïdes non traitée, du crime et de la perte de productivité.[177]

Raison

Des données probantes de faible qualité suggèrent une possibilité d'augmentation appréciable des pronostics très défavorables que sont la surdose non fatale involontaire et le décès chez les patients présentant des antécédents de troubles liés à l'utilisation de substances et utilisant des opioïdes. Par rapport aux personnes ne présentant pas d'antécédents de troubles liés à l'utilisation de substances, les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse et présentant des antécédents de troubles liés à l'utilisation de substances courent un risque plus élevé de surdose non fatale (le risque augmente de 0,2 % à 0,8 % à une dose < 20 DME/jour, le risque augmentant à des doses plus élevées) et de surdose fatale (le risque augmente de 0,1 % à 0,4 % à une dose < 20 DME/jour, et augmente à des doses plus élevées).[168]

Question Clinique / PICO

- Population:** Patients with chronic non-cancer pain with a history of substance use disorder, whose non-opioid therapy has been optimized, who still experience persistent problematic pain
- Intervention:** Trial of opioids
- Comparateur:** Continuing established therapy without opioids

Résumé

We did not find any evidence for difference in pain, physical function, or gastrointestinal side effects in patients with a history of substance use disorder compared to patients without a history of substance use disorder. Minimally important difference for pain on a 10-cm visual analogue scale (VAS) is a reduction of 1 cm. Minimally important difference for physical function on a 100 point SF-36 physical component summary score is an increase of 5 points.

Outcome Période	Résultats des études	Différence absolue		Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
		Continuing established therapy without opioids	Trial of opioids		
Pain (difference in patients who achieve the MID or greater)¹ 3-6 months	Risque relatif 1.25 (CI 95% 1.21 - 1.29) Basé sur des données de 13,876 chez des patients 27 Études. ² (Essais cliniques randomisés) Suivi 3-6 months	448 pour 1000	560 pour 1000	Elevée 3	Opioid therapy increases the proportion of patients who will achieve a 1 cm reduction of pain on a 10 cm VAS.
		Difference: 112 plus de pour 1000 (CI 95% 94 plus de - 130 plus de)			

<p>Physical function (difference in patients who achieve the MID or greater)⁴ 1-6 months</p>	<p>Risque relatif 1.24 (CI 95% 1.17 - 1.3) Basé sur des données de 12,058 chez des patients 33 Études.⁵ (Essais cliniques randomisés) Suivi 1-6 months</p>	<p>424 pour 1000</p> <p>526 pour 1000</p> <p>Difference: 102 plus de pour 1000 (CI 95% 72 plus de - 127 plus de)</p>	<p>Elevée ⁶</p>	<p>Opioid therapy increases the proportion of patients who will achieve 5 point increase on the SF-36 physical component summary scale.</p>
<p>Gastrointestinal side effects 1-6 months</p>	<p>Risque relatif 3.08 (CI 95% 2.53 - 3.75) Basé sur des données de 14,449 chez des patients 36 Études.⁷ (Essais cliniques randomisés) Suivi 4-26 weeks</p>	<p>28 pour 1000</p> <p>86 pour 1000</p> <p>Difference: 58 plus de pour 1000 (CI 95% 43 plus de - 77 plus de)</p>	<p>Elevée</p>	<p>Opioid therapy results in an increase in gastrointestinal side effects in patients with a history of substance use disorder.</p>
<p>Pain 3-6 months</p>	<p>Mesuré par: 10 cm VAS Echelle: 0-10 Mieux si inférieure Basé sur des données de: 13,876 chez des patients 27 Études.⁸ (Essais cliniques randomisés) Suivi 3-6 months</p>	<p>Difference: MD 0.64 moins de (CI 95% 0.76 moins de - 0.53 moins de)</p>	<p>Elevée</p>	<p>Opioid therapy results in a small but important improvement in pain in patients with a history of substance use disorder.</p>
<p>Physical function 1-6 months</p>	<p>Mesuré par: SF-36 physical component summary scale Echelle: 0-100 Mieux si supérieure Basé sur des données de: 12,058 chez des patients 33 Études.⁹ (Essais cliniques randomisés) Suivi 1-6 months</p>	<p>3.35 (Médiane)</p> <p>Difference: MD 2.16 plus de (CI 95% 1.56 plus de - 2.76 plus de)</p>	<p>Elevée</p>	<p>Opioid therapy results in a small but important improvement in physical function in patients with a history of substance use disorder.</p>
<p>Non-fatal overdose 1-2 years</p>	<p>Basé sur des données de 620 chez des patients 3 Études.¹⁰</p>	<p>Risk of fatal overdose in patients with a history of substance use disorder is 0.762% (95% CI 0.47%-1.23%)</p>	<p>Basse Due to very serious indirectness¹¹</p>	<p>Opioid therapy may result in an increase in the risk of non-fatal overdose in patients with a history of substance use disorder.</p>
<p>Fatal overdose 1-2 years</p>	<p>Basé sur des données de 620 chez des patients 3 Études.¹²</p>	<p>Risk of fatal overdose in patients with a history of substance use disorder is 0.38% (95% CI 0.24%-0.62%)</p>	<p>Basse Due to very serious indirectness¹³</p>	<p>Opioid therapy may result in an increase in the risk of fatal overdose in patients with a history of substance use disorder.</p>

1. Proportion of patients achieving the MID of pain: a reduction of 1 cm on a 10-cm visual analogue scale.
2. Revue systématique dans les études incluses: [215], [33], [217], [115], [203], [116], [213], [92], [220], [95], [221], [172], [56], [173], [27], [163], [3], [171], [20], [190], [67], [197], [50], [174], [69], [184], [26]. **L'effect basal/comparateur est issu de:** Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention.
3. **Incohérence: Aucun(e) . Evidence indirecte: Aucun(e) . Imprécision: Aucun(e) . Biais de publication: Aucun(e) .** Mostly commercially funded studies, Asymmetrical funnel plot ;
4. Proportion of patients achieving the MID of function improvement: 5 points on SF-36 physical component summary score
5. Revue systématique dans les études incluses: [115], [184], [174], [33], [213], [139], [73], [35], [69], [131], [202], [26], [78], [163], [217], [3], [79], [144], [215], [221], [42], [172], [92], [226], [50], [91], [171], [20], [66], [116], [197], [44], [56]. **L'effect basal/comparateur est issu de:** Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention.
6. **Incohérence: Aucun(e) . Evidence indirecte: Aucun(e) . Imprécision: Aucun(e) . Biais de publication: Aucun(e) .** Mostly commercially funded studies, Removed studies with SE>3 (small study effect) ;
7. Revue systématique dans les études incluses: [26], [152], [163], [3], [216], [50], [226], [144], [27], [78], [66], [115], [184], [20], [91], [147], [213], [190], [202], [69], [63], [143], [79], [33], [92], [24], [44], [75], [197], [203], [171], [221], [67], [129], [95], [217]. **L'effect basal/comparateur est issu de:** Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention.
8. Revue systématique dans les études incluses: [56], [217], [69], [3], [20], [173], [67], [221], [190], [116], [203], [95], [115], [215], [26], [163], [172], [197], [184], [27], [92], [213], [220], [174], [171], [33], [50], [45]. **L'effect basal/comparateur est issu de:** Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention.
9. Revue systématique dans les études incluses: [184], [221], [172], [20], [78], [79], [213], [144], [73], [42], [26], [131], [69], [226], [202], [197], [33], [91], [66], [35], [215], [116], [56], [3], [174], [115], [50], [217], [139], [171], [92], [44], [163]. **L'effect basal/comparateur est issu de:** Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention.
10. Revue systématique **Références à l'appui:** [109], [46], [176],
11. **Incohérence: Aucun(e) . Evidence indirecte: Très sérieux .** Differences between the outcomes of interest and those reported. Odds ratios are based on risk of opioid abuse ; **Imprécision: Aucun(e) . Biais de publication: Aucun(e) .**
12. Etude primaire **Références à l'appui:** [46], [109], [176],
13. **Incohérence: Aucun(e) . Evidence indirecte: Très sérieux .** Differences between the outcomes of interest and those reported. Odds ratios are based on risk of opioid abuse ; **Imprécision: Aucun(e) . Biais de publication: Aucun(e) .**

Référence

[3] Afilalo M., Etropolski MS, Kuperwasser B., Kelly K., Okamoto A., Van Hove I., Steup A., Lange B., Rauschkolb C., Haeussler J. : Efficacy and safety of Tapentadol extended release compared with oxycodone controlled release for the management of moderate to severe chronic pain related to osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study. *Clinical drug investigation* 2010;30(8):489-505 [Journal](#)

[20] Bennett RM, Kamin M., Karim R., Rosenthal N. : Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *The American journal of medicine* 2003;114(7):537-45 [Pubmed](#)

[24] Boureau F., Legallier P., Kabir-Ahmadi M. : Tramadol in post-herpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2003;104(1-2):323-31 [Pubmed](#)

[26] Breivik H., Ljosaa TM, Stengaard-Pedersen K., Persson J., Aro H., Villumsen J., Tvinemose D. : A 6-months, randomised, placebo-controlled evaluation of efficacy and tolerability of a low-dose 7-day buprenorphine transdermal patch in osteoarthritis patients naive to potent opioids. *Scandinavian journal of pain* 2010;1(3):122-141 [Website](#)

[27] Burch F., Fishman R., Messina N., Corser B., Radulescu F., Sarbu A., Craciun-Nicodin MM, Chiriac R., Beaulieu A., Rodrigues J., Beignot-Devalmont P., Duplan A., Robertson S., Fortier L., Bouchard S. : A comparison of the analgesic efficacy of Tramadol Contramid OAD versus placebo in patients with pain due to osteoarthritis. *Journal of pain and symptom management* 2007;34(3):328-38 [Journal](#)

[33] Buynak R., Shapiro DY, Okamoto A., Van Hove I., Rauschkolb C., Steup A., Lange B., Lange C., Etropolski M. : Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase III study. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2010;11(11):1787-804 [Journal](#)

[35] Caldwell JR, Rapoport RJ, Davis JC, Offenbergl HL, Marker HW, Roth SH, Yuan W., Eliot L., Babul N., Lynch PM : 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. *Journal of pain and symptom management* 2002;23(4):278-91 [Pubmed](#)

[42] Chu LF, D'Arcy N., Brady C., Zamora AK, Young CA, Kim JE, Clemenson AM, Angst MS, Clark JD : Analgesic tolerance without demonstrable opioid-induced hyperalgesia: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of sustained-release morphine for treatment of chronic nonradicular low-back pain. *Pain* 2012;153(8):1583-92 [Journal](#)

[44] Cloutier C., Taliano J., O'Mahony W., Csanadi M., Cohen G., Sutton I., Sinclair D., Awde M., Henein S., Robinson L., Eisenhoffer J., Piraino PS, Harsanyi Z., Michalko KJ : Controlled-release oxycodone and naloxone in the treatment of chronic low back pain: a placebo-controlled, randomized study. *Pain research & management* 2013;18(2):75-82 [Pubmed](#)

[50] DeLemos BP, Xiang J., Benson C., Gana TJ, Pascual ML, Rosanna R., Fleming B. : Tramadol hydrochloride extended-release once-daily in the treatment of osteoarthritis of the knee and/or hip: a double-blind, randomized, dose-ranging trial. *American journal of therapeutics* 2011;18(3):216-26 [Journal](#)

[56] Emkey R., Rosenthal N., Wu SC, Jordan D., Kamin M. : Efficacy and safety of tramadol/acetaminophen tablets (Ultracet) as add-on therapy for osteoarthritis pain in subjects receiving a COX-2 nonsteroidal antiinflammatory drug: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of rheumatology* 2004;31(1):150-6

[63] Fleischmann RM, Caldwell JR, Roth SH, Tesser JRP, Olson W., Kamin M. : Tramadol for the treatment of joint pain associated with osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Current therapeutic research - clinical and experimental* 2001;62(2):113-128 [Website](#)

[66] Freeman R., Raskin P., Hewitt DJ, Vorsanger GJ, Jordan DM, Xiang J., Rosenthal NR : Randomized study of tramadol/acetaminophen versus placebo in painful diabetic peripheral neuropathy. *Current medical research and opinion* 2007;23(1):147-61 [Journal](#)

[67] Friedmann N., Klutzaritz V., Webster L. : Efficacy and safety of an extended-release oxycodone (Remoxy) formulation in patients with moderate to severe osteoarthritic pain. *Journal of opioid management* 2011;7(3):193-202 [Pubmed](#)

[69] Gana TJ, Pascual ML, Fleming RR, Schein JR, Janagap CC, Xiang J., Vorsanger GJ : Extended-release tramadol in the treatment of osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Current medical research and opinion* 2006;22(7):1391-401 [Journal](#)

[73] Gilron I., Bailey JM, Tu D., Holden RR, Weaver DF, Houlden RL : Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *The New England journal of medicine* 2005;352(13):1324-34 [Journal](#)

[75] Gimbel JS, Richards P., Portenoy RK : Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2003;60(6):927-34

[78] Gordon A., Callaghan D., Spink D., Cloutier C., Dzungowski P., O'Mahony W., Sinclair D., Rashed S., Buckley N., Cohen G., Kim J., Boulanger A., Piraino PS, Eisenhoffer J., Harsanyi Z., Darke AC, Michalko KJ : Buprenorphine transdermal system in adults with chronic low back pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study, followed by an open-label extension phase. *Clinical therapeutics* 2010;32(5):844-60 [Journal](#)

[79] Gordon A., Rashed S., Moulin DE, Clark AJ, Beaulieu AD, Eisenhoffer J., Piraino PS, Quigley P., Harsanyi Z., Darke AC : Buprenorphine transdermal system for opioid therapy in patients with chronic low back pain. *Pain research & management* 2010;15(3):169-78

[91] Hale M., Khan A., Kutch M., Li S. : Once-daily OROS hydromorphone ER compared with placebo in opioid-tolerant patients

with chronic low back pain. *Current medical research and opinion* 2010;26(6):1505-18 [Journal](#)

[92] Hale ME, Zimmerman TR, Eyal E., Malamut R. : Efficacy and safety of a hydrocodone extended-release tablet formulated with abuse-deterrence technology in patients with moderate-to-severe chronic low back pain. *Journal of opioid management* 2015;11(6):507-18 [Journal](#)

[95] Hanna M., O'Brien C., Wilson MC : Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. *European journal of pain (London, England)* 2008;12(6):804-13 [Journal](#)

[115] Katz N., Hale M., Morris D., Stauffer J. : Morphine sulfate and naltrexone hydrochloride extended release capsules in patients with chronic osteoarthritis pain. *Postgraduate medicine* 2010;122(4):112-28 [Journal](#)

[116] Katz N., Kopecky EA, O'Connor M., Brown RH, Fleming AB : A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, safety, tolerability, and efficacy study of Xtampza ER in patients with moderate-to-severe chronic low back pain. *Pain* 2015;156(12):2458-67 [Journal](#)

[129] Langford R., McKenna F., Ratcliffe S., Vojtassak J., Richarz U. : Transdermal fentanyl for improvement of pain and functioning in osteoarthritis: a randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis and rheumatism* 2006;54(6):1829-37 [Journal](#)

[131] Lee JH, Lee CS : A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of the extended-release tramadol hydrochloride/acetaminophen fixed-dose combination tablet for the treatment of chronic low back pain. *Clinical therapeutics* 2013;35(11):1830-40 [Journal](#)

[139] Ma K., Jiang W., Zhou Q., Du DP : The efficacy of oxycodone for management of acute pain episodes in chronic neck pain patients. *International journal of clinical practice* 2008;62(2):241-7 [Journal](#)

[143] Mangel AW, Bornstein JD, Hamm LR, Buda J., Wang J., Irish W., Urso D. : Clinical trial: asimadoline in the treatment of patients with irritable bowel syndrome. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2008;28(2):239-49 [Journal](#)

[144] Matsumoto AK, Babul N., Ahdieh H. : Oxymorphone extended-release tablets relieve moderate to severe pain and improve physical function in osteoarthritis: results of a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III trial. *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2005;6(5):357-66 [Journal](#)

[147] Munera C., Drehobl M., Sessler NE, Landau C. : A randomized, placebo-controlled, double-blinded, parallel-group, 5-week study of buprenorphine transdermal system in adults with osteoarthritis. *Journal of opioid management* 2010;6(3):193-202

[152] Norrbrink C., Lundeberg T. : Tramadol in neuropathic pain after spinal cord injury: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Clinical journal of pain* 2009;25(3):177-84 [Journal](#)

[163] Peloso PM, Fortin L., Beaulieu A., Kamin M., Rosenthal N. : Analgesic efficacy and safety of tramadol/ acetaminophen combination tablets (Ultracet) in treatment of chronic low back pain: a multicenter, outpatient, randomized, double blind, placebo controlled trial. *The Journal of rheumatology* 2004;31(12):2454-63

[171] Rauck R., Rapoport R., Thippawong J. : Results of a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose assessment of once-daily OROS(R) hydromorphone ER in patients with moderate to severe pain associated with chronic osteoarthritis. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain* 2013;13(1):18-29 [Journal](#)

[172] Rauck RL, Hale ME, Bass A., Bramson C., Pixton G., Wilson JG, Setnik B., Meisner P., Sommerville KW, Malhotra BK, Wolfram G. : A randomized double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of ALO-02 (extended-release oxycodone surrounding sequestered naltrexone) for moderate-to-severe chronic low back pain treatment. *Pain* 2015;156(9):1660-9 [Journal](#)

[173] Rauck RL, Nalamachu S., Wild JE, Walker GS, Robinson CY, Davis CS, Farr SJ : Single-entity hydrocodone extended-release capsules in opioid-tolerant subjects with moderate-to-severe chronic low back pain: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2014;15(6):975-85 [Journal](#)

[174] Rauck RL, Potts J., Xiang Q., Tzanis E., Finn A. : Efficacy and tolerability of buccal buprenorphine in opioid-naive patients with

moderate to severe chronic low back pain. *Postgraduate medicine* 2016;128(1):1-11 [Journal](#)

[184] Ruoff GE, Rosenthal N., Jordan D., Karim R., Kamin M. : Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of chronic lower back pain: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled outpatient study. *Clinical therapeutics* 2003;25(4):1123-41

[190] Schwartz S., Etropolski M., Shapiro DY, Okamoto A., Lange R., Haeussler J., Rauschkolb C. : Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Current medical research and opinion* 2011;27(1):151-62 [Journal](#)

[197] Steiner DJ, Sitar S., Wen W., Sawyerr G., Munera C., Ripa SR, Landau C. : Efficacy and safety of the seven-day buprenorphine transdermal system in opioid-naïve patients with moderate to severe chronic low back pain: an enriched, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of pain and symptom management* 2011;42(6):903-17 [Journal](#)

[202] Thorne C., Beaulieu AD, Callaghan DJ, O'Mahony WF, Bartlett JM, Knight R., Kraag GR, Akhras R., Piraino PS, Eisenhoffer J., Harsanyi Z., Darke AC : A randomized, double-blind, crossover comparison of the efficacy and safety of oral controlled-release tramadol and placebo in patients with painful osteoarthritis. *Pain research & management* 2008;13(2):93-102

[203] Trenkwalder C., Chaudhuri KR, Martinez-Martin P., Rascol O., Ehret R., Valis M., Satori M., Krygowska-Wajs A., Marti MJ, Reimer K., Oksche A., Lomax M., DeCesare J., Hopp M. : Prolonged-release oxycodone-naloxone for treatment of severe pain in patients with Parkinson's disease (PANDA): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet. Neurology* 2015;14(12):1161-70 [Journal](#)

[213] Vinik AI, Shapiro DY, Rauschkolb C., Lange B., Karcher K., Pennett D., Etropolski MS : A randomized withdrawal, placebo-controlled study evaluating the efficacy and tolerability of tapentadol extended release in patients with chronic painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes care* 2014;37(8):2302-9 [Journal](#)

[215] Vojtassak J., Vojtassak J., Jacobs A., Rynn L., Waechter S., Richarz U. : A Phase IIIb, Multicentre, Randomised, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Investigate the Efficacy and Safety of OROS Hydromorphone in Subjects with Moderate-to-Severe Chronic Pain Induced by Osteoarthritis of the Hip or the Knee. *Pain research and treatment* 2011;2011 239501 [Journal](#)

[216] Vondrackova D., Leyendecker P., Meissner W., Hopp M., Szombati I., Hermanns K., Ruckes C., Weber S., Grothe B., Fleischer W., Reimer K. : Analgesic efficacy and safety of oxycodone in combination with naloxone as prolonged release tablets in patients with moderate to severe chronic pain. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2008;9(12):1144-54 [Journal](#)

[217] Vorsanger GJ, Xiang J., Gana TJ, Pascual ML, Fleming RR : Extended-release tramadol (tramadol ER) in the treatment of chronic low back pain. *Journal of opioid management* 2008;4(2):87-97

[220] Webster LR, Butera PG, Moran LV, Wu N., Burns LH, Friedmann N. : Oxytrex minimizes physical dependence while providing effective analgesia: a randomized controlled trial in low back pain. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2006;7(12):937-46 [Journal](#)

[221] Wen W., Sitar S., Lynch SY, He E., Ripa SR : A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the efficacy and safety of single-entity, once-daily hydrocodone tablets in patients with uncontrolled moderate to severe chronic low back pain. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2015;16(11):1593-606 [Journal](#)

[226] Zin CS, Nissen LM, O'Callaghan JP, Duffull SB, Smith MT, Moore BJ : A randomized, controlled trial of oxycodone versus placebo in patients with postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy treated with pregabalin. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2010;11(5):462-71 [Journal](#)

Recommandations 6 et 7: Pour les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse amorçant un traitement opioïde

Recommandation Forte

Recommandation 6: nous recommandons de restreindre la dose prescrite à moins de 90 mg d'équivalents morphine par jour plutôt que de ne pas fixer de limite supérieure ou d'établir un seuil posologique plus élevé.

Certains patients pourraient tirer des avantages importants de doses supérieures à 90 mg d'équivalents morphine. Ainsi, pour certains patients, il pourrait être utile de consulter un collègue pour obtenir un deuxième avis concernant l'augmentation de la dose quotidienne à plus de 90 mg d'équivalents morphine.

Information Clé

Bénéfices et risques

Importants bénéfices nets de l'option recommandée

Les analyses de méta-régression des comparaisons intra-étude de différentes doses d'opioïdes ont mis en lumière des données probantes de qualité modérée selon lesquelles il n'y aurait pas d'effet de dose-réponse en ce qui touche au soulagement de la douleur ($P = 0,49$) ou à la récupération fonctionnelle ($P = 0,22$);[69] [217] [50] [171] [228] [229] toutefois, il existe probablement une augmentation dose-dépendante du risque de surdose opioïde non fatale, soit de : 0,2 % pour < 20 mg DME/jour; 0,7 % pour 50-99 mg DME/jour; et 1,8 % pour ≥ 100 mg DME/jour. Il existe un risque accru de surdose opioïde fatale lors de la prise de doses plus importantes : 0,1 % pour < 20 mg DME/jour; 0,14 % pour 20-49 mg DME/jour; 0,18 pour 50-99 mg DME/jour; et 0,23 % pour ≥ 100 mg DME/jour.[30]

Qualité de l'évidence

Modérée

La qualité des données probantes en ce qui a trait à la douleur, à la capacité physique fonctionnelle et à la surdose fatale est élevée. Les données probantes concernant la surdose non fatale sont de qualité modérée en raison du petit nombre d'événements.

Nous avons pris pour acquis que les décès dus aux opioïdes, les surdoses non fatales d'opioïdes, la dépendance psychologique aux opioïdes de prescription et le détournement d'opioïdes ne survenaient que chez les personnes auxquelles des opioïdes avaient été prescrits pour le traitement de la douleur chronique non cancéreuse, et non pas chez celles souffrant de douleur chronique non cancéreuse mais auxquelles aucun opioïde n'avait été prescrit. Par conséquent, nous sommes très confiants que le taux d'événements de ces pronostics chez les personnes ne suivant pas un traitement opioïde est nul. Ainsi, sur la base des études à un bras portant sur des patients sous opioïdes, nous pouvons déclarer en toute confiance que le taux d'événements représente la différence de taux d'événements entre les patients auxquels des opioïdes ont été prescrits versus ceux auxquels aucun opioïde n'a été prescrit.

Valeurs et préférences

Importante variabilité attendue, ou incertaine

Les patients accordent beaucoup de valeur au soulagement de la douleur, mais ils accordent également une valeur importante au fait d'éviter les événements indésirables que sont les nausées graves, les vomissements et la constipation. Les patients pourraient accorder une plus grande valeur au fait de ne pas souffrir de ces événements indésirables qu'à un soulagement modeste de la douleur. La société en général accorde beaucoup de valeur au fait d'éviter les effets secondaires rares mais graves tels que la dépendance psychologique, la surdose et le décès. Ceci se reflète dans les décisions prises concernant d'autres médicaments ayant des effets secondaires rares graves, ainsi que dans les réactions du public et des politiques en ce qui touche au détournement, au décès et à la dépendance psychologique liés à l'utilisation d'opioïdes.

Les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse pourraient n'accorder qu'une importance moindre au fait d'éviter les effets secondaires graves tels que la dépendance psychologique, la surdose ou le décès; bien souvent, ils sont d'accord de courir le risque de tels effets pour soulager leur douleur. En effet, même si le soulagement est léger, il demeure important pour ces patients. Ceci étant dit, si des patients devaient subir un événement indésirable rare mais grave, leurs valeurs tendront alors à s'aligner davantage sur les valeurs sociétales.

Ressources

Problème important ou potentiel mais non examinée

Notre revue systématique a révélé des données probantes concernant une augmentation importante du risque de surdose fatale et non fatale à des doses d'opioïdes ≥ 100 mg DME/jour. Certaines provinces canadiennes (notamment la Nouvelle-Écosse et la Colombie-Britannique) ont déjà adopté la recommandation des Lignes directrices concernant la prescription d'opioïdes pour la douleur chronique du CDC, selon lesquelles il faut éviter d'augmenter la posologie à ≥ 90 mg DME/jour ou justifier méticuleusement toute décision d'augmenter la posologie à ≥ 90 mg DME/jour.[53] Afin de faciliter l'adoption de notre recommandation, nous avons abaissé le seuil recommandé de notre recommandation forte, le faisant passer de < 100 mg DME/jour à < 90 mg DME/jour.

Impact économique du mésusage et de l'abus d'opioïdes

Les coûts médicaux de l'abus d'opioïdes sont considérables, et sont en partie dus aux comorbidités associées à l'abus d'opioïdes.[72] Lorsque les coûts sont couverts par les régimes d'assurance, cela se traduit en une augmentation du fardeau sociétal; les estimations vont de 900-2551 € par patient par année en Europe à un surcoût annuel moyen de 15 183 USD par prestataire du programme Medicaid.[194] [222] En outre, les risques ne se limitent pas aux patients, comme le démontre l'exposition involontaire d'enfants à des opioïdes de prescription[59] et les comportements criminels liés aux drogues.[177] Les coûts indirects comprennent le fardeau économique d'une dépendance aux opioïdes non traitée, du crime et de la perte de productivité.[177]

Raison

Dans les études observationnelles, la qualité des données probantes est modérée quant à une augmentation progressive de la probabilité de surdose non fatale ou de décès involontaires liée à l'augmentation de la dose prescrite d'opioïdes. Ces pronostics graves sont très rares chez les personnes auxquelles moins de 50 mg d'équivalents morphine sont prescrits quotidiennement, mais augmentent chez les patients dont la dose prescrite se situe entre 50 et 90 mg quotidiennement et, bien que toujours rares, augmentent encore chez ceux auxquels les doses prescrites sont supérieures à 90 mg DME/jour. *Cette recommandation n'a pas pour objectif de guider l'utilisation d'opioïdes pour traiter une dépendance psychologique aux opioïdes ou un trouble lié à l'utilisation d'opioïdes.*

Question Clinique / PICO

- Population:** Patients with chronic noncancer pain beginning opioid therapy
Intervention: Limit opioid dose to a particular maximum dose
Compareur: No maximum opioid dose

Résumé

A clear dose-response relationship was demonstrated for the outcomes of fatal and non-fatal overdose.

A meta-regression was performed for pain, physical function, and gastrointestinal side effects that demonstrated no dose-response relationship with opioid dose and any of these three outcomes.

No evidence was found for a dose-response relationship between opioid dose and the outcomes of addiction and diversion. The studies that informed these two outcomes included patients on a variety of opioid doses. We therefore assume that the risks presented are applicable to all doses of opioids.

Minimally important difference for pain on a 10-cm visual analogue scale (VAS) is a reduction of 1 cm.

Minimally important difference for physical function on a 100 point SF-36 physical component summary score is an increase of 5 points.

Outcome Période	Résultats des études	Différence absolue		Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
		No maximum dose	Threshold dose		

Pain 3 months	Basé sur des données de 3,519 chez des patients 6 Études. ¹	Within-study comparisons found no evidence for a dose-response effect on pain (meta-regression p-value=0.49).	Elevée 2	Limiting opioid dose to a particular maximum dose results in little or no difference in pain.
Physical function 3 months	Basé sur des données de 3,172 chez des patients 4 Études. ³	Within-study comparisons found no evidence for a dose-response effect on physical function (meta-regression p-value=0.22).	Elevée 4	Limiting opioid dose to a particular maximum dose results in little or no difference in physical function.
Gastrointestinal side effects 3 months	Basé sur des données de 3,519 chez des patients 6 Études. ⁵	Within-study comparisons found no evidence for a dose-response effect on gastrointestinal side effects (meta-regression p-value=0.09).	Elevée 6	Limiting opioid dose to a particular maximum dose results in little or no difference in gastrointestinal side effects.
Addiction ⁷	Basé sur des données de 22,278 chez des patients 9 Études. ⁸	Risk of opioid addiction is 5.5% (95% CI 3.91-7.03%)	Modérée Due to serious inconsistency ⁹	Limiting opioid dose to a particular maximum dose likely results in little or no difference on the risk of addiction.
Fatal overdose median 2.6 years	Basé sur des données de 285,520 chez des patients 1 Études. ¹⁰	Estimated annual fatal overdose rates were 0.10%, 0.14%, 0.18%, and 0.23% in patients receiving <20 mg morphine equivalent per day, 20-49 mg/day, 50-99 mg/day, and >100 mg per day respectively.	Elevée 11	Limiting opioid dose to a particular maximum dose results in a reduction in the risk of fatal overdose.
Non-fatal overdose up to 10 years	Basé sur des données de 9,940 chez des patients 1 Études. ¹²	Estimated annual overdose rates were 0.2%, 0.7%, and 1.8% among patients receiving less than 20 mg/d, 50 to 99 mg/d, and more than 100 mg/d of opioids, respectively.	Modérée Due to serious imprecision ¹³	Limiting opioid dose to a particular maximum dose likely results in a reduction in the risk of non-fatal overdose.
Diversion 1 year	Basé sur des données de 472,200 chez des patients 1 Études. ¹⁴	Among US adults, the prevalence of nonmedical use of prescription opioids was 4.9% (95% CI 4.58-5.22%) in 2013.	Modérée Due to serious risk of bias ¹⁵	Limiting opioid dose to a particular maximum dose likely results in little or no difference in the risk of diversion.

1. Revue systématique **Références à l'appui:** [50], [143], [217], [171], [69], [229],
2. **Incohérence: Aucun(e)**. **Evidence indirecte: Aucun(e)**. **Imprécision: Aucun(e)**. **Biais de publication: Aucun(e)**. Mostly commercially funded studies ;
3. Revue systématique **Références à l'appui:** [217], [171], [69], [50],
4. **Incohérence: Aucun(e)**. **Evidence indirecte: Aucun(e)**. **Imprécision: Aucun(e)**. **Biais de publication: Aucun(e)**. Mostly

commercially funded studies ;

5. Revue systématique **Références à l'appui:** [217], [69], [229], [143], [50], [171],
6. **Incohérence: Aucun(e) . Evidence indirecte: Aucun(e) . Imprécision: Aucun(e) . Biais de publication: Aucun(e) .** Mostly commercially funded studies ;
7. Addiction to prescription opioids.
8. Etude primaire **Références à l'appui:** [100], [47], [159], [14], [142], [1], [64], [187], [55],
9. **Incohérence: Sérieux .** Point estimates vary widely (0.7%-15.7%) ; **Evidence indirecte: Aucun(e) . Imprécision: Aucun(e) . Biais de publication: Aucun(e) .**
10. Etude primaire **Références à l'appui:** [113],
11. **Incohérence: Aucun(e) . Evidence indirecte: Aucun(e) .** Study setting was the Ontario Drug Benefit Database, including Ontarians eligible for drug coverage. This population may be systematically different than other populations with chronic non-cancer pain ; **Imprécision: Aucun(e) . Biais de publication: Aucun(e) .**
12. Etude primaire **Références à l'appui:** [54],
13. **Incohérence: Aucun(e) . Evidence indirecte: Aucun(e) . Imprécision: Sérieux .** Small number of events ; **Biais de publication: Aucun(e) .**
14. Etude primaire **Références à l'appui:** [94],
15. **Risque de biais: Sérieux .** Response rate of 66%. Outcome was self-reported ; **Incohérence: Aucun(e) . Evidence indirecte: Aucun(e) . Imprécision: Aucun(e) . Biais de publication: Aucun(e) .**

Recommandation Faible

Recommandation 7: Pour les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse amorçant un traitement opioïde, nous recommandons de restreindre la dose prescrite à moins de 50 mg d'équivalents morphine par jour.

La recommandation faible de restreindre la dose prescrite à moins de 50 mg d'équivalents morphine par jour tient compte du fait qu'il est probable que certains patients accepteraient les risques accrus associés à une dose supérieure à 50 mg contre la promesse potentielle d'un meilleur contrôle de la douleur.

Information Clé

Bénéfices et risques

Petit bénéfices nets, ou petite différence liée à l'option recommandée

Les analyses de méta-régression des comparaisons intra-étude de différentes doses d'opioïdes ont mis en lumière des données probantes de qualité modérée selon lesquelles il n'y aurait pas d'effet de dose-réponse en ce qui touche au soulagement de la douleur ($P = 0,49$) ou à la récupération fonctionnelle ($P = 0,22$);[69] [217] [50] [171] [228] [229] toutefois, il existe probablement une augmentation dose-dépendante du risque de surdose opioïde non fatale, soit de : 0,2 % pour < 20 mg DME/jour; 0,7 % pour 50-99 mg DME/jour; et 1,8 % pour ≥ 100 mg DME/jour. Il existe un risque accru de surdose opioïde fatale lors de la prise de doses plus importantes : 0,1 % pour < 20 mg DME/jour; 0,14 % pour 20-49 mg DME/jour; 0,18 pour 50-99 mg DME/jour; et 0,23 % pour ≥ 100 mg DME/jour.

Qualité de l'évidence

Modérée

La qualité des données probantes en ce qui a trait à la douleur, à la capacité physique fonctionnelle et à la surdose fatale est élevée. Les données probantes concernant la surdose non fatale sont de qualité modérée en raison du petit nombre d'événements.

Nous avons pris pour acquis que les décès dus aux opioïdes, les surdoses non fatales d'opioïdes, la dépendance psychologique aux opioïdes de prescription et le détournement d'opioïdes ne survenaient que chez les personnes auxquelles des opioïdes avaient été

prescrits pour le traitement de la douleur chronique non cancéreuse, et non pas chez celles souffrant de douleur chronique non cancéreuse mais auxquelles aucun opioïde n'avait été prescrit. Par conséquent, nous sommes très confiants que le taux d'événements de ces pronostics chez les personnes ne suivant pas un traitement opioïde est nul. Ainsi, sur la base des études à un bras portant sur des patients sous opioïdes, nous pouvons déclarer en toute confiance que le taux d'événements représente la différence de taux d'événements entre les patients auxquels des opioïdes ont été prescrits *versus* ceux auxquels aucun opioïde n'a été prescrit.

Valeurs et préférences

Importante variabilité attendue, ou incertaine

Les patients accordent beaucoup de valeur au soulagement de la douleur, mais ils accordent également une valeur importante au fait d'éviter les événements indésirables que sont les nausées graves, les vomissements et la constipation. Les patients pourraient accorder une plus grande valeur au fait de ne pas souffrir de ces événements indésirables qu'à un soulagement modeste de la douleur. La société en général accorde beaucoup de valeur au fait d'éviter les effets secondaires rares mais graves tels que la dépendance psychologique, la surdose et le décès. Ceci se reflète dans les décisions prises concernant d'autres médicaments ayant des effets secondaires rares graves, ainsi que dans les réactions du public et des politiques en ce qui touche au détournement, au décès et à la dépendance psychologique liés à l'utilisation d'opioïdes.

Les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse pourraient n'accorder qu'une importance moindre au fait d'éviter les effets secondaires graves tels que la dépendance psychologique, la surdose ou le décès; bien souvent, ils sont d'accord de courir le risque de tels effets pour soulager leur douleur. En effet, même si le soulagement est léger, il demeure important pour ces patients. Ceci étant dit, si des patients devaient subir un événement indésirable rare mais grave, leurs valeurs tendront alors à s'aligner davantage sur les valeurs sociétales.

Ressources

Problème important ou potentiel mais non examinée

Notre revue systématique a révélé des données probantes concernant une augmentation importante du risque de surdose fatale et non fatale à des doses d'opioïdes ≥ 100 mg DME/jour. Certaines provinces canadiennes (notamment la Nouvelle-Écosse et la Colombie-Britannique) ont déjà adopté la recommandation des Lignes directrices concernant la prescription d'opioïdes pour la douleur chronique du CDC, selon lesquelles il faut éviter d'augmenter la posologie à ≥ 90 mg DME/jour ou justifier méticuleusement toute décision d'augmenter la posologie à ≥ 90 mg DME/jour.[53] Afin de faciliter l'adoption de notre recommandation, nous avons abaissé le seuil recommandé de notre recommandation forte, le faisant passer de < 100 mg DME/jour à < 90 mg DME/jour.

Impact économique du mésusage et de l'abus d'opioïdes

Les coûts médicaux de l'abus d'opioïdes sont considérables, et sont en partie dus aux comorbidités associées à l'abus d'opioïdes.[72] Lorsque les coûts sont couverts par les régimes d'assurance, cela se traduit en une augmentation du fardeau sociétal; les estimations vont de 900-2551 € par patient par année en Europe à un surcoût annuel moyen de 15 183 USD par prestataire du programme Medicaid.[194] [222] En outre, les risques ne se limitent pas aux patients, comme le démontre l'exposition involontaire d'enfants à des opioïdes de prescription[59] et les comportements criminels liés aux drogues.[177] Les coûts indirects comprennent le fardeau économique d'une dépendance aux opioïdes non traitée, du crime et de la perte de productivité.[177]

Raison

Dans les études observationnelles, la qualité des données probantes est modérée quant à une augmentation progressive de la probabilité de surdose non fatale ou de décès involontaires liée à l'augmentation de la dose prescrite d'opioïdes. Ces pronostics graves sont très rares chez les personnes auxquelles moins de 50 mg d'équivalents morphine sont prescrits quotidiennement, mais augmentent chez les patients dont la dose prescrite se situe entre 50 et 90 mg quotidiennement et, bien que toujours rares, augmentent encore chez ceux auxquels les doses prescrites sont supérieures à 90 mg DME/jour. Cette recommandation n'a pas pour objectif de guider l'utilisation d'opioïdes pour traiter une dépendance psychologique aux opioïdes ou un trouble lié à l'utilisation d'opioïdes.

Question Clinique / PICO

Population: Patients with chronic noncancer pain beginning opioid therapy
Intervention: Limit opioid dose to a particular maximum dose

Comparateur: No maximum opioid dose

Résumé

A clear dose-response relationship was demonstrated for the outcomes of fatal and non-fatal overdose.

A meta-regression was performed for pain, physical function, and gastrointestinal side effects that demonstrated no dose-response relationship with opioid dose and any of these three outcomes.

No evidence was found for a dose-response relationship between opioid dose and the outcomes of addiction and diversion. The studies that informed these two outcomes included patients on a variety of opioid doses. We therefore assume that the risks presented are applicable to all doses of opioids.

Minimally important difference for pain on a 10-cm visual analogue scale (VAS) is a reduction of 1 cm.

Minimally important difference for physical function on a 100 point SF-36 physical component summary score is an increase of 5 points.

Outcome Période	Résultats des études	Différence absolue		Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
		No maximum dose	Threshold dose		
Pain 3 months	Basé sur des données de 3,519 chez des patients 6 Études. ¹	Within-study comparisons found no evidence for a dose-response effect on pain (meta-regression p-value=0.49).		Elevée 2	Limiting opioid dose to a particular maximum dose results in little or no difference in pain.
Physical function 3 months	Basé sur des données de 3,172 chez des patients 4 Études. ³	Within-study comparisons found no evidence for a dose-response effect on physical function (meta-regression p-value=0.22).		Elevée 4	Limiting opioid dose to a particular maximum dose results in little or no difference in physical function.
Gastrointestinal side effects 3 months	Basé sur des données de 3,519 chez des patients 6 Études. ⁵	Within-study comparisons found no evidence for a dose-response effect on gastrointestinal side effects (meta-regression p-value=0.09).		Elevée 6	Limiting opioid dose to a particular maximum dose results in little or no difference in gastrointestinal side effects.
Addiction ⁷	Basé sur des données de 22,278 chez des patients 9 Études. ⁸	Risk of opioid addiction is 5.5% (95% CI 3.91-7.03%)		Modérée Due to serious inconsistency ⁹	Limiting opioid dose to a particular maximum dose likely results in little or no difference on the risk of addiction.
Fatal overdose median 2.6 years	Basé sur des données de 285,520 chez des patients 1 Études. ¹⁰	Estimated annual fatal overdose rates were 0.10%, 0.14%, 0.18%, and 0.23% in patients receiving <20 mg morphine equivalent per		Elevée 11	Limiting opioid dose to a particular maximum dose results in a reduction in

		day, 20-49 mg/day, 50-99 mg/day, and >100 mg per day respectively.		the risk of fatal overdose.
Non-fatal overdose up to 10 years	Basé sur des données de 9,940 chez des patients 1 Études. ¹²	Estimated annual overdose rates were 0.2%, 0.7%, and 1.8% among patients receiving less than 20 mg/d, 50 to 99 mg/d, and more than 100 mg/d of opioids, respectively.	Modérée Due to serious imprecision ¹³	Limiting opioid dose to a particular maximum dose likely results in a reduction in the risk of non-fatal overdose.
Diversion 1 year	Basé sur des données de 472,200 chez des patients 1 Études. ¹⁴	Among US adults, the prevalence of nonmedical use of prescription opioids was 4.9% (95% CI 4.58-5.22%) in 2013.	Modérée Due to serious risk of bias ¹⁵	Limiting opioid dose to a particular maximum dose likely results in little or no difference in the risk of diversion.

1. Revue systématique **Références à l'appui:** [50], [143], [217], [171], [69], [229],
2. **Incohérence: Aucun(e)** . **Evidence indirecte: Aucun(e)** . **Imprécision: Aucun(e)** . **Biais de publication: Aucun(e)** . Mostly commercially funded studies ;
3. Revue systématique **Références à l'appui:** [217], [171], [69], [50],
4. **Incohérence: Aucun(e)** . **Evidence indirecte: Aucun(e)** . **Imprécision: Aucun(e)** . **Biais de publication: Aucun(e)** . Mostly commercially funded studies ;
5. Revue systématique **Références à l'appui:** [217], [69], [229], [143], [50], [171],
6. **Incohérence: Aucun(e)** . **Evidence indirecte: Aucun(e)** . **Imprécision: Aucun(e)** . **Biais de publication: Aucun(e)** . Mostly commercially funded studies ;
7. Addiction to prescription opioids.
8. Etude primaire **Références à l'appui:** [100], [47], [159], [14], [142], [1], [64], [187], [55],
9. **Incohérence: Sérieux** . Point estimates vary widely (0.7%-15.7%) ; **Evidence indirecte: Aucun(e)** . **Imprécision: Aucun(e)** . **Biais de publication: Aucun(e)** .
10. Etude primaire **Références à l'appui:** [113],
11. **Incohérence: Aucun(e)** . **Evidence indirecte: Aucun(e)** . Study setting was the Ontario Drug Benefit Database, including Ontarians eligible for drug coverage. This population may be systematically different than other populations with chronic non-cancer pain ; **Imprécision: Aucun(e)** . **Biais de publication: Aucun(e)** .
12. Etude primaire **Références à l'appui:** [54],
13. **Incohérence: Aucun(e)** . **Evidence indirecte: Aucun(e)** . **Imprécision: Sérieux** . Small number of events ; **Biais de publication: Aucun(e)** .
14. Etude primaire **Références à l'appui:** [94],
15. **Risque de biais: Sérieux** . Response rate of 66%. Outcome was self-reported ; **Incohérence: Aucun(e)** . **Evidence indirecte: Aucun(e)** . **Imprécision: Aucun(e)** . **Biais de publication: Aucun(e)** .

5 - Rotation et réduction progressive des opioïdes pour les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse

Cette section fournit des conseils concernant les pratiques de réduction progressive et de rotation des opioïdes.

Recommandation 8: Pour les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse et utilisant actuellement des opioïdes qui souffrent de douleur problématique persistante et/ou d'effets secondaires problématiques

Recommandation Faible

Nous suggérons de procéder à une rotation vers d'autres opioïdes plutôt que de poursuivre le traitement avec le même opioïde.

Chez ces patients, la rotation peut s'effectuer en parallèle avec, et comme méthode pour faciliter, la réduction de dose.

Conseils Pratiques

La rotation d'opioïdes peut être utile chez certains patients dont la douleur demeure incontrôlable, chez ceux souffrant d'effets secondaires intolérables et/ou chez lesquels il faut changer de voie d'administration des opioïdes (par ex. transdermique). Une situation courante justifiant une rotation d'opioïdes serait le remplacement d'un traitement morphinique par tout autre opioïde conventionnel parce que des métabolites actifs de la morphine peuvent provoquer somnolence et confusion, particulièrement en cas d'insuffisance rénale. En gardant à l'esprit que les tableaux d'équivalence analgésique ne fournissent qu'une approximation grossière de la puissance opioïde équivalente, il convient de calculer la dose d'équivalent analgésique du nouvel opioïde en se fondant sur les éléments du tableau 5 puis de réduire la dose calculée de 25-50 % afin de minimiser le risque de surdose accidentelle. Pour les patients chez lesquels la rotation d'opioïdes est justifiée par une douleur grave non contrôlée, l'administration de la dose analgésique équivalente, sans réduction de dose, peut être envisagée. La rotation des opioïdes conventionnels à la méthadone est plus complexe; c'est pourquoi il vaut mieux laisser les praticiens d'expérience exécuter une telle modification posologique.[58]

Les cliniciens peuvent suivre les conseils suivants s'ils souhaitent effectuer une rotation d'opioïdes afin de réduire la dose prescrite :

1. Réduire la dose quotidienne totale de l'opioïde oral actuel de 10-30 % tout en amorçant le traitement avec le nouvel opioïde oral à la dose quotidienne totale la plus faible disponible dans cette préparation;
2. Réduire la dose quotidienne totale de l'opioïde actuel de 10-25 % par semaine tout en augmentant progressivement la dose quotidienne totale du nouvel opioïde de 10-20 % par semaine, l'objectif étant de procéder à l'échange dans un intervalle de 3-4 semaines.

Les praticiens peuvent utiliser l'Outil d'échange d'opioïdes pour guider la rotation d'opioïdes : http://nationalpaincentre.mcmaster.ca/opioidmanager/documents/opioid_manager_switching_opioids.pdf

Tableau 5 : Table de conversion des opioïdes

Opioïdes*	Pour convertir à un équivalent morphine oral, multiplier par :	Pour convertir à de la morphine orale, multiplier par :	Dose équivalente à 50 DME	Dose équivalente à 90 DME
Préparations orales (mg/j)				
Codéine	0,15 (0,1-0,2)	6,67	334 mg/j	600 mg/j
Hydromorphone	5,0	0,2	10 mg/j	18 mg/j
Morphine	1,0	1	50 mg/j	90 mg/j
Oxycodone	1,5	0,667	33 mg/j	60 mg/j

Tapentadol	0,3-0,4	2,5-3,33	160	300
Tramadol	0,1 -0,2	6	300	540**

* Les taux de conversion des opioïdes sont sujets à des variations cinétiques régies par des facteurs génétiques et d'autres médicaments.

** La dose quotidienne maximale recommandée de tramadol est de 300-400 mg selon la préparation.

Information Clé

Bénéfices et risques

Petit bénéfices nets, ou petite différence liée à l'option recommandée

La rotation d'opioïdes peut entraîner une importante amélioration de la douleur et de la capacité physique fonctionnelle. La rotation n'a probablement que peu ou pas d'effet sur les problèmes de dépendance psychologique ou de détournement. Nous ne savons pas si la rotation affecte l'incidence des effets secondaires gastro-intestinaux.

Qualité de l'évidence

Basse

La qualité des données probantes concernant la douleur et la capacité physique fonctionnelle était faible, en raison de l'absence d'un groupe témoin, et des taux importants de perte au suivi (25 %) observés dans deux études (Galvez et coll., 2013 et Choquette et coll., 2008)[68][39]. La qualité des données probantes concernant la dépendance psychologique, le détournement et le succès de la rotation d'opioïdes était modérée.

Valeurs et préférences

Importante variabilité attendue, ou incertaine

Les patients accordent beaucoup de valeur au soulagement de la douleur, mais ils accordent également une valeur importante au fait d'éviter les événements indésirables que sont les nausées graves, les vomissements et la constipation. Les patients pourraient accorder une plus grande valeur au fait de ne pas souffrir de ces événements indésirables qu'à un soulagement modeste de la douleur.

Ressources

Problème important ou potentiel mais non examinée

Impact économique du mésusage et de l'abus d'opioïdes

Les coûts médicaux de l'abus d'opioïdes sont considérables, et sont en partie dus aux comorbidités associées à l'abus d'opioïdes.[72] Lorsque les coûts sont couverts par les régimes d'assurance, cela se traduit en une augmentation du fardeau sociétal; les estimations vont de 900-2551 € par patient par année en Europe à un surcoût annuel moyen de 15 183 USD par prestataire du programme Medicaid.[194][222] En outre, les risques ne se limitent pas aux patients, comme le démontre l'exposition involontaire d'enfants à des opioïdes de prescription[59] et les comportements criminels liés aux drogues.[177] Les coûts indirects comprennent le fardeau économique d'une dépendance aux opioïdes non traitée, du crime et de la perte de productivité.[177]

Question Clinique / PICO

- Population:** Patients with chronic non-cancer pain with persistent problematic pain and/or problematic side effects
Intervention: Rotation to other opioids
Comparateur: No change in opioid therapy

Résumé

Minimally important difference for pain on a 11 point Numeric Pain Rating Scale (NRS) is a reduction of 2 points.
 Minimally important difference for physical function on a 100 point SF-36 physical component summary score is an increase of 5 points.

Outcome Période	Résultats des études	Différence absolue		Certitude de l'évidence	Résumé/ Conclusion
		No change in opioid	Rotation to other		

			(GRADE) (Qualité de l'évidence)	
Pain ¹ up to 8 months	Basé sur des données de 524 chez des patients 5 Études. ²	Mean change score on 11 point numeric rating scale was -3.3 (95% CI -3.5 to -3.1)	Basse ³	Rotation to other opioids may result in a large reduction in pain.
Physical function ⁴ 2-3 months	Basé sur des données de 206 chez des patients 2 Études. ⁵	Mean change score of SF-36 physical function subscale was 16.7 (95% CI 15.0-18.4)	Basse ⁶	Rotation to other opioids may result in a large improvement in physical function.
Gastrointestinal side effects 2-3 months	Basé sur des données de 610 chez des patients 6 Études. ⁷	Risk of nausea was 21% (95% CI 9.0-33.1%) and risk of constipation was 17.6% (95%CI 12.6-22.5%).	Très basse Due to serious risk of bias ⁸	We are uncertain about the effect of rotation on gastrointestinal side effects.
Success of opioid rotation 2-34 months	Basé sur des données de 349 chez des patients 4 Études. ⁹	Across 4 studies, 253 out of 349 patients (72.5%) successfully rotated opioids.	Modérée Due to serious indirectness ¹⁰	Success of opioid rotation is likely high in this patient population.
Addiction ¹¹ 2-9 months	Basé sur des données de 167 chez des patients 2 Études. ¹²	Choquette et al (2008) reported no spontaneous reports of abuse or addiction. Quang-Cantagrel et al (2000) reported one case of addiction.	Modérée Due to serious indirectness ¹³	Rotation to other opioids likely results in little or no difference on risk of addiction.
Diversion 34 months	Basé sur des données de 48 chez des patients 1 Études. ¹⁴	Four patients (8.3%) failed treatment due to drug diversion.	Modérée Due to serious imprecision ¹⁵	Rotation to other opioids likely results in little or no difference on risk of diversion

1. measured with 11-point numeric rating scale, 0-10, higher worse.

2. Revue systématique **Références à l'appui:** [70], [39], [81], [68], [140],

3. **Risque de biais: Aucun(e)**. Included studies lacked a comparison group. Galvez et al (2013) had 25% loss to follow up for efficacy outcomes, and Choquette et al (2008) had 24% loss to follow up for efficacy outcomes ; **Incohérence: Aucun(e)**. **Evidence indirecte: Aucun(e)**. **Imprécision: Aucun(e)**. **Biais de publication: Aucun(e)**.

4. measured with SF-36 physical function subscale, 0-100, higher is better.

5. Revue systématique **Références à l'appui:** [68], [39],

6. **Risque de biais: Aucun(e)** . Included studies lacked a comparison group. Galvez et al (2013) had 25% loss to follow up for efficacy outcomes, and Choquette et al (2008) had 24% loss to follow up for efficacy outcomes ; **Incohérence: Aucun(e)** . **Evidence indirecte: Aucun(e)** . **Imprécision: Aucun(e)** . **Biais de publication: Aucun(e)** .
7. Revue systématique **Références à l'appui:** [140], [39], [68], [70], [166], [192],
8. **Risque de biais: Sérieux** . Included studies lacked a comparison group ; **Incohérence: Aucun(e)** . **Evidence indirecte: Aucun(e)** . **Imprécision: Aucun(e)** . **Biais de publication: Aucun(e)** .
9. Revue systématique **Références à l'appui:** [39], [179], [68], [140],
10. **Incohérence: Aucun(e)** . **Evidence indirecte: Sérieux** . Success of rotation was not measured in the same way in each study: two studies (Malinoff et al and Rhodin et al) defined as “not discontinuing therapy” (ie, lack of efficacy or intolerable adverse events); Choquette et al and Galvez et al included patients enrolled in a trial, and counted success as “not discontinuing the trial” which included lack of efficacy and adverse events, but also “noncompliance” and “withdrawn consent” ; **Imprécision: Aucun(e)** . **Biais de publication: Aucun(e)** .
11. Addiction to prescription opioids.
12. Revue systématique **Références à l'appui:** [166], [39],
13. **Incohérence: Aucun(e)** . **Evidence indirecte: Sérieux** . Choquette et al (2008) relied on patients to “spontaneously” report addiction, and only followed patients for 2 months ; **Imprécision: Aucun(e)** . **Biais de publication: Aucun(e)** .
14. Etude primaire **Références à l'appui:** [179],
15. **Incohérence: Aucun(e)** . **Evidence indirecte: Aucun(e)** . **Imprécision: Sérieux** . Low number of patients ;

Recommandation 9: Pour les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse et utilisant actuellement 90 mg ou plus d'équivalents morphine d'opioïdes par jour

Recommandation Faible

Nous suggérons de réduire progressivement les opioïdes à la dose efficace la plus faible, diminuant potentiellement jusqu'à l'interruption de traitement, plutôt que de n'effectuer aucun changement au traitement opioïde.

Certains patients pourraient ressentir une augmentation significative de leur douleur ou une réduction de leur capacité fonctionnelle; ces effets peuvent persister plus d'un mois après une légère réduction de la dose; la réduction progressive peut être momentanément suspendue, voire potentiellement abandonnée, chez de tels patients.

Conseils Pratiques

Il existe plusieurs raisons spécifiques pour envisager la réduction progressive des opioïdes :

- Aucune amélioration au niveau de la douleur et/ou de la capacité fonctionnelle
- Non-respect du plan de traitement
- Signes d'abus de substances
- Événement indésirable grave lié aux opioïdes
- Demande du patient

Autrement, tous les patients recevant un traitement opioïde à long terme, indépendamment de la dose, devraient être évalués régulièrement et avisés des bienfaits et effets néfastes d'un traitement continu et des bienfaits potentiels d'une réduction progressive.

Les bienfaits procurés par les opioïdes peuvent s'atténuer au fil du temps (en raison de l'apparition d'une tolérance et/ou d'une hyperalgésie) et, chez certains patients, ces avantages pourraient se limiter, en partie ou en entier, au soulagement des symptômes de sevrage entre les doses. Les effets néfastes potentiels des opioïdes augmentent en général en fonction de la dose, et certains de ces effets pourraient ne pas être attribués à l'agent (particulièrement la dépression, les dérèglements hormonaux, les troubles du sommeil et l'hyperalgésie induite par les opioïdes).

Les patients prenant des doses importantes d'opioïdes (≥ 90 mg DME/jour) devraient être les premiers à qui l'on propose une réduction progressive des opioïdes. L'équilibre entre les bienfaits et les effets néfastes penche bien souvent vers les effets néfastes à des doses supérieures à 90 mg DME/jour. Chez ces patients, les effets néfastes potentiels du traitement sont souvent plus importants que les bienfaits que le patient pourrait obtenir en termes de douleur et de capacité fonctionnelle.

Les patients devraient prendre part de façon active à une discussion concernant les mérites d'une réduction progressive de la dose, y compris la possibilité d'un meilleur contrôle de la douleur et d'une meilleure qualité de vie. Plusieurs éléments peuvent contribuer à préparer le patient à une réduction progressive des opioïdes, notamment l'optimisation des stratégies non opioïdes de prise en charge de la douleur, la définition d'objectifs fonctionnels réalistes, l'optimisation du soutien psychosocial, la création d'un calendrier de réduction des doses et de visites de suivi et la mise en place d'un plan pour gérer les symptômes de sevrage et la douleur émergente. La mise en place d'un plan de concert avec le patient écarte toute incertitude du processus et lui permet de s'impliquer dans le processus (voir les Lignes directrices ici pour obtenir un Feuillet d'information destiné au patient concernant la réduction progressive des médicaments : nationalpaincentre.mcmaster.ca/guidelines).

Une réduction progressive de 5-10 % de la dose d'équivalent morphine toutes les 2-4 semaines, accompagnée de visites de suivi fréquentes, constituerait une fréquence raisonnable pour la réduction d'opioïdes. Afin d'aider certains patients à respecter leur plan de sevrage, il est possible de modifier la prescription du patient et de passer d'opioïdes à libération immédiate à des opioïdes à libération contrôlée selon un calendrier posologique fixe. Les patients et les médecins sont invités à consulter un pharmacien pour les aider à planifier les réductions de dose.

Parmi les méthodes alternatives à la réduction progressive, citons :

- La réduction rapide de la dose sur une période de quelques jours/semaines ou de façon immédiate : cette méthode peut entraîner de graves symptômes de sevrage et il est préférable de l'exécuter dans un centre de désintoxication sous supervision médicale.
- La réduction progressive à l'aide de méthadone ou de préparations à base de buprénorphine-naloxone : une rotation à la méthadone ou à la buprénorphine-naloxone peut être prescrite aux patients pour ensuite réduire progressivement les doses. Au Canada, tous les médecins prescrivant de la méthadone sont tenus d'obtenir une exemption fédérale pour la douleur ou la dépendance. Les exigences de formation supplémentaire pour l'utilisation de buprénorphine-naloxone varient d'une province à une autre. En cas de méconnaissance de cette option thérapeutique, les cliniciens devraient consulter une personne compétente.

Si un patient éprouve des difficultés à respecter son plan de réduction progressive des opioïdes (détresse ou douleur intolérable/symptômes de sevrage/réduction de la capacité fonctionnelle persistant pour plus de 4 semaines), la suspension momentanée de la réduction et la réévaluation de la douleur, du statut clinique et des stratégies d'adaptation du patient, ainsi que de l'approche de réduction, peuvent permettre de formuler un nouveau plan pour l'avenir (Voir Recommandation #10).

Chez les patients chez lesquels se manifestent des symptômes importants de santé mentale et/ou de comportements ambigus liés au médicament, il est recommandé de consulter des experts locaux.

Il faut encourager les patients à réduire leur consommation à la dose d'opioïde la plus faible possible sans perte de la capacité fonctionnelle précédemment acquise. Certains patients pourraient ne pas cesser totalement la consommation d'opioïdes, mais toute réduction de dose peut être bénéfique.

Information Clé

Bénéfices et risques

Petit bénéfices nets, ou petite différence liée à l'option recommandée

La réduction progressive peut entraîner une diminution importante de la dose d'opioïdes, ou l'interruption totale du traitement opioïde. Cela pourrait réduire le risque d'effets néfastes liés aux opioïdes. Nous ne savons pas si la réduction progressive a un effet sur la douleur.

Qualité de l'évidence

Basse

La qualité des données probantes concernant la douleur était très faible en raison d'importants risques de biais (absence de groupe témoin) et d'imprécision (petit nombre de patients). La qualité des données probantes concernant la réussite de la réduction progressive était faible, en raison d'imprécision (petit nombre de patients) et du caractère indirect des données (les deux études définissaient la réussite de la réduction progressive de façons différentes, l'une la définissant comme une réduction complète des opioïdes (Baron et coll. 2006)[15], et l'autre en tant qu'atteinte d'une dose plus faible que la dose initialement prescrite (Harden et coll. 2015))[96].

Valeurs et préférences

Importante variabilité attendue, ou incertaine

Les patients accordent beaucoup de valeur au soulagement de la douleur, mais ils accordent également une valeur importante au fait d'éviter les événements indésirables que sont les nausées graves, les vomissements et la constipation. Les patients pourraient accorder une plus grande valeur au fait de ne pas souffrir de ces événements indésirables qu'à un soulagement modeste de la douleur. Les patients sont également préoccupés par les effets négatifs du sevrage d'opioïdes (tels que la souffrance grave, une douleur accrue et les limitations de la capacité fonctionnelle) qui pourraient être causés par leurs efforts de sevrage ou d'interruption des opioïdes. La société en général accorde beaucoup de valeur au fait d'éviter les effets secondaires rares mais graves tels que la dépendance psychologique, la surdose et le décès. Ceci se reflète dans les décisions prises concernant d'autres médicaments ayant des effets secondaires rares graves, ainsi que dans les réactions du public et des politiques en ce qui touche au détournement, au décès et à la dépendance psychologique liés à l'utilisation d'opioïdes.

Dans le cas de patients réduisant progressivement leur utilisation d'opioïdes, une valeur importante est toujours accordée au fait d'éviter les effets secondaires rares mais graves, mais une valeur importante est également accordée au fait d'éviter toute souffrance grave liée au sevrage d'opioïdes et à l'autonomie du patient dans ces circonstances.

Ressources

Problème important ou potentiel mais non examinée

Impact économique du mésusage et de l'abus d'opioïdes

Les coûts médicaux de l'abus d'opioïdes sont considérables, et sont en partie dus aux comorbidités associées à l'abus d'opioïdes.[72] Lorsque les coûts sont couverts par les régimes d'assurance, cela se traduit en une augmentation du fardeau sociétal; les estimations vont de 900-2551 € par patient par année en Europe à un surcoût annuel moyen de 15 183 USD par prestataire du programme Medicaid.[194][122] En outre, les risques ne se limitent pas aux patients, comme le démontre l'exposition involontaire d'enfants à des opioïdes de prescription[59] et les comportements criminels liés aux drogues.[177] Les coûts indirects comprennent le fardeau économique d'une dépendance aux opioïdes non traitée, du crime et de la perte de productivité.[177]

Raison

La réduction de la dose d'opioïdes peut atténuer les effets indésirables, notamment les troubles cognitifs et la probabilité d'une surdose involontaire fatale ou non. Si la réduction de dose n'est pas progressive, cela pourrait provoquer une augmentation de la douleur, une réduction de la capacité fonctionnelle, ou encore des symptômes de sevrage opioïde extrêmement aversifs.

Question Clinique / PICO

- Population:** Patients with chronic non-cancer pain on opioids with persistent problematic pain
Intervention: Tapering of opioid
Comparateur: Keeping the dose of opioid the same

Résumé

Minimally important difference for pain on a 11 point Numeric Pain Rating Scale (NRS) is a reduction of 2 points.

Outcome Période	Résultats des études	Différence absolue	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
		Keeping the dose of opioid the same Tapering of opioid		

Pain up to 1 year	Basé sur des données de 73 chez des patients 2 Études. ¹	Baron et al 2006 (n=23): Pain was reduced from mean (SD) of 8.00 (0.30) at baseline to 3.35 (0.33) at 6 months. Harden et al 2015 (n=50): 40% of patients reported less pain, 28% reported no change, and 33% reported more pain after tapering.	Très basse Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision ²	We are uncertain about the effect of tapering on pain.
Success of tapering up to 1 year	Basé sur des données de 73 chez des patients 2 Études. ³	Baron et al 2006 (n=23): 100% of patients successfully tapered opioids. Harden et al 2015 (n=50): 47 out of 50 (94%) of patients successfully tapered opioids.	Basse Due to serious indirectness, Due to serious imprecision ⁴	Success of tapering may be high in this patient population.

1. Etude primaire **Références à l'appui:** [96], [15],
2. **Risque de biais: Sérieux**. Two out of three studies (Baron et al 2006, Harden et al 2015) implemented tapering strategy without a comparison group ; **Incohérence: Aucun(e)**. **Evidence indirecte: Aucun(e)**. **Imprécision: Sérieux**. Small number of patients ;
3. Revue systématique **Références à l'appui:** [15], [96],
4. **Incohérence: Aucun(e)**. **Evidence indirecte: Sérieux**. These two studies defined “success of tapering” differently. Baron et al 2006 enrolled patients into a voluntary inpatient “detoxification” program intended to taper off of prescription opioids if the patient or physician felt that the patient was not getting benefit from high doses of opioids. No patient was referred for diversion, overuse, abuse, or addiction to opioids. The goal of the program was to taper patients completely off opioids. Harden et al 2015 included patients drawn from a list of patients initiated on an opioid taper at a VA medical centre. A taper was considered successful if the patient’s dose at 12 months was less than the baseline dose ; **Imprécision: Sérieux**. Small number of patients ;

Recommandation 10: Pour les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse utilisant des opioïdes et confrontés à d'importants défis en matière de réduction progressive

Recommandation Forte

Nous recommandons un programme multidisciplinaire formel.

Conscients du coût des programmes multidisciplinaires formels de réduction des opioïdes et de leurs disponibilités et capacités actuelles limitées, une alternative serait de mettre en œuvre une collaboration multidisciplinaire coordonnée incluant plusieurs professionnels de la santé vers lesquels les médecins pourraient se tourner selon leur disponibilité (notamment, sans s'y limiter : médecins de soins primaires, infirmiers, pharmaciens, physiothérapeutes, chiropraticiens, kinésiothérapeutes, ergothérapeutes, psychiatres et psychologues).

Conseils Pratiques

Parmi les difficultés importantes rencontrées lors de la réduction progressive des opioïdes, citons la réapparition ou une nouvelle apparition d'une incapacité fonctionnelle ou psychologique, des comportements aberrants entourant l'utilisation d'opioïdes, ou des comportements indicatifs de troubles liés à l'utilisation de substances.

Information Clé

Bénéfices et risques

Les programmes multidisciplinaires de réduction progressive des opioïdes sont probablement associés à un sevrage réussi des

Importants bénéfices nets de l'option recommandée

opioïdes, mais nous ne savons pas si ces programmes ont un effet sur la douleur ou la capacité physique fonctionnelle.

Qualité de l'évidence

Modérée

La qualité des données probantes concernant la douleur et la capacité physique fonctionnelle était très faible en raison d'un important risque de biais et d'imprécision grave. Les données probantes concernant la réussite de la réduction d'opioïdes étaient de qualité modérée en raison d'une imprécision grave.

Valeurs et préférences

Importante variabilité attendue, ou incertaine

Les patients accordent beaucoup de valeur au soulagement de la douleur, mais ils accordent également une valeur importante au fait d'éviter les événements indésirables que sont les nausées graves, les vomissements et la constipation. Les patients pourraient accorder une plus grande valeur au fait de ne pas souffrir de ces événements indésirables qu'à un soulagement modeste de la douleur. Les patients sont également préoccupés par les effets négatifs du sevrage d'opioïdes (tels que la souffrance grave, une douleur accrue et les limitations de la capacité fonctionnelle) qui pourraient être causés par leurs efforts de sevrage ou d'interruption des opioïdes. La société en général accorde beaucoup de valeur au fait d'éviter les effets secondaires rares mais graves tels que la dépendance psychologique, la surdose et le décès. Ceci se reflète dans les décisions prises concernant d'autres médicaments ayant des effets secondaires rares graves, ainsi que dans les réactions du public et des politiques en ce qui touche au détournement, au décès et à la dépendance psychologique liés à l'utilisation d'opioïdes.

Dans le cas de patients réduisant progressivement leur utilisation d'opioïdes, une valeur importante est toujours accordée au fait d'éviter les effets secondaires rares mais graves, mais une valeur importante est également accordée au fait d'éviter toute souffrance grave liée au sevrage d'opioïdes et à l'autonomie du patient dans ces circonstances.

Ressources

Problème important ou potentiel mais non examinée

La disponibilité des programmes multidisciplinaires est très limitée, l'obstacle principal étant le manque de financement des ministères de la Santé provinciaux. Leur efficacité pour le traitement de la douleur complexe est claire, mais leur rapport coût-efficacité demeure controversé. Ces programmes sont en général confinés aux centres universitaires de soins tertiaires où des professionnels de la santé tels que psychologues et physiothérapeutes font partie de l'équipe de prise en charge de la douleur. D'autres limites à ces programmes sont la langue ainsi que les obstacles culturels et géographiques. Pour les patients qui habitent loin de ces centres, il pourrait ne pas être possible de se déplacer pour des visites répétées. Un autre obstacle est que la population de patients doit être motivée à s'impliquer dans des interventions psychologiques et physiques – les patients doivent être des participants actifs plutôt que passifs à leurs soins et avoir des attentes réalistes quant aux bienfaits potentiels.

Raison

Les études fournissent des données probantes de qualité modérée selon lesquelles, chez des patients souhaitant réduire ou cesser leur traitement opioïde mais confrontés à des défis importants en ce qui touche à la réduction ou à la cessation du traitement, les programmes multidisciplinaires peuvent augmenter significativement la probabilité de réussite d'une réduction ou d'une cessation.

Question Clinique / PICO

- Population:** Patients who want to taper opioids who are above the threshold dose
Intervention: Multidisciplinary Program
Comparateur: No Multidisciplinary Program

Résumé

In the Krumova study, 24 out of 102 patients did not completely taper but reduced dose from a mean(SD) 366.5 (524) MED to 72.6 (53.2) MED. 6 patients returned to higher doses of opioids within 12-24 months.

In the Hooten study, 2 out of 101 patients did not completely taper. One patient reduced dose from 422 MED to 22 MED; the second patient reduced dose from 365 MED to 24 MED. Minimally important difference for pain on a 11 point Numeric Pain Rating Scale (NRS) is a reduction of 2 points. Minimally important difference for physical function on a 100 point SF-36 physical

component summary score is an increase of 5 points.

Outcome Période	Résultats des études	Différence absolue		Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
		No Multidisciplinary Program	Multidisciplinary Program		
Pain ¹ 1-2 years	Basé sur des données de 102 chez des patients 1 Études. ²		Pain was reduced from 7.1 (1.8) at baseline to 5.9 (2.3) at follow up.	Très basse Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision ³	We are uncertain about the effect of multidisciplinary programs on pain.
Success of tapering up to 2 years	Basé sur des données de 203 chez des patients 2 Études. ⁴		Krumova et al 2013: 78 out of 102 (76.5%) successfully tapered odd opioids in a mean of 22 days. 31 reinitiated opioid treatment within 12-24 months. Hooten et al 2010: 99 out of 101 (98%) patients successfully tapered off opioids.	Modérée Due to serious imprecision ⁵	Multidisciplinary programs likely result in a large proportion of patients who successfully taper opioids.
Physical Function ⁶ 1-2 years	Basé sur des données de 102 chez des patients 1 Études. ⁷		Physical function improved from 26.1 (7.7) at baseline to 27.8 (9.8) at follow up.	Très basse Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision ⁸	We are uncertain about the effects of multidisciplinary programs on physical function.

1. measured on 11- point Numeric Rating Scale, 0-10, higher worse.

2. Etude primaire **Références à l'appui:** [126],

3. **Risque de biais: Sérieux** . Studies lacked a comparison group ; **Incohérence: Aucun(e)** . **Evidence indirecte: Aucun(e)** . **Imprécision: Sérieux** . Small number of patients ;

4. Revue systématique **Références à l'appui:** [102], [126],

5. **Incohérence: Aucun(e)** . **Evidence indirecte: Aucun(e)** . **Imprécision: Sérieux** . Small number of patients ;

6. measured with SF-36, physical component summary score, 0-100, higher better.

7. Revue systématique **Références à l'appui:** [126],

8. **Risque de biais: Sérieux** . Studies lacked a comparison group ; **Incohérence: Aucun(e)** . **Evidence indirecte: Aucun(e)** . **Imprécision: Sérieux** . Small number of patients ;

6 - Énoncés des meilleures pratiques

Consentement éclairé

Recommandation De Pratique Clinique

Il est essentiel d'obtenir le consentement éclairé du patient avant d'amorcer un traitement opioïde pour la douleur chronique non cancéreuse. Une discussion au sujet des bienfaits, effets indésirables et complications potentiels facilitera la prise de décision partagée quant à savoir s'il convient d'amorcer un traitement opioïde ou non.

Monitoring

Recommandation De Pratique Clinique

Les cliniciens doivent surveiller la réponse au traitement de leurs patients de douleur chronique non cancéreuse sous traitement opioïde et ajuster le traitement, le cas échéant.

Contre-indications

Recommandation De Pratique Clinique

Les cliniciens ayant des patients de douleur chronique non cancéreuse auxquels des opioïdes ont été prescrits doivent prendre en charge toute contre-indication potentielle et échanger toute information pertinente avec le médecin de famille (si ce n'est pas eux) et/ou le pharmacien du patient.

7 - Conseils d'experts

Bien que beaucoup de décisions relatives à la prescription d'opioïdes sont étayées par des données scientifiques publiées (voir les recommandations), d'autres ne le sont pas. Cette section présente l'avis d'experts sur les questions cliniques auxquelles on ne peut répondre adéquatement en s'appuyant sur un ensemble concluant de données scientifiques par l'approche systématique GRADE. Nous fournissons lorsque possible les données scientifiques directes pertinentes pour chaque énoncé

Énoncé d'orientation 1 : Restriction des quantités d'opioïdes prescrits

Note D'information

Les dangers que sont la surdose et le détournement de médicaments justifient de ne pas prescrire d'importantes doses d'opioïdes en une seule ordonnance. Les organismes de réglementation ont abordé cette question de différentes manières. L'Ordre des médecins et chirurgiens de l'Ontario déclare qu'il envisagera de mener une enquête sur tout médecin prescrivant 650 milligrammes de morphine par jour et l'équivalent de 20 000 milligrammes de morphine à un patient en une seule fois (<http://www.cpsso.on.ca/Whatsnew/News-Releases/2016/Ensuring-Safe-Opioid-Prescribing>). Le Collège des médecins et chirurgiens de la Colombie-Britannique (*College of Physicians and Surgeons of British Columbia*) a déclaré que la prescription de médicaments opioïdes pour plus de deux mois en une seule ordonnance n'est pas appropriée (<https://www.cpsbc.ca/for-physicians/college-connector/2014-V02-02/06>). Toutefois, il n'a pas été démontré de façon empirique que l'une ou l'autre de ces approches réduisait les risques d'effets néfastes. Selon les experts, il est raisonnable de limiter la quantité d'opioïdes prescrits en une ordonnance; néanmoins, ils reconnaissent aussi que de telles politiques peuvent incommoder les patients voyageant durant des périodes prolongées. Il conviendrait alors de faire preuve de flexibilité dans de telles situations.

Énoncé d'orientation 2 : Opioïdes à libération immédiate vs contrôlée

Note D'information

Chez les patients souffrant de douleur continue, y compris au repos, les cliniciens peuvent prescrire des opioïdes à libération contrôlée, tant pour leur confort que pour la simplicité du traitement. En cas de douleur liée à l'activité, un traitement à libération modifiée pourrait ne pas être nécessaire et le traitement opioïde pourrait être amorcé avec une posologie à libération immédiate seulement.

Les avantages et l'innocuité des préparations à libération contrôlée ou modifiée par rapport aux préparations à libération immédiate ne sont pas clairement établis. Certains patients, lors de la modification de leur posologie d'une dose à libération immédiate à une dose comparable à libération modifiée, nécessitent des doses plus importantes pour obtenir un effet analgésique semblable. Le profil de libération de toutes les préparations à libération modifiée ou contrôlée n'est pas le même et pourrait varier d'un patient à un autre, même avec un médicament identique. Les personnes qui abusent des opioïdes ont tendance à préférer des préparations d'opioïdes à libération immédiate, indépendamment de leur voie d'administration.^[43]

Question Clinique / PICO

Population: Patients with chronic non-cancer pain prior to starting long-term opioid therapy

Intervention: Controlled release opioids

Comparateur: Immediate release opioids

Outcome	Résultats des études	Différence absolue	Certitude de	Résumé/ Conclusion
---------	----------------------	--------------------	--------------	--------------------

Période		Immediate release opioids	Controlled release opioids	l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	
Gastrointestinal side effects 1 month	Risque relatif 1.1 (CI 95% 0.75 - 1.62) Basé sur des données de 874 chez des patients 5 Études. ¹ (Essais cliniques randomisés) Suivi mean 1.38 months	409 pour 1000	450 pour 1000	Très basse Due to serious risk of bias, Due to serious inconsistency, Due to serious imprecision ²	We are uncertain about the effect of CR versus IR opioids on gastrointestinal side effects.
Pain 1 month	Mesuré par: 10 cm VAS Echelle: 0-10 Mieux si inférieure Basé sur des données de: 874 chez des patients 5 Études. ³ (Essais cliniques randomisés) Suivi mean 1.38 months	Difference: MD 0.17 moins de (CI 95% 0.59 moins de - 0.24 plus de)		Modérée Due to serious risk of bias ⁴	CR opioids likely result in little or no difference on pain compared to IR opioids.
Physical Function 1 month	Mesuré par: SF-36 physical component summary score Echelle: 0-100 Mieux si supérieure Basé sur des données de: 296 chez des patients 2 Études. ⁵ (Essais cliniques randomisés) Suivi mean 1.38 months	Difference: MD 2.32 moins de (CI 95% 6.4 moins de - 1.75 plus de)		Basse Due to serious risk of bias, Due to serious inconsistency ⁶	CR opioids may result in little or no difference on physical function compared with IR opioids.

1. Revue systématique dans les études incluses: [18], [162], [110], [2], [34]. **L'effect basal/comparateur est issu de:** Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention.
2. **Risque de biais: Sérieux**. Large portion of missing participant data (21%-57%); **Incohérence: Sérieux**. Point estimates vary widely; **Evidence indirecte: Aucun(e)**. **Imprécision: Sérieux**. Confidence interval includes benefit and harm;
3. Revue systématique dans les études incluses: [2], [162], [110], [34], [18]. **L'effect basal/comparateur est issu de:** Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention.
4. **Risque de biais: Sérieux**. Large portion of missing participant data (21%-57%); **Incohérence: Aucun(e)**. **Evidence indirecte: Aucun(e)**. **Imprécision: Aucun(e)**. **Biais de publication: Aucun(e)**.
5. Revue systématique dans les études incluses: [162], [110]. **L'effect basal/comparateur est issu de:** Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention.
6. **Risque de biais: Sérieux**. Large portion of missing participant data (21%-57%); **Incohérence: Sérieux**. The magnitude of statistical heterogeneity was high, with $I^2=61\%$; **Evidence indirecte: Aucun(e)**. **Imprécision: Aucun(e)**. **Biais de publication: Aucun(e)**.

Référence

[2] Adler L., McDonald C., O'Brien C., Wilson M. : A comparison of once-daily tramadol with normal release tramadol in the treatment of pain in osteoarthritis. *The Journal of rheumatology* 2002;29(10):2196-9 [Pubmed](#)

[18] Beaulieu AD, Peloso P, Bensen W, Clark AJ, Watson CP, Gardner-Nix J, Thomson G, Piraino PS, Eisenhoffer J, Harsanyi Z, Darke AC : A randomized, double-blind, 8-week crossover study of once-daily controlled-release tramadol versus immediate-release tramadol taken as needed for chronic noncancer pain. *Clinical therapeutics* 2007;29(1):49-60 [Journal](#)

[34] Caldwell JR, Hale ME, Boyd RE, Hague JM, Iwan T, Shi M, Lacouture PG : Treatment of osteoarthritis pain with controlled release oxycodone or fixed combination oxycodone plus acetaminophen added to nonsteroidal antiinflammatory drugs: a double blind, randomized, multicenter, placebo controlled trial. *The Journal of rheumatology* 1999;26(4):862-9 [Pubmed](#)

[110] James IG, O'Brien CM, McDonald CJ : 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. *Journal of pain and symptom management* 2010;40(2):266-78 [Journal](#)

[162] Pedersen L., Borchgrevink PC, Breivik HP, Fredheim OM : A randomized, double-blind, double-dummy comparison of short- and long-acting dihydrocodeine in chronic non-malignant pain. *Pain* 2014;155(5):881-8 [Journal](#)

Énoncé d'orientation 3 : Prescription concomitante avec les opioïdes

Note D'information

Les études disponibles démontrent des résultats contradictoires quant aux conséquences de l'utilisation concomitante d'opioïdes et d'agents sédatifs tels que les benzodiazépines. Notre revue systématique a identifié 5 études ayant examiné l'association entre les benzodiazépines et les événements indésirables; trois études ont observé une association significative à des effets néfastes,[157][134] [113]alors que les deux autres n'en ont pas observé.[14][77]Les études pharmacologiques suggèrent que les sédatifs et les opioïdes exacerberaient l'effet dépressif l'un de l'autre, faisant pencher la balance vers les effets néfastes plutôt que les bienfaits d'une prescription concomitante; en outre, cela augmenterait le risque d'effets cognitifs, de chutes, d'accidents de véhicules motorisés et de décès liés aux médicaments. Toutefois, les données probantes soutenant ces hypothèses ne sont pas disponibles. La perspective des experts est que les opioïdes et les benzodiazépines ne devraient que très rarement être prescrits de façon concomitante.

Énoncé d'orientation 4 : Apnée du sommeil

Note D'information

Les patients souffrant d'apnée du sommeil induite par les opioïdes devraient être avisés des risques associés pour la santé, et particulièrement des risques en cas de conduite d'un véhicule motorisé. Les cliniciens peuvent avoir une obligation légale de communiquer avec les autorités gouvernementales délivrant les permis.

Il existe trois approches thérapeutiques principales pour les cliniciens qui s'occupent de patients souffrant de respiration irrégulière pendant le sommeil induite par les opioïdes :

Option 1 : Réduire la dose d'opioïde sans traitement spécifique de l'apnée du sommeil.

Étant donné que les opiacés provoquent eux-mêmes une sédation et une somnolence diurne, et qu'il y a moins d'éveils pendant le sommeil chez les patients souffrant d'apnée du sommeil et sous traitement opioïde comparativement aux patients sans traitement opioïde, le bien-fondé d'un traitement spécifique de l'apnée du sommeil pour contrôler la somnolence diurne est souvent mis en doute. La réduction de la dose d'opiacés chez les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse constitue un traitement de première ligne raisonnable.^[210] En ce qui a trait à l'apnée centrale du sommeil (ACS) induite par les opioïdes, la réduction de la dose d'opioïde pourrait améliorer l'apnée du sommeil. Les effets d'une réduction de la dose d'opioïdes sur l'apnée obstructive du sommeil (AOS) sont moins certains. Une étude répétée sur le sommeil pourrait être utile pour déterminer l'impact d'une réduction de la dose d'opioïde, particulièrement chez les patients souffrant d'AOS/ACS grave.

Option 2 : Offrir un traitement spécifique de l'apnée du sommeil sans réduire la dose d'opioïde.

Si une réduction de la dose d'opioïde n'est pas possible en raison d'une augmentation de la douleur ou d'une diminution de la capacité fonctionnelle, trois options thérapeutiques principales de ventilation en pression positive sont disponibles. La ventilation en pression positive continue (CPAP) est habituellement efficace pour le traitement de l'AOS non induite par les opioïdes et constitue le traitement de choix pour la plupart des patients présentant une AOS symptomatique. Le traitement en pression positive de première ligne en cas d'AOS ou d'ACS devrait être la CPAP. Si une ACS importante devait perdurer (telle que déterminée par une réaction symptomatique à la CPAP ainsi que par des indices de polysomnographie), la ventilation positive à deux niveaux de pression avec une fréquence de sécurité et une ventilation auto-asservie constituent des alternatives envisageables. Nous sommes conscients que les traitements de ventilation en pression positive semblent être moins bien tolérés par cette population que dans un contexte d'apnée du sommeil non induite par les opioïdes; les traitements de deuxième ligne de l'AOS tels que les dispositifs de repositionnement mandibulaire pourraient donc s'avérer nécessaires chez certains patients.

Option 3 : Réduire la dose d'opioïde et proposer un traitement spécifique de l'apnée.

Dans les cas où une réduction de la dose d'opioïde est possible mais qu'elle n'entraîne qu'une amélioration partielle de l'apnée du sommeil grave, il pourrait être nécessaire d'ajouter un traitement de ventilation en pression positive. Si l'apnée résiduelle n'est que légère à modérée, il est possible qu'aucune thérapie spécifique ne soit requise ou que des approches plus conservatrices telles que la perte de poids ou un dispositif de repositionnement mandibulaire s'avèrent suffisantes.

Énoncé d'orientation 5 : Hypogonadisme

Étant donné la prévalence élevée d'hypogonadisme secondaire dans cette population de patients, les cliniciens traitant des hommes sous traitement opioïde chronique devraient envisager de réaliser une évaluation de l'hypogonadisme.^{[195][117][93][81]} Les cliniciens devraient avertir les patients ayant reçu un diagnostic d'hypogonadisme induit par les opioïdes des effets indésirables potentiels à court terme, lesquels comprennent une réduction de la fonction sexuelle, une aménorrhée, de la fatigue, des changements d'humeur et un risque d'ostéoporose à long terme. Il convient de proposer aux patients une réduction progressive des opioïdes en tant que stratégie initiale pour corriger l'hypogonadisme. En cas d'échec ou de refus de la réduction progressive des opioïdes, les cliniciens peuvent proposer une thérapie de supplémentation en testostérone (TST).

Notre revue systématique a identifié des données probantes de très faible qualité suggérant que la supplémentation en testostérone pourrait améliorer la douleur, le désir sexuel et la dépression chez les patients traités pour une douleur chronique non cancéreuse (Sommaire des résultats en tableau 11). Si les patients et leurs cliniciens décident d'amorcer un essai de TST, ce traitement devrait être administré et la réponse surveillée en respectant les lignes directrices canadiennes et américaines actuelles.^{[146][21]} Tous les patients pour lesquels une TST est envisagée devraient subir des tests pour écarter toute contre-indication au traitement telle que décrite dans les lignes directrices et participer à une discussion des bienfaits et effets néfastes potentiels du traitement. En outre, ils devraient être surveillés selon les recommandations émises dans les lignes directrices mentionnées ci-dessus. Si aucune réponse importante au traitement n'est observée, la TST devrait être interrompue.

Question Clinique / PICO

- Population:** Patients with chronic non-cancer pain on long-term opioid therapy with clinical and biochemical evidence of hypogonadism.
- Intervention:** Hormone replacement therapy while maintaining current opioid dose.
- Compareur:** Taper opioids to treat hypogonadism.

Résumé

Minimally important difference for pain on a 11 point Numeric Pain Rating Scale (NRS) is a reduction of 2 points.
Minimally important difference for physical function on a 100 point SF-36 physical component summary score is an increase of 5 points.

Outcome Période	Résultats des études	Différence absolue		Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
		Weaning or tapering opioid therapy	Testosterone replacement therapy		
Pain reduction 3 months	Mesuré par: 11-point Numeric Rating Scale Echelle: 0-11 Mieux si inférieure Basé sur des données de: 27 chez des patients 1 Études. ¹ (Études observationnelles) Suivi 14 weeks	2 points (Médiane)	0 points (Médiane)	Très basse Due to serious indirectness, Due to serious imprecision ²	We are uncertain about the effect of testosterone replacement therapy on pain compared to tapering opioid therapy.
		Difference: MD 2 moins de (CI 95% 2.6 moins de - 1.4 moins de)			

Sexual function 3 months	Mesuré par: International index of erectile function, erectile function subscale Echelle: 0-30 Mieux si supérieure Basé sur des données de: 65 chez des patients 1 Études. ³ (Essais cliniques randomisés) Suivi 14 weeks	Difference: MD 0.36 plus de (CI 95% 3.12 moins de - 3.84 plus de)	Très basse Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness, Due to serious imprecision ⁴	We are uncertain about the effect of testosterone replacement therapy on sexual function compared to tapering opioid therapy.	
Physical function 3 months	Mesuré par: Brief Pain Inventory pain interference subscale Echelle: 0-70 Mieux si inférieure Basé sur des données de: 65 chez des patients 1 Études. ⁵ (Essais cliniques randomisés) Suivi 14 weeks		16.6 (Moyenne) 18 (Moyenne) Difference: MD 0.59 moins de (CI 95% 1.54 moins de - 0.35 plus de)	Très basse Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness, Due to serious imprecision ⁶	We are uncertain about the effect of testosterone replacement therapy on physical function compared to tapering opioid therapy.
Depression 6-12 months	Basé sur des données de 102 chez des patients 3 Études. ⁷		Aloisi et al 2011 followed 9 patients for 12 months, reported no significant change in Center for Epidemiological Studies-Depression (CES-D) scores. Daniell et al 2006 followed 16 patients over 24 weeks, reported a change from "moderate" to "minimal" scores on the Beck Depression Inventory (BDI) from baseline to follow up (approximately 20 to 13, scale 0-63, higher worse). Blick et al 2012 followed 77 patients for 12 months (only 16 contributed data at follow-up), and reported lower scores on the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) at 12 months compared to baseline (approximately 11.25 to 5.5, scale 0-27, higher worse).	Très basse Due to serious risk of bias, Due to serious inconsistency, Due to serious indirectness ⁸	We are uncertain about the effect of testosterone replacement therapy on depression compared to tapering opioid therapy.

1. Etude primaire [167]. **L'effect basal/compositeur est issu de:** Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention .
2. **Incohérence: Aucun(e) . Evidence indirecte: Sérieux .** Comparison is testosterone replacement therapy versus placebo (Differences between the intervention/comparator of interest and those studied) ; **Imprecision: Sérieux .** Only data from one study, Confidence interval includes benefit and harm ; **Biais de publication: Aucun(e) .**
3. Etude primaire [17]. **L'effect basal/compositeur est issu de:** Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention .
4. **Risque de biais: Sérieux .** Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Selective outcome reporting ; **Incohérence: Aucun(e) . Evidence indirecte: Sérieux .** Differences between the intervention/comparator of interest and those studied ; **Imprecision: Sérieux .** Only data from one study, Confidence interval includes benefit and harm ; **Biais de publication: Aucun(e) .**
5. Etude primaire [17]. **L'effect basal/compositeur est issu de:** Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention .
6. **Risque de biais: Sérieux .** Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Selective outcome reporting ; **Incohérence: Aucun(e) . Evidence indirecte: Sérieux .** Differences between the intervention/comparator of interest and those studied ; **Imprecision: Sérieux .** Only data from one study; Confidence interval includes benefit and harm ; **Biais de publication: Aucun(e) .**
7. Etude primaire **Références à l'appui:** [6], [22], [49],

8. **Risque de biais: Sérieux** . One study (Blick et al., 2012) reported 79% loss to follow-up, one study (Daniell et al., 2006) recruited through radio ads and print media, which risks selection bias ; **Incohérence: Sérieux** . 1 study reported no effect, and 2 reported a significant improvement ; **Evidence indirecte: Sérieux** . Single armed studies looking only at testosterone replacement therapy. No comparison ; **Imprecision: Aucun(e)** . **Biais de publication: Aucun(e)** .

Référence

[17] Basaria S., Travison TG, Alford D., Knapp PE, Teeter K., Cahalan C., Eder R., Lakshman K., Bachman E., Mensing G., Martel MO, Le D., Stroh H., Bhasin S., Wasan AD, Edwards RR : Effects of testosterone replacement in men with opioid-induced androgen deficiency: a randomized controlled trial. Pain 2015;156(2):280-8 [Journal](#)

[167] Raheem OA, Patel SH, Sisul D, Furnish TJ, Hsieh T-C : The Role of testosterone supplemental therapy in opioid-induced hypogonadism. American journal of men's health 2016; 1557988316672396 [Journal Website](#)

7.1 - Réduction des risques

Nos revues systématiques n'ont trouvé que des données probantes de qualité très faible ou faible concernant les stratégies visant à réduire l'impact négatif de la prescription d'opioïdes. Dans chacun des cas, les données probantes n'appuyaient pas l'intervention, mais elles ne présentaient pas non plus de données probantes convaincantes quant au caractère inutile de l'intervention. Tel était le cas pour le recours aux tests de dépistage de drogue dans l'urine, aux contrats de traitement, à la prescription concomitante de naloxone dans le cas d'utilisation d'opioïde pour la douleur chronique seulement, plutôt que dans le cas d'une dépendance psychologique, pour l'utilisation de préparations à emballage inviolable, pour les programmes d'échange de timbres et le choix entre opioïdes à libération immédiate ou à libération contrôlée.

Notre Comité d'experts cliniciens était en général d'avis que les personnes prescrivant des opioïdes pour traiter la douleur chronique non cancéreuse devraient envisager de mettre en place des stratégies de réduction des risques afin de réduire le potentiel d'effets néfastes. L'autre point de vue est que les personnes prescrivant des opioïdes et adoptant des stratégies de réduction des risques potentiellement inefficaces pourraient ne pas se préoccuper autant des effets néfastes liés aux opioïdes et par conséquent être plus enclins à prescrire des opioïdes pour le traitement de la douleur chronique non cancéreuse.

Énoncé d'orientation 6 : Dépistage de drogues dans l'urine

Note D'information

Un dépistage de drogues dans l'urine réalisé avant toute amorce de traitement pourrait être utile chez les patients recevant actuellement un essai d'opioïdes ou pour lesquels un tel traitement est envisagé. Les cliniciens peuvent répéter les tests d'urine sur une base annuelle ou plus fréquemment si le patient court un risque élevé ou en présence de tout comportement aberrant lié au médicament. Environ 30 % des tests de dépistage de drogues dans l'urine généreront des résultats aberrants, principalement en raison de la non-détection de l'opioïde prescrit et du tétrahydrocannabinol.[207] Toutefois, l'étude formelle des tests de dépistage de drogues dans l'urine avec pour objectif la réduction des risques n'a été réalisée que dans un seul résumé d'une importante étude de cohorte rétrospective, laquelle observé aucune différence dans les taux de surdose d'opioïde, que les patients aient passé ou non un test de dépistage de drogues dans l'urine avant le traitement.

Lors de la commande d'un test de dépistage de drogues dans l'urine, les cliniciens devraient demander aux patients de déclarer tout médicament ou drogue pris récemment, et être informé des ressources locales disponibles pour les aider à évaluer les résultats faux positifs et faux négatifs potentiels. Diverses trousse de détection par immuno-essai possèdent différentes caractéristiques de réponse, et il pourrait être nécessaire de confirmer ces résultats à l'aide d'autres tests (chromatographie gazeuse/spectrométrie de masse par exemple). Les analyses de biologie délocalisées ou sur les lieux, bien que moins précises que les analyses de laboratoire retardées, pourraient être préférables. En effet, il est alors possible de discuter des résultats avec le patient et de prendre une décision immédiate quant à l'innocuité d'une prescription d'opioïdes.

Question Clinique / PICO

Population:	Patients with chronic non-cancer pain prior to starting long term opioid therapy
Intervention:	Urine drug screening for baseline substance use.
Comparateur:	No urine drug screening for baseline substance use.

Outcome Période	Résultats des études	Différence absolue		Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
		no UDT	UDT		
Opioid overdose over 5 months	Rapport de Hazard 1.36 (CI 95% 0.79 - 2.34) Basé sur des données de 179,385 chez des patients 1 Études. ¹ (Études observationnelles) Suivi median 159 days	2 pour 1000	3 pour 1000	Très basse Due to serious imprecision ²	We are uncertain about the effect of urine drug screening on the risk of opioid overdose
		Difference: 1 plus de pour 1000 (CI 95% 0 moins de - 3 plus de)			

1. Etude primaire [130]. **L'effect basal/comparateur est issu de:** Etude primaire.
2. **Risque de biais: Aucun(e)**. Study is only available as a conference abstract ; **Incohérence: Aucun(e)**. **Evidence indirecte: Aucun(e)**. **Imprécision: Sérieux**. Confidence interval includes benefit and harm ; **Biais de publication: Aucun(e)**.

Référence

[130] Larochelle M., Liebschutz JM, Wharam JF, Zhang F., Ross-Degnan D. : Association of urine drug test screening during initiation of chronic opioid therapy with risk of opioid overdose. Abstract presented at the 2016 Society of General Internal Medicine Annual Meeting; May 11-14, 2016; Hollywood, FL.. Journal of general internal medicine 2016;31(2 Supl):S131
[Website](#)

Énoncé d'orientation 7 : Contrats de traitement

Note D'information

Les avantages des contrats de traitement sont limités en raison de données probantes de faible qualité comportant des effets équivoques sur l'abus d'opioïdes. Un contrat de traitement écrit pourrait toutefois être utile pour structurer un processus de consentement éclairé concernant l'utilisation d'opioïdes, clarifier les attentes tant du patient que du médecin, et clarifier la nature d'un essai d'opioïdes en incluant des critères d'évaluation, des objectifs et des stratégies en cas d'échec de l'essai.

Question Clinique / PICO

Population: Patients with chronic non-cancer pain prior to starting long-term opioid therapy
Intervention: Formal structured treatment agreements.
Comparateur: No formal structured treatment agreement.

Outcome Période	Résultats des études	Différence absolue		Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
		No treatment agreements	Treatment agreements		
Opioid misuse	Rapport d'Odds 1.28 (CI 95% 0.8 - 2.05) Basé sur des données de 2,624 chez des patients 4 Études. ¹ (Etudes observationnelles) Suivi not reported	240 pour 1000	288 pour 1000	Très basse Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness, Due to serious imprecision ²	We are uncertain about the effect of treatment agreements on the risk of opioid misuse

1. Revue systématique dans les études incluses: [123], [118], [192], [128]. **L'effect basal/comparateur est issu de:** Revue systématique.
2. **Risque de biais: Sérieux**. Studies were unclear whether co-interventions were similar between groups; could not be confident that outcomes were not present at the start of the study ; **Incohérence: Aucun(e)**. **Evidence indirecte: Sérieux**. Two studies used

exclusively Veteran's Affairs populations ; **Imprecision: Sérieux** . Confidence interval includes benefit and harm ; **Biais de publication: Aucun(e)** .

Référence

[118] Katz NP, Sherburne S, Beach M, Rose RJ, Vielguth J, Bradley J, Fanciullo GJ : Behavioral monitoring and urine toxicology testing in patients receiving long-term opioid therapy. *Anesthesia and analgesia* 2003;97(4):1097-102

[123] Krebs EE, Ramsey DC, Milosoff JM, Bair MJ : Primary care monitoring of long-term opioid therapy among veterans with chronic pain. *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2011;12(5):740-6 [Journal](#)

[128] Lange A, Lasser KE, Xuan Z, Khalid L, Beers D, Heymann OD, Shanahan CW, Crosson J, Liebschutz JM : Variability in opioid prescription monitoring and evidence of aberrant medication taking behaviors in urban safety-net clinics. *Pain* 2015;156(2):335-40 [Journal](#)

[192] Sekhon R., Aminjavahery N., Davis CNJ, Roswarski MJ, Robinette C. : Compliance with opioid treatment guidelines for chronic non-cancer pain (CNCP) in primary care at a Veterans Affairs Medical Center (VAMC). *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2013;14(10):1548-56 [Journal](#)

Énoncé d'orientation 8 : Préparations d'opioïdes à emballage inviolable (tamper resistant)

Note D'information

Lorsqu'elles sont disponibles et abordables, les préparations à emballage inviolable peuvent être utilisées pour réduire les risques d'altération du mode d'administration prévu (par ex. d'une administration orale à une administration nasale ou une injection intraveineuse). Ces préparations ne réduisent pas le mode le plus fréquent d'abus (par ingestion orale), mais elles sont moins aimées des personnes abusant des opioïdes indépendamment de leur voie d'administration.[43]

Les payeurs de services de santé ne remboursent pas tous les préparations à emballage inviolable et, dans certains cas, l'abus de telles préparations pourrait causer des effets néfastes particuliers (par ex. une lésion valvulaire cardiaque provoquée par des particules lors de l'injection). Les préparations à emballage inviolable sont souvent plus coûteuses et les données probantes concernant leur impact sur l'abus global d'opioïdes, alors que certains médicaments sont distribués en préparations à emballage inviolable et d'autres non, ne sont pas concluantes.[132]

Énoncé d'orientation 9 : Programme d'échange de timbres de fentanyl

Note D'information

Lors de la prescription de fentanyl ou d'autres médicaments administrés sous forme de timbre transdermique, il est conseillé de demander aux patients de retourner les timbres utilisés à la pharmacie lorsqu'ils se présentent pour obtenir un renouvellement d'ordonnance.

En Ontario, cette mesure est requise par la loi. Il s'agit d'une stratégie très peu perturbatrice qui peut servir à réduire le détournement potentiel des timbres en retirant les timbres usés de la circulation. En outre, cette mesure pourrait également permettre d'identifier les problèmes d'abus de médicaments. Le processus consistant à demander au patient de retourner ses timbres et à lui expliquer pourquoi attire son attention sur les risques des timbres usés s'ils se retrouvent à la portée de jeunes enfants. Cela peut aussi ouvrir une discussion sur le rangement sécuritaire des médicaments en général.

Énoncé d'orientation 10 : Naloxone

Note D'information

Les cliniciens pourraient prescrire de la naloxone aux patients recevant des opioïdes pour le traitement de la douleur chronique et identifiés comme courant un risque en raison du dosage élevé, de leurs antécédents médicaux ou de leurs comorbidités. Toutefois, les données probantes disponibles sont de très faible qualité et n'appuient aucunement l'hypothèse qu'une prescription concomitante de naloxone et d'opioïdes aux patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse réduise la surdose fatale, la mortalité toutes causes confondues, ou les hospitalisations liées aux opioïdes. La prescription de naloxone peut être envisagée lors de la rotation d'opioïdes, étant donné que les patients pourraient éprouver des difficultés à comprendre le concept de différentes puissances et prendre une dose plus élevée que la dose prescrite.

Il existe des données probantes appuyant la prescription de naloxone aux patients dépendants aux opioïdes ou aux personnes en faisant un usage récréatif, particulièrement aux personnes utilisant des médicaments intraveineux, afin que la famille ou des amis administrent cet agent en cas de surdose en attendant l'arrivée des services d'urgence. De nombreux patients courant un risque de surdose d'opioïdes acceptent d'être formés à utiliser la naloxone en cas d'urgence. En outre, ces programmes sont bien accueillis par le personnel, les clients et les agences locales.^[133]

Il est possible que la prescription de naloxone soulignera le potentiel d'événements indésirables graves tels que la surdose et le décès pour les patients et leurs familles, ce qui suscitera alors une vigilance accrue et une réflexion critique sur les bienfaits du traitement.

Question Clinique / PICO

- Population:** Patients with chronic non-cancer pain prior to starting long-term opioid therapy.
Intervention: Provide take-home naloxone along with opioid prescription.
Compareur: Do not provide take-home naloxone along with opioid prescription.

Outcome	Résultats des études	Différence absolue	Certitude de	Résumé/ Conclusion
---------	----------------------	--------------------	--------------	--------------------

Période		No naloxone	Take home naloxone	l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	
Fatal overdose up to 2 years	Risque relatif 1.08 (CI 95% 0.18 - 6.4) Basé sur des données de 1,985 chez des patients 1 Études. ¹ (Etudes observationnelles) Suivi 1 month to 2 years	2 pour 1000	2 pour 1000	Très basse Due to serious imprecision ²	We are uncertain about the effects of naloxone on risk of fatal overdose.
All-cause mortality up to 2 years	Risque relatif 0.79 (CI 95% 0.61 - 1.02) Basé sur des données de 1,985 chez des patients 1 Études. ³ (Etudes observationnelles) Suivi 1 month to 2 years	2 pour 1000	2 pour 1000	Très basse Due to serious imprecision ⁴	We are uncertain about the effects of naloxone on all-cause mortality.
Hospitalization up to 2 years	Risque relatif 1.44 (CI 95% 1.14 - 1.82) Basé sur des données de 1,985 chez des patients 1 Études. ⁵ (Etudes observationnelles) Suivi 1 month to 2 years	25 pour 1000	36 pour 1000	Basse Due to serious imprecision ⁶	We are uncertain about the effects of naloxone on hospitalization.

1. Revue systématique dans les études incluses: [45]. **L'effect basal/comparateur est issu de:** Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention.
2. **Incohérence: Aucun(e)**. **Evidence indirecte: Aucun(e)**. **Imprécision: Sérieux**. Confidence interval includes benefit and harm ; **Biais de publication: Aucun(e)**.
3. Revue systématique dans les études incluses: [45]. **L'effect basal/comparateur est issu de:** Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention.
4. **Risque de biais: Aucun(e)**. Chances of being prescribed naloxone differed by clinic, resident vs attending, and age ; **Incohérence: Aucun(e)**. **Evidence indirecte: Aucun(e)**. **Imprécision: Sérieux**. Confidence interval includes benefit and harm ; **Biais de publication: Aucun(e)**.
5. Revue systématique dans les études incluses: [45]. **L'effect basal/comparateur est issu de:** Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention.
6. **Incohérence: Aucun(e)**. **Imprécision: Sérieux**. Confidence interval includes benefit and harm ; **Biais de publication: Aucun(e)**.

Référence

[45] Coffin PO, Behar E., Rowe C., Santos GM, Coffa D., Bald M., Vittinghoff E. : Nonrandomized intervention study of naloxone coprescription for primary care patients receiving long-term opioid therapy for pain. *Annals of internal medicine* 2016;165(4):245-52 [Website](#)

Référence

- [1] Adams EH, Breiner S., Cicero TJ, Geller A., Inciardi JA, Schnoll SH, Senay EC, Woody GE : A comparison of the abuse liability of tramadol, NSAIDs, and hydrocodone in patients with chronic pain. *Journal of pain and symptom management* 2006;31(5):465-76 [Journal](#)
- [2] Adler L., McDonald C., O'Brien C., Wilson M. : A comparison of once-daily tramadol with normal release tramadol in the treatment of pain in osteoarthritis. *The Journal of rheumatology* 2002;29(10):2196-9 [PubMed](#)
- [3] Afilalo M., Etropolski MS, Kuperwasser B., Kelly K., Okamoto A., Van Hove I., Steup A., Lange B., Rauschkolb C., Haeussler J. : Efficacy and safety of Tapentadol extended release compared with oxycodone controlled release for the management of moderate to severe chronic pain related to osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study. *Clinical drug investigation* 2010;30(8):489-505 [Journal](#)
- [4] Agoritsas T., Heen AF, Brandt L., Alonso-Coello P., Kristiansen A., Akl EA, Neumann I., Tikkinen KA, Weijden TV, Elwyn G., Montori VM, Guyatt GH, Vandvik PO : Decision aids that really promote shared decision making: the pace quickens. *BMJ (Clinical research ed.)* 2015;350:g7624 [Journal](#)
- [5] Akl EA, Sun X., Busse JW, Johnston BC, Briel M., Mulla S., You JJ, Bassler D., Lamontagne F., Vera C., Alshurafa M., Katsios CM, Heels-Ansdell D., Zhou Q., Mills E., Guyatt GH : Specific instructions for estimating unclearly reported blinding status in randomized trials were reliable and valid. *Journal of clinical epidemiology* 2012;65(3):262-7 [Journal](#)
- [6] Aloisi AM, Ceccarelli I., Carlucci M., Suman A., Sindaco G., Mameli S., Paci V., Ravaioli L., Passavanti G., Bachiocco V., Pari G. : Hormone replacement therapy in morphine-induced hypogonadic male chronic pain patients. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E* 2011;9:26 [Journal](#)
- [7] Alonso-Coello P., Oxman AD, Moberg J., Brignardello-Petersen R., Akl EA, Davoli M., Treweek S., Mustafa RA, Vandvik PO, Meerpohl J., Guyatt GH, Schunemann HJ : GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ (Clinical research ed.)* 2016;353:i2089 [Journal](#)
- [8] Alonso-Coello P., Schunemann HJ, Moberg J., Brignardello-Petersen R., Akl EA, Davoli M., Treweek S., Mustafa RA, Rada G., Rosenbaum S., Morelli A., Guyatt GH, Oxman AD : GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ (Clinical research ed.)* 2016;353:i2016 [Journal](#)
- [9] Anastassopoulos KP, Chow W., Tapia CI, Baik R., Ackerman SJ, Biondi D., Kim MS : Economic study on the impact of side effects in patients taking oxycodone controlled-release for noncancer pain. *Journal of managed care pharmacy : JMCP* 2012;18(8):615-26 [Journal](#)
- [10] Andrews J., Guyatt G., Oxman AD, Alderson P., Dahm P., Falck-Ytter Y., Nasser M., Meerpohl J., Post PN, Kunz R., Brozek J., Vist G., Rind D., Akl EA, Schunemann HJ : GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *Journal of clinical epidemiology* 2013;66(7):719-25 [Journal](#)
- [11] Andrews JC, Schunemann HJ, Oxman AD, Pottie K., Meerpohl JJ, Coello PA, Rind D., Montori VM, Brito JP, Norris S., Elbarbary M., Post P., Nasser M., Shukla V., Jaeschke R., Brozek J., Djulbegovic B., Guyatt G. : GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. *Journal of clinical epidemiology* 2013;66(7):726-35 [Journal](#)
- [12] Atluri SL, Sudarshan G. : Development of a screening tool to detect the risk of inappropriate prescription opioid use in patients with chronic pain. *Pain physician* 2004;7(3): [PubMed](#)
- [13] Balslem H., Helfand M., Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R., Brozek J., Vist GE, Falck-Ytter Y., Meerpohl J., Norris S., Guyatt GH :

GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of clinical epidemiology* 2011;64(4):401-6 [Journal](#)

[14] Banta-Green CJ, Merrill JO, Doyle SR, Boudreau DM, Calsyn DA : Opioid use behaviors, mental health and pain--development of a typology of chronic pain patients. *Drug and alcohol dependence* 2009;104(1-2):34-42 [Journal](#)

[15] Baron MJ, McDonald PW : Significant pain reduction in chronic pain patients after detoxification from high-dose opioids. *Journal of opioid management* 2006;2(5):277-82 [Website](#)

[16] Barth KS, Becker WC, Wiedemer NL, Mavandadi S., Oslin DW, Meghani SH, Gallagher RM : Association between urine drug test results and treatment outcome in high-risk chronic pain patients on opioids. *Journal of addiction medicine* 2010;4(3):167-73 [Journal](#)

[17] Basaria S., Travison TG, Alford D., Knapp PE, Teeter K., Cahalan C., Eder R., Lakshman K., Bachman E., Mensing G., Martel MO, Le D., Stroh H., Bhasin S., Wasan AD, Edwards RR : Effects of testosterone replacement in men with opioid-induced androgen deficiency: a randomized controlled trial. *Pain* 2015;156(2):280-8 [Journal](#)

[18] Beaulieu AD, Peloso P, Bensen W., Clark AJ, Watson CP, Gardner-Nix J., Thomson G., Piraino PS, Eisenhoffer J., Harsanyi Z., Darke AC : A randomized, double-blind, 8-week crossover study of once-daily controlled-release tramadol versus immediate-release tramadol taken as needed for chronic noncancer pain. *Clinical therapeutics* 2007;29(1):49-60 [Journal](#)

[19] Beaulieu AD, Peloso PM, Haraoui B., Bensen W., Thomson G., Wade J., Quigley P., Eisenhoffer J., Harsanyi Z., Darke AC : Once-daily, controlled-release tramadol and sustained-release diclofenac relieve chronic pain due to osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Pain research & management* 2008;13(2):103-10 [PubMed](#)

[20] Bennett RM, Kamin M., Karim R., Rosenthal N. : Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *The American journal of medicine* 2003;114(7):537-45 [PubMed](#)

[21] Bhasin S., Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, Montori VM : Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2006;91(6):1995-2010 [Journal](#)

[22] Blick G., Khera M., Bhattacharya RK, Nguyen D., Kushner H., Miner MM : Testosterone replacement therapy outcomes among opioid users: the Testim Registry in the United States (TRiUS). *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2012;13(5):688-98 [Journal](#)

[23] Bohnert AS, Valenstein M., Bair MJ, Ganoczy D., McCarthy JF, Ilgen MA, Blow FC : Association between opioid prescribing patterns and opioid overdose-related deaths. *JAMA* 2011;305(13):1315-21 [Journal](#)

[24] Boureau F., Legallier P., Kabir-Ahmadi M. : Tramadol in post-herpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2003;104(1-2):323-31 [PubMed](#)

[25] Breivik H., Collett B., Ventafridda V., Cohen R., Gallacher D. : Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *European journal of pain (London, England)* 2006;10(4):287-333 [Journal](#)

[26] Breivik H., Ljosaa TM, Stengaard-Pedersen K., Persson J., Aro H., Villumsen J., Tvinness D. : A 6-months, randomised, placebo-controlled evaluation of efficacy and tolerability of a low-dose 7-day buprenorphine transdermal patch in osteoarthritis patients naive to potent opioids. *Scandinavian journal of pain* 2010;1(3):122-141 [Website](#)

[27] Burch F., Fishman R., Messina N., Corser B., Radulescu F., Sarbu A., Craciun-Nicodin MM, Chiriac R., Beaulieu A., Rodrigues J., Beignot-Devalmont P., Duplan A., Robertson S., Fortier L., Bouchard S. : A comparison of the analgesic efficacy of Tramadol Contramid OAD versus placebo in patients with pain due to osteoarthritis. *Journal of pain and symptom management* 2007;34(3):328-38 [Journal](#)

- [28] Busse JW, Bartlett SJ, Dougados M., Johnston BC, Guyatt GH, Kirwan JR, Kwoh K., Maxwell LJ, Moore A., Singh JA, Stevens R., Strand V., Suarez-Almazor ME, Tugwell P., Wells GA : Optimal strategies for reporting pain in clinical trials and systematic reviews: recommendations from an OMERACT 12 Workshop. *The Journal of rheumatology* 2015; [Journal](#)
- [29] Busse JW, Wang L., Craigie S., Couban R., Yameen R., May C., Rehman Y., Goshua A., Vogel N., Chang Y., De Oliveira K., Kaushal A., Ashoorion V., Hong J.H., Li R : Predictors of harm from opioid use for chronic, non-cancer pain: a systematic review and meta-analysis. PROSPERO 2017:CRD42017050972 2017; Available from http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42017050972
- [30] Busse J.W., Wang L., Kamaledin M., Craigie S., Montoya L., Mulla S., Riva J. : Opioids for chronic non-cancer pain: a systematic review of randomized controlled trials. 16th World Congress on Pain, in Yokohama, Japan. Poster Presentation, September 26-30, 2016. 2017;
- [31] Butler SF, Budman SH, Fanciullo GJ, Jamison RN : Cross validation of the current opioid misuse measure to monitor chronic pain patients on opioid therapy. *The Clinical journal of pain* 2010;26(9):770-6 [Journal](#)
- [32] Butler SF, Budman SH, Fernandez KC, Houle B., Benoit C., Katz N., Jamison RN : Development and validation of the Current Opioid Misuse Measure. *Pain* 2007;130(1-2):144-56 [Journal](#)
- [33] Buynak R., Shapiro DY, Okamoto A., Van Hove I., Rauschkolb C., Steup A., Lange B., Lange C., Etropolski M. : Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase III study. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2010;11(11):1787-804 [Journal](#)
- [34] Caldwell JR, Hale ME, Boyd RE, Hague JM, Iwan T., Shi M., Lacouture PG : Treatment of osteoarthritis pain with controlled release oxycodone or fixed combination oxycodone plus acetaminophen added to nonsteroidal antiinflammatory drugs: a double blind, randomized, multicenter, placebo controlled trial. *The Journal of rheumatology* 1999;26(4):862-9 [PubMed](#)
- [35] Caldwell JR, Rapoport RJ, Davis JC, Offenberg HL, Marker HW, Roth SH, Yuan W., Eliot L., Babul N., Lynch PM : 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. *Journal of pain and symptom management* 2002;23(4):278-91 [PubMed](#)
- [36] Cepeda MS, Farrar JT : Economic evaluation of oral treatments for neuropathic pain. *Journal of pain* 2006;7(2):119-28 [Website](#)
- [37] Chang Y., Zhu KL, Florez ID, Cho SM, Zamir N., Toma A., Mirza RD, Guyatt GH, Buckley N., Busse JW : Attitudes toward the Canadian Guideline for Safe and Effective Use of Opioids for Chronic Non-Cancer Pain: A qualitative study. *Journal of opioid management* 2016;12(6):377-387 [Journal](#)
- [38] Chasan E. : Purdue Frederick Pleads Guilty in OxyContin Case. Reuters [Internet] 2007;May 10 [cited Feb 27, 2017](available from: <http://www.reuters.com/article/us-oxycontin-misbranding-idUSWB00695020070510>):
- [39] Choquette D., McCarthy TG, Rodrigues JF, Kelly AJ, Camacho F., Horbay GL, Husein-Bhabha FA : Transdermal fentanyl improves pain control and functionality in patients with osteoarthritis: an open-label Canadian trial. *Clinical rheumatology* 2008;27(5):587-95 [Website](#)
- [40] Chou R., Deyo R., Friedly J., Skelly A., Hashimoto R., Weimer M., Fu R., Dana T., Kraegel P., Griffin J., Grusing S., Brodt E. : AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Noninvasive Treatments for Low Back Pain 2016; [PubMed](#)
- [41] Chou R., Deyo R., Friedly J., Skelly A., Weimer M., Fu R., Dana T., Kraegel P., Griffin J., Grusing S. : Systemic pharmacologic therapies for low back pain: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Annals of internal medicine* 2017; [Journal](#)
- [42] Chu LF, D'Arcy N., Brady C., Zamora AK, Young CA, Kim JE, Clemenson AM, Angst MS, Clark JD : Analgesic tolerance without

demonstrable opioid-induced hyperalgesia: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of sustained-release morphine for treatment of chronic nonradicular low-back pain. *Pain* 2012;153(8):1583-92 [Journal](#)

[43] Cicero TJ, Ellis MS, Kasper ZA : Relative preferences in the abuse of immediate-release versus extended-release opioids in a sample of treatment-seeking opioid abusers. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2017;26(1):56-62 [Journal](#)

[44] Cloutier C., Taliano J., O'Mahony W., Csanadi M., Cohen G., Sutton I., Sinclair D., Awde M., Henein S., Robinson L., Eisenhoffer J., Piraino PS, Harsanyi Z., Michalko KJ : Controlled-release oxycodone and naloxone in the treatment of chronic low back pain: a placebo-controlled, randomized study. *Pain research & management* 2013;18(2):75-82 [PubMed](#)

[45] Coffin PO, Behar E., Rowe C., Santos GM, Coffa D., Bald M., Vittinghoff E. : Nonrandomized intervention study of naloxone coprescription for primary care patients receiving long-term opioid therapy for pain. *Annals of internal medicine* 2016;165(4):245-52 [Website](#)

[46] Colburn JL, Jasinski DR, Rastegar DA : Long-term opioid therapy, aberrant behaviors, and substance misuse: comparison of patients treated by resident and attending physicians in a general medical clinic. *Journal of opioid management* 2012;8(3):153-60 [Journal](#)

[47] Cowan DT, Wilson-Barnett J., Griffiths P, Allan LG : A survey of chronic noncancer pain patients prescribed opioid analgesics. *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2003;4(4):340-51 [PubMed](#)

[48] Currow DC, Agar M., Plummer JL, Blyth FM, Abernethy AP : Chronic pain in South Australia - population levels that interfere extremely with activities of daily living. *Australian and New Zealand journal of public health* 2010;34(3):232-9 [Journal](#)

[49] Daniell HW, Lentz R., Mazer NA : Open-label pilot study of testosterone patch therapy in men with opioid-induced androgen deficiency. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2006;7(3):200-10 [Journal](#)

[50] DeLemos BP, Xiang J., Benson C., Gana TJ, Pascual ML, Rosanna R., Fleming B. : Tramadol hydrochloride extended-release once-daily in the treatment of osteoarthritis of the knee and/or hip: a double-blind, randomized, dose-ranging trial. *American journal of therapeutics* 2011;18(3):216-26 [Journal](#)

[51] Dhalla IA, Mamdani MM, Gomes T., Juurlink DN : Clustering of opioid prescribing and opioid-related mortality among family physicians in Ontario. *Canadian family physician = Medecin de famille canadien* 2011;57(3):e92-6 [PubMed](#)

[52] Dhalla IA, Mamdani MM, Sivilotti ML, Kopp A., Qureshi O., Juurlink DN : Prescribing of opioid analgesics and related mortality before and after the introduction of long-acting oxycodone. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2009;181(12):891-6 [Journal](#)

[53] Dowell D., Haegerich TM, Chou R. : CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain - United States, 2016. *MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports* 2016;65(1):1-49 [Journal](#)

[54] Dunn KM, Saunders KW, Rutter CM, Banta-Green CJ, Merrill JO, Sullivan MD, Weisner CM, Silverberg MJ, Campbell CI, Psaty BM, Von Korff M. : Opioid prescriptions for chronic pain and overdose: a cohort study. *Annals of internal medicine* 2010;152(2):85-92 [Journal](#)

[55] Edlund MJ, Sullivan M., Steffick D., Harris KM, Wells KB : Do users of regularly prescribed opioids have higher rates of substance use problems than nonusers?. *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2007;8(8):647-56 [Journal](#)

[56] Emkey R., Rosenthal N., Wu SC, Jordan D., Kamin M. : Efficacy and safety of tramadol/acetaminophen tablets (Ultracet) as add-on therapy for osteoarthritis pain in subjects receiving a COX-2 nonsteroidal antiinflammatory drug: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of rheumatology* 2004;31(1):150-6

- [57] Fernandes K, Martins D., Juurlink D., Mamdani M., Paterson JM, Spooner L., Singh S., Gomes T. : High-dose opioid prescribing and opioid-related hospitalization: a population-based study. *PloS one* 2016;11(12):e0167479 [Journal](#)
- [58] Fine PG, Portenoy RK : Establishing "best practices" for opioid rotation: conclusions of an expert panel. *Journal of pain and symptom management* 2009;38(3):418-25 [Journal](#)
- [59] Finkelstein Y., Macdonald EM, Gonzalez A., Sivilotti ML, Mamdani MM, Juurlink DN : Overdose Risk in Young Children of Women Prescribed Opioids. *Pediatrics* 2017;139(3): [Journal](#)
- [60] Fischer B., Argento E. : Prescription opioid related misuse, harms, diversion and interventions in Canada: a review. *Pain physician* 2012;15(3 Suppl):Es191-203
- [61] Fischer B., Nakamura N., Rush B., Rehm J., Urbanoski K. : Changes in and characteristics of admissions to treatment related to problematic prescription opioid use in Ontario, 2004-2009. *Drug and alcohol dependence* 2010;109(1-3):257-60 [Journal](#)
- [62] Fischer B., Rehm J., Tyndall M. : Effective Canadian policy to reduce harms from prescription opioids: learning from past failures. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2016;188(17-18):1240-1244 [Journal](#)
- [63] Fleischmann RM, Caldwell JR, Roth SH, Tesser JRP, Olson W., Kamin M. : Tramadol for the treatment of joint pain associated with osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Current therapeutic research - clinical and experimental* 2001;62(2):113-128 [Website](#)
- [64] Fleming MF, Davis J., Passik SD : Reported lifetime aberrant drug-taking behaviors are predictive of current substance use and mental health problems in primary care patients. *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2008;9(8):1098-106 [Journal](#)
- [65] Frank B., Serpell MG, Hughes J., Matthews JN, Kapur D. : Comparison of analgesic effects and patient tolerability of nabilone and dihydrocodeine for chronic neuropathic pain: randomised, crossover, double blind study. *BMJ (Clinical research ed.)* 2008;336(7637):199-201 [Journal](#)
- [66] Freeman R., Raskin P., Hewitt DJ, Vorsanger GJ, Jordan DM, Xiang J., Rosenthal NR : Randomized study of tramadol/acetaminophen versus placebo in painful diabetic peripheral neuropathy. *Current medical research and opinion* 2007;23(1):147-61 [Journal](#)
- [67] Friedmann N., Klutzaritz V., Webster L. : Efficacy and safety of an extended-release oxycodone (Remoxy) formulation in patients with moderate to severe osteoarthritic pain. *Journal of opioid management* 2011;7(3):193-202 [Pubmed](#)
- [68] Galvez R., Schafer M., Hans G., Falke D., Steigerwald I. : Tapentadol prolonged release versus strong opioids for severe, chronic low back pain: results of an open-label, phase 3b study. *Advances in therapy* 2013;30(3):229-59 [Website](#)
- [69] Gana TJ, Pascual ML, Fleming RR, Schein JR, Janagap CC, Xiang J., Vorsanger GJ : Extended-release tramadol in the treatment of osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Current medical research and opinion* 2006;22(7):1391-401 [Journal](#)
- [70] Gatti A., Reale C., Luzi M., Canneti A., Mediati RD, Vellucci R., Mammucari M., Sabato AF : Effects of opioid rotation in chronic pain patients: ORTIBARN study. *Clinical drug investigation* 2010;30 Suppl 2 39-47 [Website](#)
- [71] Geneen LJ, Moore RA, Clarke C., Martin D., Colvin LA, Smith BH : Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *The Cochrane database of systematic reviews* 2017;1 Cd011279 [Journal](#)

- [72] Ghatge SR, Haroutiunian S, Winslow R, McAdam-Marx C. : Cost and comorbidities associated with opioid abuse in managed care and Medicaid patients in the United States: a comparison of two recently published studies. *Journal of pain & palliative care pharmacotherapy* 2010;24(3):251-8 [Website](#)
- [73] Gilron I., Bailey JM, Tu D., Holden RR, Weaver DF, Houlden RL : Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *The New England journal of medicine* 2005;352(13):1324-34 [Journal](#)
- [74] Gilron I., Tu D., Holden RR, Jackson AC, DuMerton-Shore D. : Combination of morphine with nortriptyline for neuropathic pain. *Pain* 2015;156(8):1440-8 [Journal](#)
- [75] Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK : Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2003;60(6):927-34
- [76] Gomes T., Mamdani MM, Dhalla IA, Cornish S., Paterson JM, Juurlink DN : The burden of premature opioid-related mortality. *Addiction (Abingdon, England)* 2014;109(9):1482-8 [Journal](#)
- [77] Gomes T., Mamdani MM, Dhalla IA, Paterson JM, Juurlink DN : Opioid dose and drug-related mortality in patients with nonmalignant pain. *Archives of internal medicine* 2011;171(7):686-91 [Journal](#)
- [78] Gordon A., Callaghan D., Spink D., Cloutier C., Dzungowski P., O'Mahony W., Sinclair D., Rashid S., Buckley N., Cohen G., Kim J., Boulanger A., Piraino PS, Eisenhoffer J., Harsanyi Z., Darke AC, Michalko KJ : Buprenorphine transdermal system in adults with chronic low back pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study, followed by an open-label extension phase. *Clinical therapeutics* 2010;32(5):844-60 [Journal](#)
- [79] Gordon A., Rashid S., Moulin DE, Clark AJ, Beaulieu AD, Eisenhoffer J., Piraino PS, Quigley P., Harsanyi Z., Darke AC : Buprenorphine transdermal system for opioid therapy in patients with chronic low back pain. *Pain research & management* 2010;15(3):169-78
- [80] Goshua A., Craigie S., Guyatt G.H., Agarwal A., Li R., Bhullar J.S., Scott N., Chahal J., Pavalagantharajah S., Chang Y., Couban R., Busse J.W. : Patient values and preferences regarding opioids for chronic non-cancer pain: a systematic review. Submitted for publication 2017;
- [81] Grilo RM, Bertin P., Di Fazano CS, Coyral D., Bonnet C., Vergne P., Treves R. : Opioid rotation in the treatment of joint pain. A review of 67 cases. *Joint bone spine* 2002;69(5):491-494 [Website](#)
- [82] Guyatt GH, Alonso-Coello P, Schunemann HJ, Djulbegovic B, Nothacker M., Lange S., Murad MH, Akl EA : Guideline panels should seldom make good practice statements: guidance from the GRADE Working Group. *Journal of clinical epidemiology* 2016;80 3-7 [Journal](#)
- [83] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R., Brozek J., Alonso-Coello P, Rind D., Devereaux PJ, Montori VM, Freyschuss B., Vist G., Jaeschke R., Williams JWW, Murad MH, Sinclair D., Falck-Ytter Y., Meerpohl J., Whittington C., Thorlund K., Andrews J., Schunemann HJ : GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. *Journal of clinical epidemiology* 2011;64(12):1283-93 [Journal](#)
- [84] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R., Falck-Ytter Y., Vist GE, Liberati A., Schunemann HJ : Going from evidence to recommendations. *BMJ (Clinical research ed.)* 2008;336(7652):1049-51 [Journal](#)
- [85] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R., Woodcock J., Brozek J., Helfand M., Alonso-Coello P, Falck-Ytter Y., Jaeschke R., Vist G., Akl EA, Post PN, Norris S., Meerpohl J., Shukla VK, Nasser M., Schunemann HJ : GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness. *Journal of clinical epidemiology* 2011;64(12):1303-10 [Journal](#)
- [86] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R., Woodcock J., Brozek J., Helfand M., Alonso-Coello P, Glasziou P., Jaeschke R., Akl EA, Norris S., Vist G., Dahm P, Shukla VK, Higgins J., Falck-Ytter Y., Schunemann HJ : GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency. *Journal of*

clinical epidemiology 2011;64(12):1294-302 [Journal](#)

[87] Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G., Kunz R., Brozek J., Alonso-Coello P, Djulbegovic B., Atkins D., Falck-Ytter Y., Williams JWJ, Meerpohl J., Norris SL, Akl EA, Schunemann HJ : GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias. Journal of clinical epidemiology 2011;64(12):1277-82 [Journal](#)

[88] Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N., Helfand M., Vist G., Kunz R., Brozek J., Norris S., Meerpohl J., Djulbegovic B., Alonso-Coello P, Post PN, Busse JW, Glasziou P., Christensen R., Schunemann HJ : GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables-binary outcomes. Journal of clinical epidemiology 2013;66(2):158-72 [Journal](#)

[89] Guyatt GH, Oxman AD, Vist G., Kunz R., Brozek J., Alonso-Coello P, Montori V., Akl EA, Djulbegovic B., Falck-Ytter Y., Norris SL, Williams JWJ, Atkins D., Meerpohl J., Schunemann HJ : GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). Journal of clinical epidemiology 2011;64(4):407-15 [Journal](#)

[90] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R., Falck-Ytter Y., Alonso-Coello P, Schunemann HJ : GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ (Clinical research ed.) 2008;336(7650):924-6 [Journal](#)

[91] Hale M., Khan A., Kutch M., Li S. : Once-daily OROS hydromorphone ER compared with placebo in opioid-tolerant patients with chronic low back pain. Current medical research and opinion 2010;26(6):1505-18 [Journal](#)

[92] Hale ME, Zimmerman TR, Eyal E., Malamut R. : Efficacy and safety of a hydrocodone extended-release tablet formulated with abuse-deterrence technology in patients with moderate-to-severe chronic low back pain. Journal of opioid management 2015;11(6):507-18 [Journal](#)

[93] Hallinan R., Byrne A., Agho K., McMahon CG, Tynan P, Attia J. : Hypogonadism in men receiving methadone and buprenorphine maintenance treatment. International journal of andrology 2009;32(2):131-9 [Journal](#)

[94] Han B., Compton WM, Jones CM, Cai R. : Nonmedical Prescription Opioid Use and Use Disorders Among Adults Aged 18 Through 64 Years in the United States, 2003-2013. JAMA 2015;314(14):1468-78 [Journal](#)

[95] Hanna M., O'Brien C., Wilson MC : Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. European journal of pain (London, England) 2008;12(6):804-13 [Journal](#)

[96] Harden P., Ahmed S., Ang K., Wiedemer N. : Clinical Implications of Tapering Chronic Opioids in a Veteran Population. Pain medicine 2015;16(10):1975-81 [Website](#)

[97] Hegmann KT, Weiss MS, Bowden K., Branco F., DuBrueler K., Els C., Mandel S., McKinney DW, Miguel R., Mueller KL, Nadig RJ, Schaffer MI, Studt L., Talmage JB, Travis RL, Winters T., Thiese MS, Harris JS : ACOEM practice guidelines: opioids for treatment of acute, subacute, chronic, and postoperative pain. Journal of occupational and environmental medicine 2014;56(12):e143-59 [Journal](#)

[98] Hogan ME, Taddio A., Katz J., Shah V., Krahn M. : Incremental health care costs for chronic pain in Ontario, Canada: a population-based matched cohort study of adolescents and adults using administrative data. Pain 2016;157(8):1626-33 [Journal](#)

[99] Hogan ME, Taddio A., Katz J., Shah V., Krahn M. : Health utilities in people with chronic pain using a population-level survey and linked health care administrative data. Pain 2017;158(3):408-416 [Journal](#)

[100] Hojsted J., Nielsen PR, Guldstrand SK, Frich L., Sjogren P. : Classification and identification of opioid addiction in chronic pain patients. European journal of pain (London, England) 2010;14(10):1014-20 [Journal](#)

- [101] Hooten WM : Chronic Pain and Mental Health Disorders: Shared Neural Mechanisms, Epidemiology, and Treatment. Mayo Clinic proceedings 2016;91(7):955-70 [Journal](#)
- [102] Hooten WM, Mantilla CB, Sandroni P., Townsend CO : Associations between heat pain perception and opioid dose among patients with chronic pain undergoing opioid tapering. Pain medicine (Malden, Mass.) 2010;11(11):1587-98 [Journal](#)
- [103] Hunfeld JA, Perquin CW, Duivenvoorden HJ, Hazebroek-Kampschreur AA, Passchier J., van Suijlekom-Smit LW, van der Wouden JC : Chronic pain and its impact on quality of life in adolescents and their families. Journal of pediatric psychology 2001;26(3):145-53
- [104] Hylan TR, Von Korff M., Saunders K., Masters E., Palmer RE, Carrell D., Cronkite D., Mardekian J., Gross D. : Automated prediction of risk for problem opioid use in a primary care setting. Journal of pain 2015;16 380-387 [Website](#)
- [105] Institute of Medicine : Relieving Pain in America: A Blueprint for Transforming Prevention, Care, Education, and Research. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health 2011; [Journal](#)
- [106] International Narcotics Control Board (INCB) : Narcotic drugs: estimated world requirements for 2004, statistics for 2002. United Nations Publication Sales No. T.16.XI.2 2004;
- [107] International Narcotics Control Board (INCB) : Narcotic drugs: estimated world requirements for 2016 - statistics for 2014.. United Nations Publication Sales No. T.16.XI.2 2016;
- [108] International Narcotics Control Board (INCB) : Availability of internationally controlled drugs: ensuring adequate access for medical and scientific purposes. 2016;
- [109] Ives TJ, Chelminski PR, Hammett-Stabler CA, Malone RM, Perhac JS, Potisek NM, Shilliday BB, DeWalt DA, Pignone MP : Predictors of opioid misuse in patients with chronic pain: a prospective cohort study. BMC health services research 2006;6 46 [Journal](#)
- [110] James IG, O'Brien CM, McDonald CJ : 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. Journal of pain and symptom management 2010;40(2):266-78 [Journal](#)
- [111] Jamison RN, Raymond SA, Slawsby EA, Nedeljkovic SS, Katz NP : Opioid therapy for chronic noncancer back pain. A randomized prospective study. Spine 1998;23(23):2591-600 [Pubmed](#)
- [112] Johnson C. : OxyContin makers admit deception addiction danger from painkiller was understated. Washington Post [Internet] 2007;May 11 [cited Feb 27, 2017](available from: http://www.washingtonpost.com/wp-dyn/content/article/2007/05/10/AR2007051000892_pf.html):
- [113] Kaplovitch E., Gomes T., Camacho X., Dhalla IA, Mamdani MM, Juurlink DN : Sex differences in dose escalation and overdose death during chronic opioid therapy: a population-based cohort study. PloS one 2015;10(8):e0134550 [Journal](#)
- [114] Katz JN, Smith SR, Collins JE, Solomon DH, Jordan JM, Hunter DJ, Suter LG, Yelin E., Paltiel AD, Losina E. : Cost-effectiveness of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and opioids in the treatment of knee osteoarthritis in older patients with multiple comorbidities. Osteoarthritis & cartilage 2016;24(3):409-18 [Website](#)
- [115] Katz N., Hale M., Morris D., Stauffer J. : Morphine sulfate and naltrexone hydrochloride extended release capsules in patients with chronic osteoarthritis pain. Postgraduate medicine 2010;122(4):112-28 [Journal](#)

- [116] Katz N., Kopecy EA, O'Connor M., Brown RH, Fleming AB : A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, safety, tolerability, and efficacy study of Xtampza ER in patients with moderate-to-severe chronic low back pain. *Pain* 2015;156(12):2458-67 [Journal](#)
- [117] Katz N., Mazer NA : The impact of opioids on the endocrine system. *The Clinical journal of pain* 2009;25(2):170-5 [Journal](#)
- [118] Katz NP, Sherburne S., Beach M., Rose RJ, Vielguth J., Bradley J., Fanciullo GJ : Behavioral monitoring and urine toxicology testing in patients receiving long-term opioid therapy. *Anesthesia and analgesia* 2003;97(4):1097-102
- [119] Kaye AD, Jones MR, Kaye AM, Ripoll JG, Jones DE, Galan V., Beakley BD, Calixto F., Bolden JL, Urman RD, Manchikanti L. : Prescription opioid abuse in chronic pain: an updated review of opioid abuse predictors and strategies to curb opioid abuse (Part 2). *Pain physician* 2017;20(2s):S111-s133
- [120] Khoromi S., Cui L., Nackers L., Max MB : Morphine, nortriptyline and their combination vs. placebo in patients with chronic lumbar root pain. *Pain* 2007;130(1-2):66-75 [Journal](#)
- [121] Kim SY, Ryou JW, Hur JW : Comparison of effectiveness and safety of tramadol/acetaminophen and non-steroidal anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) for treatment of knee osteoarthritis in elderly patients. *Journal of rheumatic diseases* 2012;19(1):25-9 [Journal Website](#)
- [122] Ko SH, Kwon HS, Yu JM, Baik SH, Park IB, Lee JH, Ko KS, Noh JH, Kim DS, Kim CH, Mok JO, Park TS, Son HS, Cha BY : Comparison of the efficacy and safety of tramadol/acetaminophen combination therapy and gabapentin in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2010;27(9):1033-40 [Journal](#)
- [123] Krebs EE, Ramsey DC, Milosoff JM, Bair MJ : Primary care monitoring of long-term opioid therapy among veterans with chronic pain. *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2011;12(5):740-6 [Journal](#)
- [124] Kristiansen A., Brandt L., Alonso-Coello P., Agoritsas T., Akl EA, Conboy T., Elbarbary M., Ferwana M., Medani W., Murad MH, Rigau D., Rosenbaum S., Spencer FA, Treweek S., Guyatt G., Vandvik PO : Development of a novel, multilayered presentation format for clinical practice guidelines. *Chest* 2015;147(3):754-63 [Journal](#)
- [125] Kroenke K., Spitzer RL, Williams JB : The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *Journal of general internal medicine* 2001;16(9):606-13 [Pubmed](#)
- [126] Krumova EK, Bennemann P., Kindler D., Schwarzer A., Zenz M., Maier C. : Low pain intensity after opioid withdrawal as a first step of a comprehensive pain rehabilitation program predicts long-term nonuse of opioids in chronic noncancer pain. *The Clinical journal of pain* 2013;29(9):760-9 [Journal](#)
- [127] Laine C., Taichman DB, Mulrow C. : Trustworthy clinical guidelines. *Annals of internal medicine* 2011;154(11):774-5 [Journal](#)
- [128] Lange A., Lasser KE, Xuan Z., Khalid L., Beers D., Heymann OD, Shanahan CW, Crosson J., Liebschutz JM : Variability in opioid prescription monitoring and evidence of aberrant medication taking behaviors in urban safety-net clinics. *Pain* 2015;156(2):335-40 [Journal](#)
- [129] Langford R., McKenna F., Ratcliffe S., Vojtassak J., Richarz U. : Transdermal fentanyl for improvement of pain and functioning in osteoarthritis: a randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis and rheumatism* 2006;54(6):1829-37 [Journal](#)
- [130] Larochelle M., Liebschutz JM, Wharam JF, Zhang F., Ross-Degnan D. : Association of urine drug test screening during initiation of chronic opioid therapy with risk of opioid overdose. Abstract presented at the 2016 Society of General Internal Medicine Annual Meeting; May 11-14, 2016; Hollywood, FL.. *Journal of general internal medicine* 2016;31(2 Suppl):S131 [Website](#)

- [131] Lee JH, Lee CS : A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of the extended-release tramadol hydrochloride/acetaminophen fixed-dose combination tablet for the treatment of chronic low back pain. *Clinical therapeutics* 2013;35(11):1830-40 [Journal](#)
- [132] Leece P, Orkin AM, Kahan M. : Tamper-resistant drugs cannot solve the opioid crisis. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association médicale canadienne* 2015;187(10):717-8 [Journal](#)
- [133] Leece PN, Hopkins S., Marshall C., Orkin A., Gassanov MA, Shahin RM : Development and implementation of an opioid overdose prevention and response program in Toronto, Ontario. *Canadian journal of public health = Revue canadienne de sante publique* 2013;104(3):e200-4
- [134] Liang Y., Goros MW, Turner BJ : Drug Overdose: Differing Risk Models for Women and Men among Opioid Users with Non-Cancer Pain. *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2016;17(12):2268-2279 [Journal](#)
- [135] Lin DH, Lucas E., Murimi IB, Kolodny A., Alexander GC : Financial Conflicts of Interest and the Centers for Disease Control and Prevention's 2016 Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain. *JAMA internal medicine* 2017; [Journal](#)
- [136] Liu GH, Liu JM : Efficacy of oxycodone-acetaminophen on postherpetic neuralgia in patients with zoster. [Chinese]. *Chinese journal of new drugs* 2009;18(8):722-723+740 [Website](#)
- [137] Loeser JD : Economic implications of pain management. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 1999;43(9):957-9
- [138] Lynch ME : The need for a Canadian pain strategy. *Pain research & management* 2011;16(2):77-80
- [139] Ma K., Jiang W., Zhou Q., Du DP : The efficacy of oxycodone for management of acute pain episodes in chronic neck pain patients. *International journal of clinical practice* 2008;62(2):241-7 [Journal](#)
- [140] Malinoff HL, Barkin RL, Wilson G. : Sublingual buprenorphine is effective in the treatment of chronic pain syndrome. *American journal of therapeutics* 2005;12(5):379-84 [Website](#)
- [141] Manchikanti L., Abdi S., Atluri S., Balog CC, Benyamin RM, Boswell MV, Brown KR, Bruel BM, Bryce DA, Burks PA, Burton AW, Calodney AK, Caraway DL, Cash KA, Christo PJ, Damron KS, Datta S., Deer TR, Diwan S., Eriator I., Falco FJ, Fellows B., Geffert S., Gharibo CG, Glaser SE, Grider JS, Hameed H., Hameed M., Hansen H., Harned ME, Hayek SM, Helm S2, Hirsch JA, Janata JW, Kaye AD, Kaye AM, Kloth DS, Koyalagunta D., Lee M., Malla Y., Manchikanti KN, McManus CD, Pampati V., Parr AT, Pasupuleti R., Patel VB, Sehgal N., Silverman SM, Singh V., Smith HS, Snook LT, Solanki DR, Tracy DH, Vallejo R., Wargo BW : 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
- [142] Manchikanti L., Pampati V., Damron KS, Beyer CD, Barnhill RC, Fellows B. : Prevalence of prescription drug abuse and dependency in patients with chronic pain in western Kentucky. *The Journal of the Kentucky Medical Association* 2003;101(11):511-7
- [143] Mangel AW, Bornstein JD, Hamm LR, Buda J., Wang J., Irish W., Urso D. : Clinical trial: asimadoline in the treatment of patients with irritable bowel syndrome. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2008;28(2):239-49 [Journal](#)
- [144] Matsumoto AK, Babul N., Ahdieh H. : Oxymorphone extended-release tablets relieve moderate to severe pain and improve physical function in osteoarthritis: results of a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III trial. *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2005;6(5):357-66 [Journal](#)
- [145] Moore AR, Derry S., Taylor RS, Straube S., Phillips CJ : The costs and consequences of adequately managed chronic non-cancer pain and chronic neuropathic pain. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain* 2014;14(1):79-94 [Journal](#)

- [146] Morales A., Bebb RA, Manjoo P., Assimakopoulos P., Axler J., Collier C., Elliott S., Goldenberg L., Gottesman I., Grober ED, Guyatt GH, Holmes DT, Lee JC : Diagnosis and management of testosterone deficiency syndrome in men: clinical practice guideline. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association médicale canadienne 2015;187(18):1369-77 [Journal](#)
- [147] Munera C., Drehobl M., Sessler NE, Landau C. : A randomized, placebo-controlled, double-blinded, parallel-group, 5-week study of buprenorphine transdermal system in adults with osteoarthritis. Journal of opioid management 2010;6(3):193-202
- [148] Murphy Y., Goldner EM, Fischer B. : Prescription Opioid Use, Harms and Interventions in Canada: A Review Update of New Developments and Findings since 2010. Pain physician 2015;18(4):E605-14
- [149] Nahin RL, Boineau R., Khalsa PS, Stussman BJ, Weber WJ : Evidence-Based Evaluation of Complementary Health Approaches for Pain Management in the United States. Mayo Clinic proceedings 2016;91(9):1292-306 [Journal](#)
- [150] National Opioid Use Guideline Group (NOUGG) : Canadian Guideline for Safe and Effective Use of Opioids for Chronic Non-Cancer Pain . 2010; [Website](#)
- [151] New York City Department of Health and Mental Hygiene : Preventing misuse of prescription opioid drugs. City Health Information 2011;30(4):23-30
- [152] Norrbrink C., Lundeberg T. : Tramadol in neuropathic pain after spinal cord injury: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The Clinical journal of pain 2009;25(3):177-84 [Journal](#)
- [153] O'Brien CP : The CAGE questionnaire for detection of alcoholism: a remarkably useful but simple tool. JAMA 2008;300(17):2054-6 [Journal](#)
- [154] O'Donnell JB, Ekman EF, Spalding WM, Bhadra P., McCabe D., Berger MF : The effectiveness of a weak opioid medication versus a cyclooxygenase-2 (COX-2) selective non-steroidal anti-inflammatory drug in treating flare-up of chronic low-back pain: results from two randomized, double-blind, 6-week studies. The Journal of international medical research 2009;37(6):1789-802 [Journal](#)
- [155] Okie S. : A flood of opioids, a rising tide of deaths. The New England journal of medicine 2010;363(21):1981-5 [Journal](#)
- [156] Park KS, Choi JJ, Kim WU, Min JK, Park SH, Cho CS : The efficacy of tramadol/acetaminophen combination tablets (Ultracet(R)) as add-on and maintenance therapy in knee osteoarthritis pain inadequately controlled by nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID). Clinical rheumatology 2012;31(2):317-23 [Journal](#)
- [157] Park TW, Saitz R., Nelson KP, Xuan Z., Liebschutz JM, Lasser KE : The association between benzodiazepine prescription and aberrant drug-related behaviors in primary care patients receiving opioids for chronic pain. Substance abuse 2016;37(4):516-520 [Journal](#)
- [158] Parr G., Darekar B., Fletcher A., Bulpitt CJ : Joint pain and quality of life; results of a randomised trial. British journal of clinical pharmacology 1989;27(2):235-42
- [159] Passik SD, Messina J., Golsorkhi A., Xie F. : Aberrant drug-related behavior observed during clinical studies involving patients taking chronic opioid therapy for persistent pain and fentanyl buccal tablet for breakthrough pain. Journal of pain and symptom management 2011;41(1):116-25 [Journal](#)
- [160] Pavelka Jr K., Peliskova Z., Stehlikova H., Repas C. : Comparison of the effectiveness of tramadol and diclofenac in the symptomatic treatment of osteoarthritis. [Czech]. Ceska revmatologie 1995;3(4):171-176 [Website](#)

- [161] Pavelka K., Peliskova Z., Stehlikova H., Ratcliffe S., Repas C. : Intraindividual differences in pain relief and functional improvement in osteoarthritis with diclofenac or tramadol. *Clinical drug investigation* 1998;16(6):421-9
- [162] Pedersen L., Borchgrevink PC, Breivik HP, Fredheim OM : A randomized, double-blind, double-dummy comparison of short- and long-acting dihydrocodeine in chronic non-malignant pain. *Pain* 2014;155(5):881-8 [Journal](#)
- [163] Peloso PM, Fortin L., Beaulieu A., Kamin M., Rosenthal N. : Analgesic efficacy and safety of tramadol/ acetaminophen combination tablets (Ultracet) in treatment of chronic low back pain: a multicenter, outpatient, randomized, double blind, placebo controlled trial. *The Journal of rheumatology* 2004;31(12):2454-63
- [164] Prins A, Ouimette P, Kimerling R, Cameron RP, Hugelshofer DS, Shaw-Hegwer J, Thraikill A, Gusman FD, Sheikh JI : The primary care PTSD screen (PC-PTSD): Development and operating characteristics. *Primary care psychiatry* 2003;9(1):9-14 [Journal Website](#)
- [165] Qin L., Jiang F., Hu X.Q. : Effect of treating fibromyalgia syndrome with the combination of Tramadol and Amitriptyline. *Chinese journal of rural medicine and pharmacy [zhong Guo Xiang Cun Yi Yao za Zhi]* 2009;16(3):
- [166] Quang-Cantagrel ND, Wallace MS, Magnuson SK : Opioid substitution to improve the effectiveness of chronic noncancer pain control: a chart review. *Anesthesia and analgesia* 2000;90(4):933-7 [Website](#)
- [167] Raheem OA, Patel SH, Sisul D, Furnish TJ, Hsieh T-C : The Role of testosterone supplemental therapy in opioid-induced hypogonadism. *American journal of men's health* 2016; 1557988316672396 [Journal Website](#)
- [168] Rain C., Seguel W., Vergara L. : Does exercise improve symptoms in fibromyalgia?. *Medwave* 2015;15 Suppl 3 e6335 [Journal](#)
- [169] Randolph A.G., Cook D.J., Guyatt G. : Prognosis. *Users' Guides to the Medical Literature: a Manual for Evidence-Based Clinical Practice*, 3rd ed 2015; 421-9
- [170] Rashed S., Dick BD : Factors associated with chronic noncancer pain in the Canadian population. *Pain research & management* 2009;14(6):454-60
- [171] Rauck R., Rapoport R., Thippawong J. : Results of a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose assessment of once-daily OROS(R) hydromorphone ER in patients with moderate to severe pain associated with chronic osteoarthritis. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain* 2013;13(1):18-29 [Journal](#)
- [172] Rauck RL, Hale ME, Bass A., Bramson C., Pixton G., Wilson JG, Setnik B., Meisner P., Sommerville KW, Malhotra BK, Wolfram G. : A randomized double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of ALO-02 (extended-release oxycodone surrounding sequestered naltrexone) for moderate-to-severe chronic low back pain treatment. *Pain* 2015;156(9):1660-9 [Journal](#)
- [173] Rauck RL, Nalamachu S., Wild JE, Walker GS, Robinson CY, Davis CS, Farr SJ : Single-entity hydrocodone extended-release capsules in opioid-tolerant subjects with moderate-to-severe chronic low back pain: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2014;15(6):975-85 [Journal](#)
- [174] Rauck RL, Potts J., Xiang Q., Tzanis E., Finn A. : Efficacy and tolerability of buccal buprenorphine in opioid-naïve patients with moderate to severe chronic low back pain. *Postgraduate medicine* 2016;128(1):1-11 [Journal](#)
- [175] Reid KJ, Harker J., Bala MM, Truysers C., Kellen E., Bekkering GE, Kleijnen J. : Epidemiology of chronic non-cancer pain in Europe: narrative review of prevalence, pain treatments and pain impact. *Current medical research and opinion* 2011;27(2):449-62 [Journal](#)

- [176] Reid MC, Engles-Horton LL, Weber MB, Kerns RD, Rogers EL, O'Connor PG : Use of opioid medications for chronic noncancer pain syndromes in primary care. *Journal of general internal medicine* 2002;17(3):173-9
- [177] Reimer M., Hulleman P., Hukauf M., Keller T., Binder A., Gierthmuhlen J., Baron R. : Prediction of response to tapentadol in chronic low back pain. *European journal of pain* 2016;11 11 [Website](#)
- [178] Reitsma ML, Tranmer JE, Buchanan DM, Vandekerckhof EG : The prevalence of chronic pain and pain-related interference in the Canadian population from 1994 to 2008. *Chronic diseases and injuries in Canada* 2011;31(4):157-64
- [179] Rhodin A., Gronbladh L., Nilsson LH, Gordh T. : Methadone treatment of chronic non-malignant pain and opioid dependence--a long-term follow-up. *European journal of pain* 2006;10(3):271-8 [Website](#)
- [180] Rolfs RT, Johnson E., Williams NJ, Sundwall DN : Utah clinical guidelines on prescribing opioids for treatment of pain. *Journal of pain & palliative care pharmacotherapy* 2010;24(3):219-35 [Journal](#)
- [181] Rubinstein AL, Carpenter DM, Minkoff JR : Hypogonadism in men with chronic pain linked to the use of long-acting rather than short-acting opioids. *The Clinical journal of pain* 2013;29(10):840-5 [Journal](#)
- [182] Rucker G., Schwarzer G., Carpenter JR, Schumacher M. : Undue reliance on I(2) in assessing heterogeneity may mislead. *BMC medical research methodology* 2008;8 79 [Journal](#)
- [183] Ruiz MA, Zamorano E., Garcia-Campayo J., Pardo A., Freire O., Rejas J. : Validity of the GAD-7 scale as an outcome measure of disability in patients with generalized anxiety disorders in primary care. *Journal of affective disorders* 2011;128(3):277-86 [Journal](#)
- [184] Ruoff GE, Rosenthal N., Jordan D., Karim R., Kamin M. : Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of chronic lower back pain: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled outpatient study. *Clinical therapeutics* 2003;25(4):1123-41
- [185] Sakai Y., Ito K., Hida T., Ito S., Harada A. : Pharmacological management of chronic low back pain in older patients: a randomized controlled trial of the effect of pregabalin and opioid administration. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society* 2015;24(6):1309-17 [Journal](#)
- [186] Salzman RT, Brobyn RD : Long-term comparison of suprofen and propoxyphene in patients with osteoarthritis. *Pharmacology* 1983;27 Suppl 1 55-64
- [187] Schneider JP, Kirsh KL : Defining clinical issues around tolerance, hyperalgesia, and addiction: a quantitative and qualitative outcome study of long-term opioid dosing in a chronic pain practice. *Journal of opioid management* 2010;6(6):385-95
- [188] Schopflocher D., Taenzer P., Jovey R. : The prevalence of chronic pain in Canada. *Pain research & management* 2011;16(6):445-50
- [189] Schwartz BS, Stewart WF, Lipton RB : Lost workdays and decreased work effectiveness associated with headache in the workplace. *Journal of occupational and environmental medicine* 1997;39(4):320-7
- [190] Schwartz S., Etropolski M., Shapiro DY, Okamoto A., Lange R., Haeussler J., Rauschkolb C. : Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Current medical research and opinion* 2011;27(1):151-62 [Journal](#)
- [191] Seal KH, Shi Y., Cohen G., Cohen BE, Maguen S., Krebs EE, Neylan TC : Association of mental health disorders with prescription opioids

and high-risk opioid use in US veterans of Iraq and Afghanistan. *JAMA* 2012;307(9):940-7 [Journal](#)

[192] Sekhon R., Aminjavahery N., Davis CNJ, Roswarski MJ, Robinette C. : Compliance with opioid treatment guidelines for chronic non-cancer pain (CNCP) in primary care at a Veterans Affairs Medical Center (VAMC). *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2013;14(10):1548-56 [Journal](#)

[193] Shah D., Anupindi VR, Vaidya V. : Pharmacoeconomic analysis of pain medications used to treat adult patients with chronic back pain in the United States. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy* 2016; 1-8 [Website](#)

[194] Shei A., Hirst M., Kirson NY, Enloe CJ, Birnbaum HG, Dunlop WC : Estimating the health care burden of prescription opioid abuse in five European countries. *Clinicoeconomics and outcomes research* 2015;7 477-88 [Website](#)

[195] Smith HS, Elliott JA : Opioid-induced androgen deficiency (OPIAD). *Pain physician* 2012;15(3 Suppl):Es145-56

[196] Spenkeliink CD, Hutten MM, Hermens HJ, Greitemann BO : Assessment of activities of daily living with an ambulatory monitoring system: a comparative study in patients with chronic low back pain and nonsymptomatic controls. *Clinical rehabilitation* 2002;16(1):16-26 [Journal](#)

[197] Steiner DJ, Sitar S., Wen W., Sawyerr G., Munera C., Ripa SR, Landau C. : Efficacy and safety of the seven-day buprenorphine transdermal system in opioid-naïve patients with moderate to severe chronic low back pain: an enriched, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of pain and symptom management* 2011;42(6):903-17 [Journal](#)

[198] Sullivan MD, Edlund MJ, Fan MY, Devries A., Brennan Braden J., Martin BC : Trends in use of opioids for non-cancer pain conditions 2000-2005 in commercial and Medicaid insurance plans: the TROUP study. *Pain* 2008;138(2):440-9 [Journal](#)

[199] Sun X., Briel M., Walter SD, Guyatt GH : Is a subgroup effect believable? Updating criteria to evaluate the credibility of subgroup analyses. *BMJ (Clinical research ed.)* 2010;340 c117 [Journal](#)

[200] Tetsunaga T., Tetsunaga T., Tanaka M., Ozaki T. : Efficacy of tramadol-acetaminophen tablets in low back pain patients with depression. *Journal of orthopaedic science : official journal of the Japanese Orthopaedic Association* 2015;20(2):281-6 [Journal](#)

[201] Thorlund K., Walter SD, Johnston BC, Furukawa TA, Guyatt GH : Pooling health-related quality of life outcomes in meta-analysis-a tutorial and review of methods for enhancing interpretability. *Research synthesis methods* 2011;2(3):188-203 [Journal](#)

[202] Thorne C., Beaulieu AD, Callaghan DJ, O'Mahony WF, Bartlett JM, Knight R., Kraag GR, Akhras R., Piraino PS, Eisenhoffer J., Harsanyi Z., Darke AC : A randomized, double-blind, crossover comparison of the efficacy and safety of oral controlled-release tramadol and placebo in patients with painful osteoarthritis. *Pain research & management* 2008;13(2):93-102

[203] Trenkwalder C., Chaudhuri KR, Martinez-Martin P., Rascol O., Ehret R., Valis M., Satori M., Krygowska-Wajs A., Marti MJ, Reimer K., Oksche A., Lomax M., DeCesare J., Hopp M. : Prolonged-release oxycodone-naloxone for treatment of severe pain in patients with Parkinson's disease (PANDA): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet. Neurology* 2015;14(12):1161-70 [Journal](#)

[204] Tunks ER, Crook J., Weir R. : Epidemiology of chronic pain with psychological comorbidity: prevalence, risk, course, and prognosis. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie* 2008;53(4):224-34 [Journal](#)

[205] Turk DC, Dworkin RH, Allen RR, Bellamy N., Brandenburg N., Carr DB, Cleeland C., Dionne R., Farrar JT, Galer BS, Hewitt DJ, Jadad AR, Katz NP, Kramer LD, Manning DC, McCormick CG, McDermott MP, McGrath P., Quessy S., Rappaport BA, Robinson JP, Royal MA, Simon L., Stauffer JW, Stein W., Tollett J., Witter J. : Core outcome domains for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain* 2003;106(3):337-45

- [206] Turk DC, Dworkin RH, Revicki D., Harding G., Burke LB, Cella D., Cleeland CS, Cowan P., Farrar JT, Hertz S., Max MB, Rappaport BA : Identifying important outcome domains for chronic pain clinical trials: an IMMPACT survey of people with pain. *Pain* 2008;137(2):276-85 [Journal](#)
- [207] Turner JA, Saunders K., Shortreed SM, LeResche L., Riddell K., Rapp SE, Von Korff M. : Chronic opioid therapy urine drug testing in primary care: prevalence and predictors of aberrant results. *Journal of general internal medicine* 2014;29(12):1663-71 [Journal](#)
- [208] States Department of Defense- Veterans Affairs U : VA/DoD clinical practice guideline for management of opioid therapy for chronic pain. Washington, DC: Veterans Administration [Internet] 2010;[cited Mar 9, 2017] (Available from: http://www.va.gov/painmanagement/docs/cpg_opioidtherapy_fulltext.pdf):
- [209] van den Heuvel SG, Ijmker S., Blatter BM, de Korte EM : Loss of productivity due to neck/shoulder symptoms and hand/arm symptoms: results from the PROMO-study. *Journal of occupational rehabilitation* 2007;17(3):370-82 [Journal](#)
- [210] Van Ryswyk E., Antic NA : Opioids and Sleep-Disordered Breathing. *Chest* 2016;150(4):934-944 [Journal](#)
- [211] Van Zee A. : The promotion and marketing of oxycontin: commercial triumph, public health tragedy. *American journal of public health* 2009;99(2):221-7 [Journal](#)
- [212] Vandvik PO, Brandt L., Alonso-Coello P., Treweek S., Akl EA, Kristiansen A., Fog-Heen A., Agoritsas T., Montori VM, Guyatt G. : Creating clinical practice guidelines we can trust, use, and share: a new era is imminent. *Chest* 2013;144(2):381-9 [Journal](#)
- [213] Vinik AI, Shapiro DY, Rauschkolb C., Lange B., Karcher K., Pennett D., Etropolski MS : A randomized withdrawal, placebo-controlled study evaluating the efficacy and tolerability of tapentadol extended release in patients with chronic painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes care* 2014;37(8):2302-9 [Journal](#)
- [214] Vlok GJ, van Vuren JP : Comparison of a standard ibuprofen treatment regimen with a new ibuprofen/paracetamol/codeine combination in chronic osteo-arthritis. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde* 1987;Suppl 1, 4-6
- [215] Vojtassak J., Vojtassak J., Jacobs A., Rynn L., Waechter S., Richarz U. : A Phase IIIb, Multicentre, Randomised, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Investigate the Efficacy and Safety of OROS Hydromorphone in Subjects with Moderate-to-Severe Chronic Pain Induced by Osteoarthritis of the Hip or the Knee. *Pain research and treatment* 2011;2011 239501 [Journal](#)
- [216] Vondrackova D., Leyendecker P., Meissner W., Hopp M., Szombati I., Hermanns K., Ruckes C., Weber S., Grothe B., Fleischer W., Reimer K. : Analgesic efficacy and safety of oxycodone in combination with naloxone as prolonged release tablets in patients with moderate to severe chronic pain. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2008;9(12):1144-54 [Journal](#)
- [217] Vorsanger GJ, Xiang J., Gana TJ, Pascual ML, Fleming RR : Extended-release tramadol (tramadol ER) in the treatment of chronic low back pain. *Journal of opioid management* 2008;4(2):87-97
- [218] Waehrens EE, Amris K., Fisher AG : Performance-based assessment of activities of daily living (ADL) ability among women with chronic widespread pain. *Pain* 2010;150(3):535-41 [Journal](#)
- [219] State Agency Medical Directors Group (AMDG) W : Interagency guideline on opioid dosing for chronic noncancer pain . (AMDG) 2010;[cited Mar 9, 2017](Available from: <http://www.agencymeddirectors.wa.gov/Files/OpioidGdline.pdf>):
- [220] Webster LR, Butera PG, Moran LV, Wu N., Burns LH, Friedmann N. : Oxytrex minimizes physical dependence while providing effective analgesia: a randomized controlled trial in low back pain. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2006;7(12):937-46 [Journal](#)

- [221] Wen W., Sitar S., Lynch SY, He E., Ripa SR : A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the efficacy and safety of single-entity, once-daily hydrocodone tablets in patients with uncontrolled moderate to severe chronic low back pain. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2015;16(11):1593-606 [Journal](#)
- [222] White AG, Birnbaum HG, Schiller M., Waldman T., Cleveland JM, Roland CL : Economic impact of opioid abuse, dependence, and misuse. *American journal of pharmacy benefits* 2011;3(3):e59-e70 [Website](#)
- [223] Woo A., Howlett K. : Fentanyl now leading cause of opioid deaths in Ontario. *Globe and Mail (Toronto)* [Internet] 2016;Feb 21 [cited Mar 4, 2017](available from: <http://www.theglobeandmail.com/news/national/fentanyl-now-leading-cause-of-opioid-deaths-in-ontario/article28832627/>):
- [224] Wu CL, Agarwal S., Tella PK, Klick B., Clark MR, Haythornthwaite JA, Max MB, Raja SN : Morphine versus mexiletine for treatment of postamputation pain: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Anesthesiology* 2008;109(2):289-96 [Journal](#)
- [225] Zedler B., Xie L., Wang L., Joyce A., Vick C., Kariburyo F., Rajan P., Baser O., Murrelle L. : Risk factors for serious prescription opioid-related toxicity or overdose among Veterans Health Administration patients. *Pain medicine (Malden, Mass.)* 2014;15(11):1911-29 [Journal](#)
- [226] Zin CS, Nissen LM, O'Callaghan JP, Duffull SB, Smith MT, Moore BJ : A randomized, controlled trial of oxycodone versus placebo in patients with postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy treated with pregabalin. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2010;11(5):462-71 [Journal](#)
- [227] Raja SN, Haythornthwaite JA, Pappagallo M, Clark MR, Trivison TG, Sabeen S, Royall RM, Max MB : Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial.. *Neurology* 2002;59(7):1015-21 [Pubmed](#)
- [228] Mangel AW, Bornstein JD, Hamm LR, Buda J., Wang J., Irish W., Urso D. : Clinical trial: asimadoline in the treatment of patients with irritable bowel syndrome. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2008;28(2):239-49 [Journal Website](#)
- [229] Dapoigny M., Abitbol JL, Fraitag B. : Efficacy of peripheral kappa agonist fedotozine versus placebo in treatment of irritable bowel syndrome. A multicenter dose-response study. *Digestive diseases and sciences* 1995;40(10):2244-9
- [230] Riva JJ, Malik KM, Burnie SJ, Endicott AR, Busse JW : What is your research question? An introduction to the PICOT format for clinicians. *The Journal of the Canadian Chiropractic Association* 2012;56(3):167-71
- [231] International Narcotics Control Board (INCB) : Narcotic drugs: estimated world requirements for 2016. United Nations Publication Sales No. T.16.XI.2 2016;.