

Les opioïdes : jusqu'où et jusqu'à quand?

Pierre Arsenault, Ph D, MD

Présenté de l'Université de Sherbrooke, dans le cadre de la *Journée annuelle de la douleur*, octobre 2003

Le constat est unanime : les opioïdes sont sous-utilisés en milieu clinique. Il existe toujours de fortes réticences quant à leur prescription. Ces hésitations sont-elles justifiées? Une meilleure approche avec les opioïdes pourrait-elle aider les 29 % de Canadiens qui souffrent de douleur chronique depuis une moyenne de 10,7 ans?¹

Les indications des opioïdes

Les douleurs nociceptives somatiques et viscérales

Les opioïdes sont reconnus comme étant particulièrement efficaces pour des douleurs nociceptives somatiques. Parmi ces douleurs, il faut mentionner les douleurs musculosquelettiques biomécaniques et/ou inflammatoires n'ayant répondu à aucune autre mesure pharmacologique ou non. Avant d'opter pour un opioïde, il est important de tenter un traitement de base pour soigner la maladie primaire. On imagine difficilement un patient atteint d'arthrite rhumatoïde n'utiliser qu'un opioïde, et ce, même si les opioïdes ont des propriétés anti-inflammatoires.² Il semble pourtant que cela se produise parfois dans certains milieux cliniques.

En ce qui concerne le traitement des douleurs viscérales, les opioïdes y occupent une place

« secondaire ». À cause de la constipation qu'ils provoquent, les opioïdes ne devraient être que rarement utilisés pour traiter les douleurs d'origine gastro-intestinale. Il a récemment été démontré que les opioïdes ayant une activité de type kappa pourraient s'avérer utiles pour calmer certaines douleurs viscérales.³ Ces découvertes n'ont toutefois pas encore été confirmées et ne font pas partie des pratiques recommandées.

*En moyenne, 29 % des
Canadiens souffrent de
douleur chronique depuis
10,7 ans.*

Les douleurs neurogènes

Les douleurs neurogènes ont longtemps été considérées comme étant insensibles au traitement opioïde. Cependant, les recherches réalisées au cours de la dernière décennie ont clairement démontré que les opioïdes sont efficaces dans le traitement des douleurs neurogènes (syndrome de douleur régionale chronique de type 1, neuropathie diabétique, douleur post-zostérienne, etc). Afin que les opioïdes soient efficaces, il est toutefois nécessaire d'utiliser des doses significativement plus élevées que dans le cas des douleurs nociceptives (figure 1). Le médecin doit confirmer la présence de ce type de douleur avant de conclure que les opioïdes sont inefficaces pour la traiter. En effet, les doses initiales habituellement utilisées pour les douleurs nociceptives somatiques

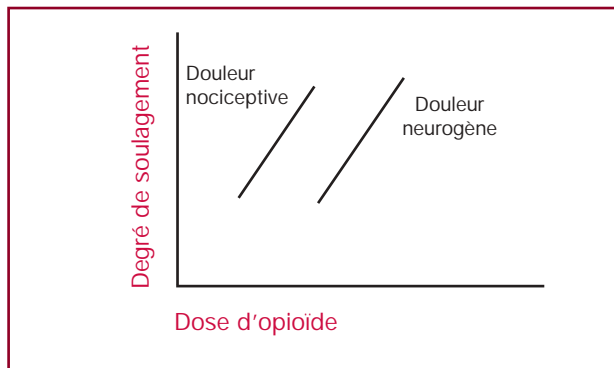


Figure 1. Le soulagement de la douleur neurogène nécessite de plus fortes doses d'opioïdes que le soulagement de la douleur nociceptive.

risquent de ne pas être suffisantes pour traiter les douleurs neurogènes.

Les douleurs fonctionnelles et les autres

L'utilisation des opioïdes dans le traitement des douleurs fonctionnelles est davantage controversée. Peut-on justifier l'utilisation d'opioïdes pour traiter les douleurs somatoformes, la fibromyalgie, le syndrome du côlon irritable ou la cystite interstitielle, par exemple? Il n'existe actuellement aucune indication pour l'utilisation des opioïdes chez les patients qui ne présentent aucun signe clinique de douleurs périphériques et/ou centrales (absence de douleur à l'examen physique ou lors d'investigations paracliniques).

Tout doit être tenté pour éviter les opioïdes dans le traitement de syndromes moins bien connus

Le Dr Arsenault est professeur agrégé, Département de médecine de famille, Université de Sherbrooke et il pratique à la Clinique de la douleur du CHUS.

comme la fibromyalgie, mais à défaut de ne pouvoir faire appel à des moyens extraordinaires (clinique multidisciplinaire de douleur chronique, notamment) et après l'essai de multiples traitements analgésiques avec différentes classes de molécules, il peut arriver que des opioïdes doivent être tentés chez ces patients durant une certaine période. Certaines personnes atteintes de fibromyalgie, qui représentent en fait un sous-groupe de patients, répondent relativement bien aux opioïdes et redeviennent fonctionnels après le traitement. Cependant, sachez que chez les patients qui ne répondent pas au traitement, il est inutile d'escalader les doses indéfiniment. Chez certains patients, des facteurs portent à croire que la douleur a un caractère « neurogène » et qu'en plus, une tolérance s'installe très rapidement. Dans ces situations, il est inutile de s'acharner. Après l'essai de quelques molécules, s'il n'y a aucun résultat, il faut envisager soit l'ajout d'un antagoniste des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate), soit amorcer un sevrage des opioïdes.

Les effets indésirables

Les effets indésirables des opioïdes sont nombreux. Heureusement, certaines stratégies permettent toutefois de limiter ces effets (tableau 1). S'il y a persistance des effets indésirables, il est habituellement recommandé de changer de classe d'opioïde.

La possibilité d'atteintes cognitives et de la vigilance par les opioïdes fait couler beaucoup d'encre. De récentes études suggèrent pourtant que les troubles cognitifs sont plus importants chez les patients qui ne sont pas soulagés de leur douleur que chez ceux maîtrisés au moyen d'opioïdes ou certains qui ont subi un traumatisme crânien.⁴ Règle générale, l'introduction d'un opioïde amène des atteintes cognitives et de

vigilance transitoires, soit le temps requis pour bien titrer la médication et permettre à l'organisme de s'adapter.⁵ L'atteinte cognitive est cependant plus marquée chez les personnes âgées.⁶

Les autres problèmes

La dépendance

La dépendance physique représente un problème universel chez les patients qui utilisent des opioïdes. Il ne faut jamais cesser brusquement un traitement aux opioïdes, et ce, afin d'éviter les effets d'un tel sevrage (nausées et vomissements, douleurs abdominales, hypertension, délirium, etc.). Toutefois, la dépendance psychologique est un phénomène extrêmement rare. On estime qu'il n'y a, en moyenne, que 3 % à 5 % des patients qui en sont atteints.^{7,8} Il ne faut pas s'abstenir de prescrire des opioïdes en se basant seulement sur l'idée qu'ils pourraient engendrer une dépendance.

Le manque d'efficacité

Il est maintenant connu que les patients ne répondront pas tous de la même façon à un quelconque opioïde. L'exemple de la codéine est sans doute le plus connu. En effet, on estime à environ 15 % le nombre de patients qui ne constateront aucun bénéfice avec la prise de codéine ou d'oxycodone du fait qu'ils n'ont pas le cytochrome P450 (CYP2D6) pour les métaboliser. Une bonne connaissance du phénotype des patients sera utile dans l'avenir pour sélectionner l'opioïde convenant le mieux à chaque

patient. Pour l'instant, il est recommandé de procéder à une rotation de ces derniers lors d'un traitement.⁹ Les règles concernant cette rotation se précisent graduellement. La règle de conversion, qui veut qu'un opioïde soit remplacé par un autre ayant une dose équianalgésique est maintenant moins stricte. En effet, certaines études ont confirmé que la moitié, voire même le tiers de la dose analgésique est parfois suffisante.¹⁰

Le sexe de la personne traitée pourrait également influencer la dose d'opioïdes requise, selon de récentes études.^{11,12} En effet, les expériences menées en situation de douleurs aiguës démontrent que les femmes nécessitent une dose moins importante d'opioïdes que les hommes, lors de mêmes interventions. En douleur chronique, le même phénomène pourrait se produire. Une question demeure cependant : les opioïdes seraient-ils moins efficaces chez les hommes? Des études comparatives sont en cours à ce sujet.

L'hyperalgésie induite par les opioïdes et la tolérance

L'un des effets paradoxaux des opioïdes est leur capacité à induire une hyperalgésie.¹³ Ce phénomène gagne en intérêt dans le domaine de la recherche sur la douleur, car il met en lumière le fait que l'organisme est constitué de mécanismes pro-nociceptifs et d'autres anti-nociceptifs qui sont constamment en interaction.¹⁴ On sait aujourd'hui qu'il existe non seulement des voies d'inhibition de la douleur provenant du tronc cérébral, (les contrôles inhibiteurs diffus des influx nociceptifs ou CIDN) mais également des voies de facilitation qui émergent de centres nerveux contigus. Or, chez certains patients, la prise d'opioïdes a comme

Tableau 1

Les effets indésirables potentiels chez les patients traités avec des opioïdes

<u>Symptômes</u>	<u>Choix d'intervention</u>	<u>Choix de solution de rechange</u>
Nausées/vomissements	Dompéridone 5 à 20 mg, PO, 3 à 4 fois par jour Métoclopramide 5 à 20 mg, PO, 3 à 4 fois par jour Diphényhydramine 25 à 50 mg, BID à QID	Chlorpromazine 10 à 50 mg, aux 4 à 6 heures PO/IM Dropréridol 0,5 à 2 mg, aux 4 heures (SC) Fluphénazine 2 mg, aux 8 à 12 PO/SC/IM Halopéridol 0,5 à 5 mg, aux 6 à 8 heures PO, SC/IM Méthotriméprazine 2,5 à 5 mg, aux 4 à 6 heures, PO/SC/IM Prochlorpérazine 5 à 20 mg, aux 4 à 6 heures PO/SC/IM/IV
Constipation	Prévention : docusate sodique +/- senné Bisacodyl Lactulose Biphosphate (si réfractaire)	Naloxone 1 à 2 mg, TID (maximum 2 mg, TID (augmentation aux 2 jours, au besoin) avec attention aux signes de sevrage) Si reprise transit : diminution lente du naloxone et reprise du laxatif
Somnolence	Dose d'ajustement d'opioïde ou rotation, au besoin	Méthylphénidate 5 à 15 mg, PO, répétable pour un total de 2 fois par jour, au besoin
Confusion/agitation	Vérifier et traiter nouvelle maladie Diminution de la dose d'opioïde Arrêt de l'opioïde durant 24 heures, mais dose au besoin autorisée ou début Co-analgésique si surdosage (+/- soluté 24 à 48 heures)	
Prurit	Changer d'opioïde si prurit léger (morphine à hydromorphone ou fentanyl, par exemple) Si modéré, ajouter en plus : hydroxyzine 10 à 50 mg, BID à QID, au besoin ou Diphényhydramine 25 à 50 mg, BID à QID, au besoin +/- Lotion mentholée à 0,5 %, BID à QID	Si modéré à grave Naltrexone 5 à 0,5 mg, DIE (mis en suspension) avec surveillance des signes de sevrage brusque

PO : par voie orale, BID : deux fois par jour, QID : quatre fois par jour, IM : intramusculaire, IV : intraveineux, TID : trois fois par jour, DIE : une fois par jour, SC : sous-cutané.

conséquence une augmentation de la facilitation descendante et une augmentation des douleurs.¹³

Un autre mécanisme qui pourrait contribuer à ce phénomène se situe au niveau de la moelle épinière. En présence d'opioïdes, des neurones de la moelle

épinière expriment de plus grandes concentrations de certains récepteurs membranaires impliqués dans la douleur. C'est le cas du récepteur NMDA qui capte le glutamate, contrant ainsi l'efficacité des opioïdes. On considère toutefois cela comme étant davantage relié

au phénomène de tolérance qu'à l'induction de douleur. Les antagonistes des récepteurs NMDA sont utiles pour limiter ce phénomène, mais leur utilisation n'est pas pratique en clinique : le dextrométorphan requiert des doses relativement élevées, la kétamine peut avoir des effets psychodyslexiques, l'amantadine et le sulfate de magnésium entraînent des effets indésirables. Au Canada, les seules molécules qui détiennent cette double activité sont la méthadone et la mépéridine. La mépéridine n'est cependant pas recommandée en cas de douleur chronique, cela à cause de l'accumulation d'un métabolite neuro-excitateur, la normépéridine.⁷

Parmi les autres mécanismes pouvant expliquer ce phénomène, mentionnons :

- L'hypo-androgénisme induit par les opioïdes. Comme les androgènes influencent les centres de contrôle de la douleur, l'hypo-androgénisme limite leur action.
- L'utilisation de moyens non pharmacologiques interférant avec les opioïdes (la neurostimulation transcutanée, notamment).¹⁵
- Le développement de peptides anti-opioïdes.⁷
- Une baisse dans la protéine de transport au niveau de la barrière hémato-encéphalique (glycoprotéine-P).⁷

Jusqu'où doit-on aller et pendant combien de temps?

Existe-t-il une limite quant à la quantité d'opioïdes pouvant être prescrite à un patient? Aucune étude n'a été menée concernant cette question. Toutefois, certains indices devraient amener le clinicien à considérer soit un sevrage, soit un changement d'opioïde (tableau 2).

Plusieurs études récentes ont démontré qu'il n'y avait aucune complication avec la prise d'opioïdes pendant des périodes atteignant 12 mois.¹⁶

Tableau 2

Indices pouvant mener à un sevrage ou à un changement d'opioïde

- Une inefficacité systématique à un traitement opioïde, quelle que soit la dose.
- Une augmentation rapide de la dose en fonction du temps malgré une réponse initiale (développement rapide d'une tolérance), et ce, malgré l'addition d'un antagoniste des récepteurs NMDA.
- Des effets indésirables importants ne répondant pas aux solutions de rechange.
- Une perte importante de certaines fonctions.

L'expérience des praticiens en douleurs chroniques prouve qu'il est possible d'allonger cette période. Les effets à très long terme de ce traitement demeurent cependant inconnus. Il est donc nécessaire d'effectuer périodiquement un sevrage lent des opioïdes et d'évaluer les impacts de tels changements (tout en évitant le retour de la douleur). Il est parfois surprenant de constater que de nouvelles initiatives de traitement s'avèrent efficaces et qu'il est alors possible d'envisager un sevrage lent des opioïdes.

À retenir...

- L'avenir du traitement de la douleur par les opioïdes est prometteur.
- En parallèle, grâce à la recherche fondamentale, le développement de moyens pour identifier le phénotype des patients est en cours. Il sera sans doute un jour possible de sélectionner la meilleure molécule possible pour chaque patient atteint de tel ou tel autre type de douleur.
- Les cliniciens doivent continuer à se référer aux guides de pratique qui sont mis à jour périodiquement et ils doivent demeurer prudents pour éviter la prescription intempestive d'opioïdes, tout en restant sensibles à la nécessité, voire au devoir moral, de soulager leurs patients.

Des opioïdes pour les toxicomanes?

La plus grande peur des cliniciens est de prescrire des opioïdes à un toxicomane et de le précipiter dans sa toxicomanie ou d'induire une toxicomanie à un patient. Cette crainte justifie-t-elle l'abstention de toute prescription d'opioïdes à ces patients? La réponse est évidemment négative. Toutefois, il faut faire preuve d'une plus grande prudence envers ces patients. Le suivi devra être beaucoup plus strict et les prescriptions seront de plus courtes durées. Certains outils, bien qu'étant imparfaits, permettent d'identifier les patients à risque de tels comportements.⁷ Si un abus est confirmé et que le patient ne change pas de comportement même après un avertissement, il est nécessaire de procéder à un sevrage progressif des opioïdes. Une autre option est de référer rapidement un tel patient dans un centre où il pourrait bénéficier de la prise de méthadone (clinique de la douleur et/ou clinique de toxicomanie). Il faut toujours demeurer vigilant envers les signes évocateurs de toxicomanie,

lesquels sont résumés par la règle des 4 C suivante : perte de contrôle, utilisation compulsive, conséquences fonctionnelles, état de besoin ou *craving*.

La bonne utilisation des opioïdes

Si un opioïde devait être prescrit, il faudrait tenir compte des recommandations générales suivantes :

1. Évaluer au préalable, en cas de doute, tout risque de toxicomanie par l'utilisation de questionnaires de dépistage (*Screening Instrument for Substance Abuse Potential* [SISAP], par exemple).
2. Bien identifier le(s) type(s) de douleur(s) impliquée(s).
3. Commencer avec de petites doses d'opioïdes de courte et/ou de longue durée d'action et les augmenter progressivement. Le but est de rechercher la dose minimale efficace en tenant compte du type de douleur. La douleur neurogène pourrait nécessiter de plus fortes doses.
4. Lorsque la dose analgésique est atteinte, favoriser les formules à longue durée d'action (utiliser la dose équianalgésique).
5. Lors d'absence complète de réponse, et ce, après un échec lors des ajustements de dose, envisager d'abord un changement d'opioïde et, s'il n'y a toujours aucune réponse, envisager un sevrage.
6. Éviter le plus possible les injections (sous-cutanées).
7. S'il y a tolérance, considérer l'apparition de facteurs confondants tels que : ajout/soustraction de médicaments et/ou de drogues, apparition d'une nouvelle condition clinique (blessure physique, insuffisance d'un système, hypo-androgénisme secondaire), abus, et corriger chacun de ces facteurs. Sinon, il faut envisager l'ajout d'un antagoniste des récepteurs NMDA. Une autre

possibilité est de sevrer les opioïdes pendant un certain temps (2 à 4 semaines) et de les recommencer par la suite. Enfin, une dernière option consiste à utiliser d'infimes doses d'antagonistes des récepteurs opioïdiques en surveillant les risques de sevrage brusque (solution utilisée plus rarement).⁷

8. Adjoindre systématiquement un agent émoliant.
9. Établir un contrat thérapeutique.
10. Inclure, lorsque possible, une prise en charge globale de la douleur (thérapie cognitive, programme d'exercices adaptés, etc.).
11. Assurer un suivi régulier (réévaluer fréquemment) et reconsidérer l'inclusion d'autres thérapies, au besoin. *Clin*

11. Gear, RW, Miaskowski, C, Gordon, NC, et coll. : Kappa-opioids produce significantly greater analgesia in women than in men. *Nat Med* 2(11): 1248, 1996.
12. Craft, RM : Sex differences in opioid analgesia: «From mouse to man». *Clin J Pain* 19(3):173, 2003.
13. Ossipov, MH, Jai, L, Vanderah, TW, et coll. : Induction of pain facilitation by sustained opioid exposure: Relationship to opioid antinociceptive tolerance. *Life Sciences* 73(6):783, 2003.
14. Millan, MJ : Descending control of pain. *Progress in neurobiology* 66(6): 365, 2002.
15. Chandran, P, Sluka, KA : Development of opioid tolerance with repeated transcutaneous electrical nerve stimulation administration. *Pain* 102(1-2):195, 2003.
16. Milligan, K, Lanteri-Minet, M, Borchert, K, et coll. : Evaluation of long-term efficacy and safety of transdermal fentanyl in the treatment of chronic noncancer pain 1. *J Pain* 2(4):197, 2001.

Références

1. Jovey, RD, Ennis, J, Gardner-Nix, J, et coll. : Use of opioid analgesics in the treatment of chronic noncancer pain: A consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society, 2002. *Pain Res Manage* 8(suppl. A):3A, 2003.
2. Walker, JS : Anti-inflammatory effects of opioids. *Adv Exp Med Biol*. 521:148, 2003.
3. Eisenach, JC, Carpenter, R, Curry, R : Analgesia from a peripherally active kappa-opioid receptor agonist in patients with chronic pancreatitis. *Pain* 101(1-2):89, 2003.
4. Grigsby, J, Rosenberg, NL, Busenbark, D : Chronic pain is associated with deficits in information processing. *Percept Mot Skills* 81(2):403, 1995.
5. Fishbain, DA, Cutler, RB, Rosomoff, HL, et coll. : Are Opioid-Dependent/Tolerant Patients Impaired in Driving-Related Skills? A Structured Evidence-Based Review. *J Pain Symptom Management* 25(6):559, 2003.
6. Larsen, B, Otto, H, Dorscheid, E, et coll. : Effects of long-term opioid therapy on psychomotor function in patients with cancer pain or non-malignant pain. *Anesthesist* 48(9):613, 1999.
7. Jovey, RD : *La gestion de la douleur. La référence des professionnels canadiens de la santé, 2002*. Rogers Publishing, Healthcare & Financial Publishing, 2002.
8. Joranson, DE, Ryan, KM, Gilson, AM, et coll. : Trends in medical use and abuse of opioid analgesics. *JAMA* 283(13):1710, 2000.
9. Quang-Cantagrel, ND, Wallace, MS, Magnuson, SK : Opioid substitution to improve the effectiveness of chronic noncancer pain control: A chart review. *Anesth Anal* 90(4):933, 2000.
10. Gammaitoni, AR, Fine, P, Alvarez, N, et coll. : Clinical application of opioid equianalgesic data. *Clin J Pain* 19(5):286, 2003.