

Les opiacés dans les affections chroniques douloureuses non tumorales: sens ou non-sens?

Alexander Hänsel, Roland von Känel

Kompetenzbereich Psychosomatische Medizin, Universitäre Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Inselspital Bern

Quintessence

- Depuis les années 1990, les opiacés sont de plus en plus utilisés dans les affections chroniques douloureuses, en particulier dans les douleurs chroniques fonctionnelles. Le présent article résume une série de revues publiées récemment sur les effets des opiacés et dont l'analyse souligne la faiblesse de la base d'évidence actuelle.
- Un traitement par opiacés de longue durée induit des effets indésirables à plusieurs niveaux et nous allons en aborder ici plus particulièrement les aspects endocrinologiques, immunologiques et cognitifs, ainsi que les modifications de la perception de la douleur qui ont été rapportées.
- Le décès involontaire constitue le principal effet indésirable. Notre bilan des études épidémiologiques illustre l'important accroissement du nombre de cas mortels lié à l'augmentation des prescriptions d'opiacés.
- Pour terminer, nous aborderons la question de savoir s'il y a lieu, dans les situations de douleurs chroniques fonctionnelles, d'associer un traitement d'opiacés à la thérapie antalgique multimodale.

Les affections chroniques douloureuses constituent aujourd'hui un réel problème pour le secteur de la santé. Des études épidémiologiques réalisées aux Etats-Unis et en Europe ont mis en évidence une prévalence atteignant les 20% dans la population générale, alors que celle-ci est chiffrée à 16% en Suisse [1]. La difficulté de la prise en charge des affections chroniques douloureuses non tumorales réside dans le fait que s'ajoute souvent aux composantes pathologiques organiques la perception d'une douleur décrite comme fonctionnelle ou somatoforme. L'existence des différentes composantes nécessite une approche thérapeutique biopsychosociale et explique les échecs relatifs des traitements rigoureusement somatiques et pharmacologiques. Les affections chroniques douloureuses impliquent également des coûts socio-économiques considérables, estimés en Suisse, par une étude publiée en 2007, entre 2,9 et 5,8 milliards de francs par an [2].

La pharmacothérapie des affections douloureuses chroniques non tumorales se heurte à d'importantes difficultés, tant au niveau des soins primaires que des centres tertiaires, si bien qu'elle est souvent peu satisfaisante en pratique clinique. Le traitement pharmacologique de la douleur chronique est marqué par un changement de paradigme survenu au milieu des années 1990. Il s'agit de l'extension progressive du schéma d'antalgie médicamenteuse à étapes successives appliqué dans les dou-

leurs aiguës vers les syndromes douloureux chroniques d'origine non tumorale. D'où l'augmentation des prescriptions d'opiacés constatée aujourd'hui [3, 4].

Le présent article part d'un exemple concret pour décrire d'abord le concept physiopathologique actuel, afin de mieux comprendre les mécanismes de la douleur chronique non-tumorale, notamment les composantes considérées jusqu'ici comme fonctionnelles. Il donne ensuite un aperçu de la littérature parue ces dernières années sur la place des opiacés dans les douleurs chroniques non tumorales. Nous déduisons en outre des données empiriques les facteurs biopsychosociaux qui augmentent la probabilité d'une prescription d'opiacés et nous consacrons un chapitre aux effets indésirables endocrinologiques, immunologiques et cognitifs, ainsi qu'aux modifications de la perception de la douleur associés à un traitement par opiacés de longue durée. Enfin, nous terminerons par une réflexion sur le rôle des opiacés dans la thérapie antalgique multimodale, considérée à l'heure actuelle en Suisse comme le gold standard dans le traitement des douleurs chroniques non tumorales fonctionnelles [5].

Casuistique

Une femme née en 1969 a suivi un traitement hospitalier multimodal en décembre 2009 dans le centre de compétences de médecine psychosomatique de l'Hôpital de l'Isle à Berne en raison d'un syndrome douloureux chronique. Le diagnostic de «douleur chronique avec composantes somatiques et psychologiques» a été posé (F45.41). Un diagnostic d'épisode dépressif léger à modéré a également été retenu (F32.1), de même qu'un trouble du métabolisme de type prédiabète. L'anamnèse personnelle relevait un accident de la circulation avec fracture du bassin survenu en 1993 et des lombalgies accentuées évoluant depuis mai 2007. Les consiliums spécialisés (rhumatologie, chirurgie du rachis) n'ont pas apporté d'éléments en faveur d'une lésion structurale au niveau de l'appareil locomoteur ou d'une activité inflammatoire systémique.

La patiente s'était récemment séparée de son mari et se trouvait dans une situation financière précaire. Après son hospitalisation de quatre semaines, l'intensité des douleurs avait diminué de 8 à 4 sur l'échelle visuelle analogique VAS; les doses d'opiacés à l'entrée (oxycodone) ont pu être ramenées à 2 x 2,5 mg. L'évolution après la sortie a été marquée par des douleurs récurrentes avec des consultations en urgence répétées chez son médecin-traitant, ainsi que dans différents centres d'urgences.



Alexander Hänsel

Les auteurs déclarent n'avoir aucun soutien financier ni conflit d'intérêt en rapport avec cette publication.

Un second traitement multimodal hospitalier est devenu nécessaire en juillet 2010, alors qu'un diabète de type s'était entre-temps développé. Au cours de cette seconde hospitalisation, la situation psychosociale est apparue inchangée. Des conseils ont été donnés à la patiente à l'occasion de plusieurs discussions visant à une analyse et à une clarification volontaires de sa situation socio-économique. Ces entretiens étaient entièrement concentrés sur une approche somatique, la patiente demandant obstinément au médecin-traitant des recherches et l'élimination des causes organiques de ses troubles. Il a finalement été décidé, au cours de ce second séjour hospitalier, d'interrompre le traitement d'oxycodone à doses fixes. En raison d'une relation de plus en plus conflictuelle entre la patiente et l'équipe en charge du traitement à cause de divergences difficilement conciliables au niveau des objectifs thérapeutiques, la patiente a finalement pris elle-même la décision de quitter le service. Le traitement s'est donc poursuivi ambulatoirement. En janvier 2012, voici que le père de la patiente nous informe que sa fille a été trouvée morte un matin dans sa cuisine et qu'on a trouvé sur la table un flacon de méthadone entamé. Il n'y avait eu précédemment aucun signe annonciateur d'intentions suicidaires, en particulier pas de lettre, ni de menaces verbales de la part de la patiente. La dernière dose de méthadone prescrite n'a pas pu être précisée, pas plus qu'une éventuelle prise concomitante d'autres médicaments. Aucune investigation médico-légale n'a été ordonnée. Dans l'optique du processus de deuil, il était important pour la famille de savoir s'il s'agissait d'un suicide ou d'une mort involontaire.

Compréhension du processus physiopathologique des douleurs chroniques

Depuis 1979, la douleur est définie par l'International Association for the Study of Pain (IASP) de la manière suivante: «une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable liée à des lésions tissulaires réelles ou potentielles ou décrites en des termes évoquant de telles lésions». Dans le suivi clinique des patients souffrant de douleurs, ceci place constamment le médecin devant un défi consistant à faire la distinction entre des lésions somatiques effectives et des plaintes sans substrat organique. Dans les lombalgies chroniques et sur un plan purement somatique, le recours à des modalités d'investigations complémentaires, telles que les signes de Waddell, ne s'est guère avéré utile dans l'optique de la distinction entre les douleurs somatiques et les douleurs non somatiques [6].

Du point de vue psychologique, le concept initial des douleurs somatoformes, qui postulait une origine purement psychogène dans les cas de douleurs sans lésions organiques décelables, était simplement intenable. Il a donc fallu procéder, pour répondre à ces lacunes, à certains ajustements dans les diagnostics, par exemple par la création de la «douleur chronique avec composantes somatiques et psychologiques» [7]. On essaie d'ailleurs aujourd'hui, avec la 11^e révision de la Classification Internationale des Maladies (ICD-11 ou CIM-11), d'intégrer les

résultats de la recherche de ces dernières années dans la nomenclature des syndromes douloureux [8].

On a ainsi décrit récemment l'existence dans les syndromes douloureux chroniques de modifications physiopathologiques et génétiques qui indiquent une sensibilisation périphérique et centrale à la douleur. La conception centripète (allant de la périphérie vers le centre) de la gestion de la douleur expliquerait que des processus inflammatoires induisant une lésion tissulaire périphérique peuvent entraîner une sensibilisation progressive des nocicepteurs [9]. Au niveau médullaire, on dispose actuellement de données indiquant que la sensibilisation à la douleur va de pair avec un renforcement de la gestion des stimuli dans les ganglions de la corne postérieure [10]. Au niveau central (SNC), les procédés de radiologie fonctionnelle, en particulier la résonance magnétique nucléaire fonctionnelle (fMRI), ont pu mettre en évidence des modulations dans la matrice de la douleur et dans la régulation top-down de celle-ci, susceptibles de conduire à une sensibilisation centrale de la douleur [11].

Des données récentes issues de la recherche génétique [12] suggèrent que les patients souffrant de douleurs chroniques présentent des modifications épigénétiques sous forme de troubles héréditaires stables et/ou instables de certaines fonctions géniques, sans modifications visibles au niveau de l'ADN. Ces changements épigénétiques affectent la régulation du processus inflammatoire périphérique, la régulation génique des nocicepteurs et la plasticité du SNC. Il semble donc que les douleurs chroniques soient associées à des perturbations physiopathologiques touchant la fonction des gènes.

Base d'évidences des opiacés dans les douleurs chroniques d'origine non tumorale

Plusieurs excellents travaux de revue ont été publiés au cours des dernières années sur la question de la base d'évidences des traitements d'opiacés dans la douleur chronique. Nous commencerons par évoquer certaines publications mentionnées dans la Cochrane Collaboration. Ces études ont été réalisées avec des populations de patients souffrant de douleurs chroniques avec les particularités suivantes:

1. Patients dont les douleurs n'étaient pas en relation avec une affection tumorale [13];
2. Patients ayant souffert de lombalgies pendant au moins 12 semaines et ayant, pour certains, déjà subi des interventions chirurgicales sans succès [14];
3. Patients souffrant de gonarthrose et/ou de coxarthrose cliniquement manifeste [15].

Noble et al. ont examiné les résultats d'un traitement d'opiacés au long cours chez des patients souffrant de douleurs chroniques non tumorales [13]. Ils ont analysé au total 26 études ayant inclus au total quelque 4900 patients. Ces études étaient dans l'ensemble de mauvaise qualité: dans 25 travaux sur les 26, il s'agissait d'études de cas ou d'essais au long cours non contrôlés. L'évidence en faveur d'une diminution d'au moins 50 pourcent, autrement dit d'une diminution cliniquement

significative de la douleur a été qualifiée de faible. Concernant l'amélioration de la qualité de vie et des résultats fonctionnels, l'évidence pour les opiacés oraux était clairement insuffisante et les résultats n'étaient pas plus conclusifs pour les administrations intrathécales et les formes transdermiques. Le risque de dépendance aux opiacés était considéré comme minime, puisque estimé à 0,27%. Un sevrage était plus fréquent avec les formes orales qu'avec les formes transdermiques et plus fréquents avec ces dernières qu'avec les formes intrathécales. Les formes orales étaient aussi plus souvent interrompues pour cause d'efficacité antalgique insuffisante que les formes transdermiques et intrathécales.

Un travail de revue, qui a été publié en 2007 par Deshpande et al. sur les opiacés dans les lombalgies chroniques, a exclusivement porté sur des études randomisées contrôlées avec des périodes de traitement aux opiacés d'au moins quatre semaines [14]. Les auteurs ont notamment repris quatre études dont trois comparaient le tramadol au placebo. Les paramètres analysés étaient la diminution de la douleur et l'amélioration fonctionnelle. Les opiacés ont permis d'obtenir une analgie significativement meilleure que l'anti-inflammatoire non stéroïdien naproxène, sans toutefois d'amélioration fonctionnelle. Les auteurs en ont conclu que les bénéfices d'un traitement d'opiacés est discutable dans le cas du traitement au long cours des lombalgies chroniques. Nüesch et al. de l'Institut d'épidémiologie clinique et de biostatistique de Berne [15] ont publié un autre travail de revue visant à examiner les effets des opiacés par voie orale et transdermique dans les douleurs chroniques associées à une gonarthrose ou une coxarthrose. Dix essais randomisés ayant porté au total sur près de 2300 patients ont été inclus. Les traitements pharmacologiques comprenant du tramadol ont été exclus et l'analyse a porté sur le bénéfice après un mois de traitement. Sur le plan de l'antalgie, les opiacés ont apporté un soulagement dans 35% des cas contre 31% pour le placebo. La fonction physique a été améliorée sous opiacés dans 29% des cas contre 26% sous placebo. 23% des patients sous opiacés ont souffert d'effets indésirables contre 15% des patients sous placebo. Ces effets ne dépendaient ni de l'opiacé engagé, ni de la puissance de ce dernier, ni de la dose administrée, ni de la qualité des études considérées. Les auteurs en ont déduit que les opiacés puissants ne devraient pas être utilisés dans le traitement de routine en raison de leurs effets indésirables, même dans les cas de douleurs arthrosiques sévères.

Il semble donc bien que la base d'évidence pour une utilisation efficace des opiacés dans les douleurs chroniques non tumorales soit extrêmement ténue. Des travaux de revue parus en 2011 dans le journal «Pain Physician» sont parvenus à la même conclusion. Une revue systématique d'essais randomisés contrôlés qui définissait le bénéfice cliniquement significatif par une diminution de >50% de l'intensité des douleurs ou une diminution supérieure à 4 points sur l'échelle visuelle analogique de la douleur (VAS) a trouvé uniquement une évidence en faveur du tramadol dans le traitement de l'arthrose [16]. Un autre travail ayant testé l'efficacité des opiacés au long cours dans une population de patients souffrant de douleurs chroniques sans évidence

d'affection tumorale a trouvé que les preuves en faveur d'une réduction des douleurs associée à une amélioration des capacités fonctionnelles sont extrêmement minces [17].

Nous attirons l'attention ici sur deux formes particulières de traitements d'opiacés couramment appliqués dans les douleurs chroniques: la rotation des opiacés et la médication de réserve. La rotation des opiacés a pour but d'obtenir une meilleure réponse au niveau du récepteur et vise une réduction de la dose journalière totale. Ces traitements se réfèrent cependant, selon une revue de la Cochrane Collaboration, sur des rapports anecdotiques et des essais non contrôlés [18]. Même si cette approche est fréquente en pratique clinique lors d'un effet antalgique insuffisant ou en cas d'effets indésirables intolérables, elle demande donc encore à être validée par des études plus solides.

La médication de réserve a été reprise du concept appliqué dans le traitement des douleurs chroniques d'origine tumorale («douleurs paroxystiques»). Les caractéristiques du syndrome douloureux chronique comprennent déjà des éléments utilisés dans les douleurs paroxystiques [19]. Il est donc cliniquement très difficile, si ce n'est impossible, d'attribuer clairement une accentuation des douleurs à une crise paroxystique dans le cadre d'un syndrome douloureux chronique. Ceci place le médecin en charge du traitement des douleurs chroniques non tumorales devant un dilemme: faut-il ajouter à la dose totale journalière une dose supplémentaire correspondant à 10–15% de la dose journalière totale en guise de «dose de réserve».

Il faut donc se poser la question de l'existence dans les essais mentionnés ci-dessus d'un véritable biais d'étude, qui expliquerait la faiblesse de l'évidence en faveur des opiacés dans les douleurs chroniques fonctionnelles. Cela ne semble pas être le cas, dans la mesure où les patients atteints de comorbidités internistes ou psychiatriques importantes ont été largement exclus de ces études randomisées et contrôlées. On est en droit de douter du fait qu'une population incluant plus de patients avec maladies internistes ou psychiatriques graves aurait davantage bénéficié des opiacés.

La possible discrétion entre les collectifs de patients inclus dans les essais cliniques sur la douleur et les patients traités sur le terrain fait en outre craindre qu'on parle en réalité de deux populations distinctes [20]. Alors quel est le profil en pratique clinique des patients atteints de syndromes douloureux chroniques traités par opiacés?

A quels patients les opiacés sont-ils prescrits?

Turk a examiné dans un centre tertiaire les facteurs associés de manière statistiquement significative à une prescription antérieure d'opiacés chez les patients adressés pour un syndrome douloureux chronique [21]. Les auteurs ont examiné 191 patients par des entretiens structurés, par des check-lists portant sur les comportements face à la douleur et par le «Multidimensional Pain Inventory». Pour l'évaluation du facteur «dépression», ils ont utilisé la «Center for Epidemiological Stu-

dies-Depression Scale» (CES-D). Le handicap fonctionnel a été évalué à l'aide d'un questionnaire «Oswestry Disability Inventory». La régression logistique n'a fait apparaître une association statistiquement significative avec les opiacés que pour le comportement face à la douleur. Ce n'était le cas ni de l'examen clinique, ni de la pathologie physique, ni des facteurs démographiques, ni de l'intensité des douleurs. Il semble donc bien que ce soit le comportement non verbal des patients qui incite les médecins à prescrire des opiacés.

Sullivan et al. ont analysé dans le cadre d'une étude longitudinale avec plus de 6000 patients la relation entre la prescription d'opiacés et la présence d'une comorbidité psychiatrique [22]. Les données ont été recueillies en 1998 et 2011 à l'aide d'un questionnaire téléphonique au niveau national, qui testait les changements en matière de recours au système de santé chez les patients à risque d'abus d'alcool, d'abus médicamenteux et/ou de troubles psychiatriques. Le sous-groupe des patients qui souffraient en 1998 de l'une des affections psychiatriques les plus fréquentes (dépression, dysthymie, anxiété généralisée ou trouble panique) représentait 12,6% de la population globale. La probabilité de ce groupe de se retrouver sous opiacés était plus de quatre fois supérieure à celle de la population générale. Après la prise en compte dans la statistique des paramètres sociodémographiques et cliniques, y compris du syndrome douloureux chronique, la probabilité de recevoir des opiacés restait deux fois plus élevée lorsque l'une des affections psychiatriques était présente. Les auteurs en ont conclu que non seulement les différentes formes de toxicomanie, mais aussi l'humeur dépressive et les troubles anxieux étaient associés avec l'instauration d'opiacés au long cours. Ils ont d'autre part relevé que les patients sous opiacés disaient deux à trois fois plus souvent avoir besoin d'un traitement psychiatrique que les patients sans opiacés (19–32% vs 10%).

Une étude danoise a par ailleurs montré qu'un traitement d'opiacés pour des douleurs chroniques allait plus souvent de pair avec une moins bonne qualité de vie subjective [23]. L'évaluation de la qualité de vie a été effectuée par questionnaires SF-36. Il s'est avéré que les patients souffrant de douleurs traitées par des opiacés

se plaignaient d'une qualité de vie statistiquement significativement réduite dans toutes les dimensions testées par le SF-36 par rapport aux patients dont le traitement antalgique ne comprenait pas d'opiacés et par rapport à la population contrôle sans douleurs.

D'un point de vue psychodynamique, on peut en outre se demander si les opiacés sont davantage prescrits aux patients avec une histoire de maltraitance.

Balousek a examiné la prévalence des maltraitances émotionnelles, physiques ou sexuelles chez les patients souffrant de douleurs chroniques traitées par opiacés [24]. Un peu plus de 1000 patients, dont 801 sous opiacés quotidiens, ont été interrogés au cours d'un entretien structuré d'environ deux heures. Chez les femmes prenant des opiacés tous les jours, la probabilité d'avoir été victime de maltraitance dans les 30 derniers jours, était de 12%, alors que la prévalence globale (tout au long de la vie) était de 68%. Comme on pouvait s'y attendre, ces chiffres étaient inférieurs chez les hommes. 5% d'entre eux indiquaient une maltraitance durant le mois écoulé et 38% une fois ou l'autre au cours de leur existence. Les auteurs recommandent par conséquent une recherche active de la présence de maltraitances actuelles ou passées chez tous les patients souffrant de douleurs chroniques traitées par opiacés.

Effets indésirables des opiacés

Endocrinologie

On connaît beaucoup moins bien les effets endocrinologiques des opiacés au long cours que des traitements de courte durée (tab. 1) [25]. Les traitements d'opiacés de longue durée induisent une inhibition de l'hormone lutéinisante (LH) et de la testostérone, qui peut se manifester cliniquement par un hypogonadisme avec oligoménorrhée/aménorrhée. La prise chronique d'opiacés s'accompagne en outre d'un risque de fractures ostéoporotiques jusqu'à six fois plus élevé [26]. Chez les hommes, le risque d'ostéoporose est augmenté par l'hypogonadisme [27]. Certaines données suggèrent par ailleurs un trouble du métabolisme du glucose, car les opiacés peuvent entraîner une diminution de la sécrétion d'insuline avec hyperglycémie consécutive [28].

Une étude de cas-contrôles (39 patients/20 contrôles) suggère une augmentation de l'ACTH après stimulation de l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien chez les patients sous opiacés pour des douleurs chroniques [29]. Il est donc fort possible qu'une prise prolongée d'opiacés se traduise par un renforcement de la réponse hormonale au stress.

Perception de la douleur

Du point de vue physiopathologique, on évoque une sensibilisation au niveau central des voies nociceptives pour expliquer l'hyperalgie induite par les opiacés au long cours [30]. Cela signifie sur le plan fonctionnel que les patients sous opiacés développent paradoxalement une augmentation de leur sensibilité à la douleur. Le tableau 2 indique dans quelles situations cliniques il faut penser à ce phénomène. Le traitement consiste en une réduction par étapes successives des doses d'opiacés.

Tableau 1

Effets indésirables endocrinologiques des opiacés.

Hormone	Effets indésirables aigus	Effets indésirables chroniques
Hormone de croissance	↑	= (?)
Prolactine	↑	↑/=
Hormone thyroïdienne	↑	=
Hormone adrénocorticotrope	↓	↓/=
Hormone lutéinisante	↓↓	↓↓
Hormone folliculo-stimulante	=	=
Œstradiol	↓↓	↓/=
Testostérone	↓↓	↓↓
Vasopressine	↑/↓	↑/↓
Ocytocine	↓	↓/=

Tableau 2

Quand faut-il penser à une hyperalgésie induite par les opiacés?

- Intensification de la douleur sous traitement d'opiacés
- Augmentation de l'intensité de la douleur après augmentation des doses d'opiacés
- Diminution de la durée de l'analgésie avec l'opiacé prescrit
- La douleur est perçue par le patient comme plus diffuse et plus difficilement caractérisable au cours du temps

Immunologie

Des études datant des années 1990 ont montré que les récepteurs des opiacés sont exprimés non seulement sur les cellules du tissu nerveux, mais également sur les cellules T, sur les cellules B et les macrophages [31]. En laboratoire et dans le cadre de l'expérimentation animale, la morphine induit une inhibition de la prolifération des précurseurs des macrophages et un retard de la migration des leucocytes [32]. Immunologiquement, les opiacés exercent donc non seulement une inhibition indirecte par l'intermédiaire de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, mais aussi et surtout une inhibition directe sur les cellules de l'immunité. Pour l'instant, les conséquences cliniques de ces mécanismes sont encore peu claires.

Fonction cognitive

Un travail de revue paru en 2010 a analysé les effets cognitifs d'un traitement d'opiacé d'une durée minimale d'un mois [33]. Elle a porté sur des études contrôlées au cours desquelles avaient été effectués des tests neuropsychologiques. Les patients avec des troubles psychiatriques sévères étaient exclus. L'analyse a finalement porté sur deux essais cliniques randomisés (RCT), deux essais comparatifs non randomisés et huit études d'observation. Une amélioration des fonctions cognitives a été rapportée par les RCT et les essais non randomisés, alors que quatre études d'observation ont documenté une péjoration. Dans trois études, l'amélioration des fonctions cognitives était associée à une diminution des douleurs. Les taux sériques élevés de fentanyl, d'oxycodone et de buprénorphine étaient associés à une augmentation de l'attention et de la vigilance dans les tests psychologiques, ainsi qu'à une péjoration du temps de réaction.

Mortalité iatrogène associée aux opiacés

L'augmentation des prescriptions d'opiacés dans les douleurs chroniques non tumorales a conduit depuis les années 1990, principalement aux Etats-Unis, à une nette augmentation des décès involontaires [34]. En 2007, les cas de décès involontaire sous opiacés constituaient avec le chiffre impressionnant de 11 499 la seconde cause de mortalité selon le «Center for Disease Control and Prevention» (CDC). Les consultations en urgence à la suite d'une intoxication aux opiacés ont doublé entre 2004 et 2008 [35]. On a constaté dans les différents Etats de l'Union aux Etats-Unis une forte corrélation statistique entre la consommation d'opiacés et la mortalité due aux opiacés [36]. Dans l'Etat de West Virginia, on a de plus identifié une série d'autres facteurs de risque

pour les décès involontaires associés à la prise d'opiacés, par exemple le faible niveau d'instruction et le fait de résider dans une zone défavorisée [37].

Manchikanti a écrit dans un article de 2007 que le nombre de décès par intoxication d'opiacés a augmenté de 90% entre 1999 et 2004 et que celui des décès par intoxication à la méthadone a même progressé de 390% [38]. Cette tendance n'apparaît pas seulement aux Etats-Unis, puisque le Canada a observé des changements comparables dans ses statistiques des décès. Entre 1991 et 2004, le nombre de cas de décès associés à la prise d'opiacés a passé de 14 à 27 par million d'habitants [39]. On a d'autre part observé entre 1991 et 2007 une augmentation des prescriptions annuelles d'opiacés, qui ont passé de 458 à 591 pour 1000 habitants. De 1991 à 2007, la prescription d'oxycodone a augmenté de 850%. Après l'enregistrement de l'oxycodone à longue durée d'action, la mortalité associée à cette substance a quintuplé ($p < 0,01$).

Le risque de décès involontaire semble également dépendre de la dose journalière totale. Gomes et al. ont publié dans une étude de cas-contrôles basée sur des données socio-économiques provenant du Canada les odds ratio entre la dose journalière d'opiacés et la mortalité [40]. La relation entre la dose journalière d'opiacés et la mortalité a été analysée à l'aide de deux modèles temporels (jour de référence et période de 120 jours précédant le jour de référence). La mortalité a augmenté dans les deux modèles de manière pour ainsi dire linéaire en fonction de la dose administrée. Pour une dose journalière supérieure à 200 mg d'équivalent-morphine, l'odds ratio pour le risque de mortalité involontaire était de 2,9, resp. 2,2 dans les deux modèles temporels.

Programme de thérapie multimodale avec ou sans opiacés?

Un schéma de traitement multimodal doit-il donc inclure des opiacés? Des études réalisées par la Mayo Clinic de Rochester ont offert aux patients souffrant de douleurs chroniques un soutien thérapeutique journalier durant trois semaines [41–43]. Dans les trois examens réalisés sur un total de 888 patients, la sous-population des patients souffrant de douleurs et ayant reçu des opiacés avant le traitement étudié présentait des douleurs d'intensité statistiquement plus élevée et une tendance plus marquée au catastrophisme dans la perception de la douleur. Un sevrage progressif des opiacés a réussi chez 90% de ces patients. Les améliorations ont été statistiquement significatives tant au niveau physique qu'émotionnel et social, y compris lors du follow-up à six mois et indépendamment du fait que des opiacés avaient été pris ou non avant le début de la prise en charge. L'équipe de Kidner et al. est parvenue à une conclusion semblable après avoir observé le même type de résultats après une thérapie antalgique multimodale dans le groupe traité précédemment par opiacés et dans celui n'ayant pas reçu d'opiacés [44]. Le groupe prétraité par opiacés avait une plus grande tendance à l'interruption prématurée du traitement.

On trouve cependant également dans la littérature des études n'ayant pas trouvé d'avantage à un arrêt des opiacés. MacLaren et al. n'ont par exemple pas constaté de différences chez 146 patients répartis dans des groupes bénéficiant d'une thérapie multimodale avec ou sans poursuite du traitement d'opiacés [45].

Nous évoquerons pour terminer une étude hollandaise, qui a documenté un effet pharmacothérapeutique au long cours après une thérapie multimodale [46]. Des patients avec douleurs chroniques ont été inclus dans le cadre d'une étude de cohorte prospective dans un programme de traitement ambulatoire de deux semaines, comprenant 50 heures de thérapie comportementale cognitive, 35 heures de physiothérapie graduée et 15 heures d'éducation. A l'issue du traitement et lors du follow-up à 2 ans, l'incidence de la prise d'opiacés de la classe OMS II et III a diminué de 25 à 14% et la proportion des patients ne prenant plus aucun médicament a passé de 13 à 57%.

Conclusion

Sur la base de l'évidence actuelle, il n'y a pas d'indication claire pour la prescription d'opiacés dans les douleurs chroniques non tumorales en vue d'une amélioration clinique significative. En 2009, Sullivan fait certes remarquer dans un éditorial que l'antalgie obtenue par les opiacés est de l'ordre de 30% [47], mais cette réponse doit être confrontée aux données de la littérature, qui suggèrent que la prescription d'opiacés dans la pratique quotidienne s'oriente davantage au comportement non verbal des patients face à la douleur et que la probabilité de prescription d'opiacés est la plus forte chez les patients souffrant de douleurs chroniques dans le cadre d'une comorbidité psychiatrique et/ou d'une mauvaise qualité de vie.

Un traitement d'opiacés au long cours a des effets endocrinologiques, peut influencer négativement la perception de la douleur et peu induire une immunomodula-

tion dont les conséquences cliniques restent à préciser. Avec les doses plus importantes, il existe en outre un risque de troubles cognitifs. Du point de vue épidémiologique, on a constaté dans différents pays que le nombre de décès iatrogènes consécutifs à la prescription d'opiacés selon le principe de l'arrosoir a énormément augmenté.

Comme plusieurs études l'ont bien montré, une thérapie antalgique multimodale permet un sevrage progressif des opiacés avec de grandes chances de succès. Il est donc grand temps de reconsidérer notre prise en charge des patients souffrant de douleurs chroniques non tumorales. Un traitement d'opiacés ne devrait pas être instauré sans investigations préalables à la recherche d'une éventuelle comorbidité psychologique et de facteurs de stress psychosociaux présents ou passés. Le devoir d'information nous impose d'aborder lors des entretiens médecin-malade les connaissances actuelles sur les effets positifs et négatifs des opiacés au long cours. D'autres études devront montrer si les patients vont encore être d'accord de démarrer des opiacés à but antalgique en l'absence d'autres mesures thérapeutiques.

Il est à notre sens possible de renoncer dans une large mesure aux opiacés dans les douleurs chroniques d'origine non tumorale. Hors protocole d'étude, les opiacés devraient donc être prescrits de façon plus restrictive que ce n'est le cas aujourd'hui en pratique clinique et ceci uniquement après un diagnostic différentiel du syndrome douloureux chronique dans une perspective biopsychosociale.

Correspondance:

Dr Alexander Hänsel
Kompetenzbereich Psychosomatische Medizin, Psychosomatik
Universitäre Klinik für Allgemeine Innere Medizin
Inselspital
CH-3010 Bern
[alexander.haensel\[at\]insel.ch](mailto:alexander.haensel[at]insel.ch)

Vous trouverez la liste complète et numérotée des références dans la version en ligne de cet article sous www.medicalforum.ch.