

Recommandations canadiennes 2017 sur l'utilisation des opioïdes pour le traitement de la douleur chronique non cancéreuse

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

Informations Sur La Publication

v0.4 published on 05.05.2017



National pain center

Comité directeur des recommandations

Gordon H. Guyatt (président), Université McMaster, Canada
Norm Buckley, Université McMaster, Canada
Jason W. Busse, Université McMaster, Canada
David Juurlink, Université de Toronto, Canada
Membres de l'équipe des recommandations

Jason W. Busse (président), Université McMaster, Canada
Thomas Agoritsas, Hôpital universitaire de Genève, Suisse
Elie Akl, Université américaine de Beyrouth, Liban
Alonso Carrasco-Labra, Université McMaster, Canada
Lynn Cooper, Coalition canadienne contre la douleur, Canada
Chris Cull, Inspire by Example, Canada
Bruno da Costa, Université internationale de Floride, États-Unis
Joseph Frank, VA Eastern Colorado Health Care System, États-Unis
Gus Grant, Collège des médecins et chirurgiens de Nouvelle-Écosse, Canada
Gordon H. Guyatt, Université McMaster, Canada
Alfonso Iorio, Université McMaster, Canada
Navindra Persaud, Université de Toronto, Canada
Sol Stern, cabinet privé, Canada
Peter Tugwell, Université d'Ottawa, Canada
Per Olav Vandvik, Innlandet Hospital Trust-Division Gjøvik, Norvège

Comité d'experts cliniciens

Norm Buckley, Donna Buna, Gary Franklin, Chris Giorshv, 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 fourni leur consentement à être mentionnés.

Équipe de synthèse des preuves

Samantha Craigie, Jason W. Busse, Li Wang, Rachel Couban, Vahid Ashoorion, Mahmood AmniLari, Yaping Chang, Kayli Culig, Kyle De Oliveria, Anna Goshua, Justin Ho, Patrick Hong, Alka Kaushal, Regina Li, Veena Manja, Curtis May, Yasir Rehman, John Riva, Stephanie Ross, Nicole Vogel, Raad Yameen, Madison Zhang
Comité de révision externe

Paul Glasziou (président), Pablo Alonso Coello, Miranda Langendam
Remerciements

Nous voudrions remercier Arnav Agarwal, Fazila Aloweni, Justin Bhullar, Paul Bruno, Jasmine Chahal, Farid Foroutan, Andrea Furlan, Mehdi Ghasemi, Daniel Gottlieb, François-Camille Grolleau, Lucie Hamelin, Robert Hauptman, Alan Kaplan, Luciane Lopes, Doug McEvoy, Isabel Ng, Marie Nikkanen, Sureka Pavalagantharajah, Loren Rieger et Naomi Scott pour leur contribution à cet ouvrage. La traduction française du présent guide a été réalisée par Anglocom (anglocom.com).

Contact

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

Langue

fr

Date De Début

05.05.2017

Last Edit

05.05.2017

Avertissement

Ce guide est une étude à l'initiative de chercheurs, subventionné par les Instituts de recherche en santé du Canada et Santé Canada. Le personnel de Santé Canada a fourni un avis consultatif pendant la rédaction du présent guide. Les bailleurs de fonds n'ont joué aucun autre rôle dans l'élaboration ou le déroulement de l'étude; la collecte, l'analyse et l'interprétation des données; ou la préparation, la révision ou l'approbation des recommandations. Les décisions définitives quant au protocole et aux problèmes apparus pendant l'élaboration du guide étaient sous la responsabilité exclusive du Comité directeur des recommandations. Toute participation au Comité d'experts cliniciens ou au Comité consultatif de patients ne constitue en aucun cas une approbation des recommandations du guide.

Table des matières

1 - Champ d'application et utilise.....	12
2 - Contexte et Méthodologie.....	14
3 - Introduction des opioïdes et posologies pour les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse.....	20
4 - Rotation et sevrage des opioïdes chez les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse.....	76
5 - Énoncés de bonne pratique.....	86
6 - Conseils d'experts.....	87
6.1 - Stratégies d'atténuation des risques.....	93

Resumé des recommandations

1 - Champ d'application et utilise

2 - Contexte et Méthodologie

3 - Introduction des opioïdes et posologies pour les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse

Recommandation 1: Pour les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse, en traitement de première intention

Recommandation Forte

Nous recommandons d'optimiser le traitement pharmacologique non-opioïde ainsi que le traitement non pharmacologique, plutôt que de d'introduire un opioïde.

Recommandation 2: Dans le cas de patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse, sans antécédents de toxicomanie, ni de trouble psychiatrique grave, et dont la douleur persiste malgré un traitement non opioïde optimisé

Recommandation Faible

Nous suggérons un essai d'opioïdes plutôt que la poursuite du traitement non opioïde.

Par essai d'opioïdes, nous voulons parler de l'initiation, de la titration, et du suivi de la réponse, avec une interruption des opioïdes en l'absence de diminution importante de la douleur ou d'amélioration du niveau fonctionnel. Les études ayant établi que la toxicomanie est un facteur de risque d'issues défavorables considéraient comme toxicomanie l'abus d'alcool ou de narcotiques ou la dépendance à ces substances, en se référant parfois à la classification CIM-9. Les troubles mentaux que les études considèrent comme des facteurs de risque d'issues défavorables sont l'anxiété et la dépression, définies selon la classification CIM-9. Étaient également identifiés comme troubles mentaux, facteurs de risques d'issues défavorables : un "diagnostic psychiatrique", un "trouble de l'humeur" et un état de stress post-traumatique.

Recommandation 3: Pour les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse avec un antécédent de toxicomanie sevrée ou non

Recommandation Forte **CONTRE**

Nous recommandons de ne pas utiliser d'opioïde

Les cliniciens devraient, favoriser le traitement de la toxicomanie sous-jacentes si ce n'est pas déjà le cas. Les études ayant établi que la toxicomanie est un facteur de risque d'issues défavorables considéraient comme toxicomanie l'abus d'alcool ou de narcotiques ou la dépendance à ces substances, en se référant parfois à la classification CIM-9.

Recommandation 4: Dans le cas de patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse, présentant simultanément un trouble psychiatrique grave, et dont la douleur persiste malgré un traitement non opioïde optimisé

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 avec un antécédent de toxicomanie sevrée, et dont la douleur persiste malgré un traitement non opioïde optimisé

Recommandation Faible

Nous suggérons la poursuite du traitement non opioïde plutôt qu'un essai d'opioïdes

Les études ayant établi que la toxicomanie est un facteur de risque d'issues défavorables considéraient comme toxicomanie l'abus d'alcool ou de narcotiques ou la dépendance à ces substances, en se référant parfois à la classification CIM-9.

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

Recommandation Forte

Recommandation 6: Nous recommandons de limiter la dose prescrite à moins de 90 mg d'équivalent morphine par jour, plutôt que de ne pas établir de limite de dose ou de considérer une limite plus haute

Une dose supérieure à 90 mg d'équivalent morphine par jour peut être cependant bénéfique pour certains patients. Avant de prescrire pour un patient plus de 90 mg d'équivalent morphine par jour, il peut être judicieux d'obtenir un second avis médical auprès d'un collègue clinicien.

Recommandation Faible

Recommandation 7: Pour les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse qui débutent un traitement opioïde, nous suggérons de limiter la dose prescrite à moins de 50 mg d'équivalent morphine par jour

Cette recommandation de limiter la dose prescrite à moins de 50 mg d'équivalent morphine par jour est une recommandation faible. Cela tient compte du fait que certains patients sont prêts à accepter les risques associés à une dose supérieure à 50 mg afin de diminuer leur douleur.

4 - Rotation et sevrage des opioïdes chez les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse

Recommandation 8: Pour les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse sous traitement opioïde, dont la douleur persiste ou qui ont des effets indésirables gênants

Recommandation Faible

Nous suggérons une rotation à un autre opioïde plutôt que la poursuite du même opioïde

Chez ces patients, la rotation des opioïdes facilite la diminution de dose de l'opioïde à sevrer.

Recommandation 9: Pour les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse prenant 90 mg ou plus d'équivalent morphine d'opioïdes par jour

Recommandation Faible

Nous suggérons de réduire progressivement la dose d'opioïde jusqu'à la dose minimale efficace, quitte à potentiellement arrêter le traitement opioïde, plutôt que de le poursuivre sans faire de changements.

Certains patients sont susceptibles de ressentir une augmentation considérable de leur douleur ou une dégradation de leur niveau fonctionnel pendant plus d'un mois après une réduction de dose minime. La stratégie de sevrage opioïde peut être arrêtée transitoirement ou définitivement chez ces patients.

Recommandation 10: Pour les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse recevant un traitement opioïde et qui ont de grandes difficultés à réduire progressivement leur dose d'opioïdes

Recommandation Forte

Nous recommandons d'adresser ces patients vers un programme de prise en charge multidisciplinaire de la douleur

Compte tenu du coût élevé des programmes de prise en charge multidisciplinaires de la douleur, de leur disponibilité et capacité limitées, on peut envisager une collaboration multidisciplinaire de plusieurs professionnels de la santé (peuvent être inclus : le médecin traitant, un infirmier, un pharmacien, un physiothérapeute, un chiropraticien, un kinésiologue, un ergothérapeute, un psychiatre et un psychologue).

5 - Énoncés de bonne pratique

Informed consent

Recommandation De Pratique Clinique

Le médecin traitant un patient souffrant de douleur chronique non cancéreuse à qui il a prescrit des opioïdes doit examiner les contre-indications potentielles et échanger l'information pertinente avec l'omnipraticien du patient (s'il y a lieu) ou son pharmacien.

Monitoring

Recommandation De Pratique Clinique

Le médecin surveille son patient souffrant de douleur chronique non cancéreuse qui suit un traitement aux opioïdes pour évaluer sa réponse au traitement et modifier celui-ci au besoin.

Contraindications

Recommandation De Pratique Clinique

Le médecin obtient le consentement éclairé du patient avant d'amorcer un traitement aux opioïdes contre la douleur chronique non cancéreuse. Une discussion sur les bénéfices potentiels, les effets indésirables et les complications facilitera la prise de décision commune sur le bien-fondé d'un tel traitement.

6 - Conseils d'experts

Premier énoncé d'orientation : Limitation de la dose d'opioïdes prescrite

Note D'information

Les risques de surdose et de détournement obligent à limiter la dose prescrite en une seule fois. Les législateurs ont abordé ce problème de différentes façons. L'Ordre des médecins et chirurgiens de l'Ontario a déclaré qu'il pourra lancer une enquête sur tout médecin qui prescrit 650 mg de morphine par jour et l'équivalent de 20 000 mg de morphine à un patient en une seule fois (<http://www.cpsoc.on.ca/Whatsnew/News-Releases/2016/Ensuring-Safe-Opioid-Prescribing>, en anglais seulement). Le Collège des médecins et chirurgiens de la Colombie-Britannique (College of Physicians and Surgeons of British Columbia) a indiqué que la prescription d'opioïdes pour plus de deux mois en une seule fois n'est pas médicalement appropriée (<https://www.cpsbc.ca/for-physicians/college-connector/2014-V02-02/06>, en anglais seulement). La réduction des risques avec ces deux approches n'a toutefois pas été démontrée de façon empirique. Les experts croient qu'il est raisonnable de limiter la dose d'opioïdes prescrite en une fois, tout en reconnaissant que de telles politiques peuvent incommoder les patients qui voyagent pendant de longues périodes. La flexibilité dans de telles situations pourrait s'imposer.

Deuxième énoncé d'orientation : Opioïdes à libération immédiate ou contrôlée

Note D'information

Chez les patients souffrant de douleur persistante, notamment au repos, le clinicien peut prescrire des opioïdes à libération contrôlée à des fins de confort et de simplicité du traitement. La douleur liée à l'activité pourrait ne pas nécessiter de traitement à libération prolongée et le clinicien peut donc amorcer un traitement aux opioïdes à libération immédiate.

L'effet bénéfique et l'innocuité des opioïdes à libération contrôlée ou prolongée par rapport aux préparations à libération immédiate ne sont pas clairement établis. Lorsqu'ils passent d'une préparation à libération immédiate à une dose comparable à libération prolongée, certains patients ont besoin de doses plus fortes pour obtenir un effet analgésique similaire. Le profil de libération de toutes les préparations à libération prolongée ou contrôlée varie d'un médicament à l'autre, mais aussi, pour un même médicament, d'un patient à l'autre. Les patients qui abusent des opioïdes préfèrent les préparations à libération immédiate, peu importe la voie d'administration.

Troisième énoncé d'orientation : Coprescription avec les opioïdes

Note D'information

Les études disponibles ont fourni des résultats contradictoires en ce qui a trait aux conséquences de l'association d'opioïdes et de sédatifs comme les benzodiazépines. Notre revue systématique a relevé cinq études qui ont exploré le lien entre les benzodiazépines et les événements indésirables : trois ont établi une association avec un risque plus élevé et deux n'en ont pas constaté. La pharmacologie porte à croire que les sédatifs et les opioïdes amplifieraient mutuellement l'effet dépressif, bouleversant l'équilibre bénéfices /risques et augmentant le risque de troubles cognitifs, de chutes, d'accidents de la route et de décès lié à la drogue, bien qu'aucune donnée scientifique ne le confirme. Les experts considèrent que les opioïdes et les benzodiazépines ne devraient que très rarement être prescrits ensemble.

Quatrième énoncé d'orientation : Apnée du sommeil

Note D'information

Le médecin doit aviser son patient souffrant d'apnée du sommeil induite par les opioïdes des risques pour la santé qui y sont associés, notamment les risques liés à la conduite d'un véhicule motorisé. Les médecins pourraient être tenus par la loi d'en aviser les services gouvernementaux de délivrance des permis.

Trois principales approches de traitement s'offrent aux médecins traitant des patients souffrant de troubles respiratoires du sommeil induits par les opioïdes :

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

Puisque les opioïdes causent eux-mêmes de la sédation et de la somnolence diurne, et qu'il y a moins d'éveils chez les patients souffrant d'apnée du sommeil suivant un traitement aux opioïdes que chez ceux qui ne suivent pas de traitement, la valeur du traitement spécifique de l'apnée du sommeil en ce qui a trait à la somnolence diurne est souvent douteuse. La réduction de la dose d'opioïdes chez les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse représente un traitement de première intention raisonnable. La réduction de la dose d'opioïdes pourrait diminuer l'apnée centrale du sommeil induite par les opioïdes. Les effets de la réduction de la dose d'opioïdes sur l'apnée obstructive du sommeil sont moins certains. Une réplique d'étude du sommeil peut aider à déterminer l'effet de la réduction de la dose d'opioïdes, particulièrement chez les patients souffrant d'apnée centrale ou obstructive grave.

Option 2 : Entreprendre un traitement spécifique contre l'apnée du sommeil sans réduire la dose d'opioïdes.

S'il est impossible de réduire la dose d'opioïdes en raison d'une augmentation de la douleur ou d'une diminution d'une fonction, trois options de ventilation par pression positive (PAP) sont possibles. Généralement efficaces pour le traitement de l'apnée obstructive du sommeil non induite par les opioïdes, les dispositifs de ventilation en pression positive continue (CPAP) sont l'option de choix pour la plupart des patients souffrant d'apnée obstructive symptomatique. Un tel dispositif devrait constituer le traitement de première intention en cas d'apnée obstructive ou centrale. Si une apnée centrale grave persiste (déterminée par la réponse symptomatique au CPAP et les indices polysomnographiques), on peut opter pour un dispositif de ventilation à pression positive à double niveau avec fréquence de sécurité ou un appareil de ventilation auto-asservie. Comme ce type de traitement semble moins bien toléré chez ces patients qu'en cas d'apnée du sommeil non induite par les opioïdes, les traitements de deuxième intention pour l'apnée obstructive comme les dispositifs de repositionnement mandibulaire peuvent s'imposer pour certains patients.

Option 3 : Réduire la dose d'opioïdes et entreprendre un traitement spécifique de l'apnée du sommeil.

Si la réduction de la dose d'opioïdes n'améliore que partiellement l'apnée du sommeil grave, il peut être nécessaire d'entreprendre un traitement PAP. Si l'apnée résiduelle est légère ou modérée, on peut omettre le traitement spécifique ou choisir des approches plus conventionnelles comme la perte de poids ou un dispositif de repositionnement mandibulaire.

Cinquième énoncé d'orientation : Hypogonadisme

Comme la prévalence d'hypogonadisme secondaire est élevée chez ces patients, le médecin traitant un homme suivant un traitement chronique d'opioïdes doit envisager une évaluation de l'hypogonadisme²¹⁶⁻²¹⁹. Il doit informer le patient à qui il a diagnostiqué un hypogonadisme induit par les opioïdes des effets indésirables potentiels à court terme, notamment la baisse de la fonction sexuelle, l'aménorrhée, la fatigue, les changements d'humeur et le risque à long terme d'ostéoporose. Il doit d'abord proposer à son patient un sevrage opioïde pour corriger l'hypogonadisme. Si le sevrage échoue ou est refusé par le patient, le médecin peut lui proposer une thérapie de remplacement de la testostérone.

Notre revue systématique a relevé données scientifiques dont le niveau de certitude est très bas laissant supposer que le remplacement de testostérone diminue la douleur et la dépression et augmente la libido chez les patients traités pour une douleur chronique non cancéreuse. Si le patient et son médecin décident d'entreprendre un essai de thérapie de remplacement de la testostérone, celui-ci doit être mené et surveillé conformément aux directives actuelles au Canada et aux États-Unis. Tous les patients pour qui on envisage une telle thérapie doivent subir une évaluation pour détecter toute contre-indication décrite dans les directives, être informés des bénéfices et des risques potentiels de la thérapie et faire l'objet d'un suivi conformément aux recommandations des directives susmentionnées. En l'absence de réponse marquée, il est conseillé de cesser la thérapie.

6.1 - Stratégies d'atténuation des risques

Sixième énoncé d'orientation : Dépistage de drogues dans l'urine

Note D'information

Un test de dépistage de drogues dans l'urine de référence peut être utile pour les patients recevant ou envisageant un traitement d'essai aux opioïdes. Le médecin pourra répéter ce test chaque année ou plus fréquemment si le patient présente un risque élevé ou un comportement déviant lié à la drogue. Environ 30 % des tests de dépistage de drogues dans l'urine donneront des résultats anormaux, principalement en raison de la non-détection des opioïdes prescrits et du tétrahydrocannabinol. Or, l'étude formelle du dépistage de drogues dans l'urine comme stratégie d'atténuation des risques s'est limitée à un seul résumé de rapport d'une vaste étude de cohorte rétrospective qui n'a trouvé aucune différence dans les taux de surdose d'opioïdes.

Lorsqu'il demande un test de dépistage de drogues dans l'urine, le médecin doit demander au patient de dresser la liste des médicaments et drogues qu'il a pris récemment et connaître les ressources locales pour l'aider à évaluer les résultats potentiellement faux (positifs ou négatifs). Les divers nécessaires d'immunoessai produisent différentes caractéristiques de réponse et peuvent nécessiter une confirmation à l'aide d'autres tests (chromatographie gazeuse ou spectrométrie de masse, par exemple). Bien que moins précis que les tests en laboratoire, les tests sur place pourraient être préférables puisqu'ils permettent de discuter des résultats avec le patient et de décider sur-le-champ s'il est indiqué de prescrire des opioïdes.

Septième énoncé d'orientation : Ententes de traitement

Note D'information

Les avantages des ententes de traitement sont limités par un niveau de certitude bas et les effets équivoques sur l'abus d'opioïdes. Une telle entente écrite pourrait toutefois être utile pour structurer un processus de consentement éclairé concernant la prise d'opioïdes, clarifier les attentes du patient et de son médecin et préciser la nature de l'essai d'opioïdes, notamment les indicateurs de résultats, les objectifs et les stratégies en cas d'échec.

Huitième énoncé d'orientation : Préparations à manipulation contrôlée

Note D'information

Lorsqu'elles sont disponibles et abordables, les préparations à manipulation contrôlée peuvent être utilisées pour réduire les risques de modification du mode d'administration (d'oral à nasal ou à l'injection intraveineuse). Elles ne réduisent pas le mésusage le plus courant (par ingestion orale), mais sont beaucoup moins favorisées par les patients qui abusent des opioïdes, quel qu'en soit le mode d'administration.

Les payeurs de services de santé ne remboursent pas tous les préparations à manipulation contrôlée. Dans certains cas, l'abus de ces préparations peut causer des risques particuliers (p. ex. lésion à une valvule cardiaque induite par des particules après injection). Ces préparations coûtent souvent plus cher et les données scientifiques relatives à leur effet sur l'abus général d'opioïdes, par rapport aux préparations à manipulation non contrôlée, sont incertaines.

Neuvième énoncé d'orientation : Échange de timbres transdermiques de fentanyl

Note D'information

Quand on prescrit du fentanyl ou un autre médicament sous forme de timbre transdermique, il peut être conseillé de demander au patient de retourner les timbres utilisés à la pharmacie lorsqu'il s'y présente pour obtenir sa prochaine dose.

La loi ontarienne l'y oblige d'ailleurs. Cette stratégie minimalement perturbatrice peut aider à réduire le détournement potentiel en retirant les timbres usagés de la circulation et à détecter les problèmes d'abus de médicaments. En demandant au patient de retourner les timbres usagés et en lui expliquant pourquoi, on lui fait comprendre les risques des timbres usagés qui pourraient se retrouver dans les mains de jeunes enfants. C'est également l'occasion d'entamer une discussion sur l'entreposage sécuritaire des médicaments en général.

Dixième énoncé d'orientation : Naloxone

Note D'information

Le médecin peut prescrire de la naloxone à son patient qui prend des opioïdes contre la douleur chronique et est considéré à risque en raison de la forte dose, de ses antécédents médicaux ou des comorbidités. Or, les données scientifiques (très bas niveau de certitude) ne confirment pas l'hypothèse que la coprescription de naloxone et d'opioïdes au patient souffrant de douleur chronique non cancéreuse réduit le risque de surdose mortelle, de mortalité (toutes causes) ni d'hospitalisation liée aux opioïdes. On peut envisager la prescription de naloxone pendant une rotation d'opioïdes, puisque le patient peut avoir de la difficulté à comprendre la différence de puissance du médicament et dépasser la dose prescrite.

Des données scientifiques confirment l'utilité de prescrire aux patients ayant une dépendance aux opioïdes ou qui consomment de la drogue, surtout par intraveineuse, de la naloxone à administrer par un proche en cas de surdose en attendant l'arrivée des services d'urgence. Bon nombre de patients à risque de surdose opioïde souhaitent suivre une formation sur l'utilisation de la naloxone en cas d'urgence. Ces programmes sont également bien reçus par le personnel, les clients et les organismes locaux.

Il est possible que la prescription de naloxone fasse comprendre aux patients et à leur famille les risques d'événements indésirables comme la surdose mortelle et ainsi, augmente leur vigilance et leur évaluation critique des bénéfices du traitement.

1 - Champ d'application et utilise

Champ d'application

Objet du guide

L'objectif de ce guide de pratiques cliniques est d'encadrer l'usage des opioïdes dans la prise en charge de la douleur chronique non cancéreuse chez l'adulte (18 ans et plus). La douleur chronique non cancéreuse, dans le cadre du présent guide, est un état douloureux qui persiste pendant au moins 3 mois et qui n'est pas associé à un diagnostic de cancer.

Ce guide s'adresse aux personnes qui prescrivent des opioïdes dans la prise en charge de la douleur chronique non cancéreuse ou qui mettent en place les règlements relatifs à cette problématique, y compris sans s'y limiter :

les médecins des unités de soins primaires;
les spécialistes qui prennent en charge des patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse;
les infirmiers praticiens;
les organismes de réglementation et autres décideurs.

Les destinataires secondaires de ce guide sont :

les patients qui vivent avec des douleurs chroniques non cancéreuses;
les pharmaciens;
les autres professionnels de la santé qui prennent en charge des patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse.

Points exclus du champ d'application

Ce guide ne couvre pas l'usage des opioïdes dans la prise en charge des affections suivantes :

douleurs liées au cancer;
dépendance aux opioïdes ou troubles de la consommation des opioïdes;
douleur aiguë ou subaiguë (douleur qui dure moins de 3 mois);
douleur ou souffrance associée aux soins palliatifs.

Financement

Les fonds nécessaires à ce guide de recommandations sont fournis par Santé Canada en initiative de soutien à l'amélioration des pratiques de prescription des médicaments sur ordonnance fréquemment consommés en excès. Notre revue systématique de l'utilisation d'opioïdes contre la douleur chronique non cancéreuse est soutenue par une subvention des Instituts de recherche en santé du Canada. La mise à jour 2010 des Lignes directrices canadiennes sur l'utilisation sécuritaire et efficace des opioïdes pour la douleur chronique non cancéreuse a reçu un financement dans le cadre du programme des Initiatives de la Stratégie antidrogue sur l'abus de médicaments d'ordonnance, qui soutient le développement de nouveaux guides basés sur les éléments probants, de formations et d'outils à l'intention des médecins et autres professionnels des soins de santé, y compris les infirmiers praticiens et les pharmaciens, qui ont le pouvoir de prescrire ou d'administrer des médicaments. L'objectif de cette initiative est de promouvoir une prescription sûre et efficace des opioïdes chez les patients souffrant de douleurs chroniques non cancéreuses et d'améliorer la formation des professionnels de soins de santé pour les aider à prévenir l'abus de médicaments d'ordonnance.

Utilisation du guide

Ce guide pratique offre aux prescripteurs et aux patients une base décisionnelle pour l'utilisation d'opioïdes contre la douleur chronique non cancéreuse. Les prescripteurs, les patients et les autres intervenants, notamment les organismes de réglementation et les tribunaux, ne doivent pas considérer ce guide comme une règle absolue. Aucune recommandation ne peut tenir compte des caractéristiques propres au patient ni de ses antécédents cliniques, et ce guide n'est pas destiné à remplacer un avis médical.

Les énoncés concernant les commentaires et les valeurs et préférences font partie intégrante des recommandations, afin de faciliter une interprétation juste du guide. Il convient de ne jamais les omettre dans toute citation ou traduction des recommandations de ce guide.

Force des recommandations

Selon les critères des recommandations fiables et le système GRADE, les recommandations du présent guide sont classées en tant que **recommandations fortes ou faibles** [84][127]

Les recommandations fortes indiquent que tous ou presque tous les patients bien informés choisiraient la marche à suivre recommandée et indiquent aux cliniciens que la recommandation est appropriée pour tous ou presque tous les individus. Les recommandations fortes sont susceptibles de représenter des critères de soins ou des indicateurs de rendement de qualité.

Les recommandations faibles indiquent que la majorité des patients informés choisiraient la solution suggérée, mais une minorité appréciable ne le ferait pas. Dans le cadre des recommandations faibles, les cliniciens doivent reconnaître que différents choix seront possibles pour certains patients et doivent assister le patient pour parvenir à une décision conforme à ses valeurs et à ses préférences. Les recommandations

faibles ne doivent pas servir de base aux normes de pratique (autrement que pour la prise de décision concertée).

Le guide énonce également les meilleures pratiques et fournit une expertise clinique qui se différencie des recommandations GRADE officielles. Les énoncés de bonnes pratiques, qui représentent le bon sens pratique, sont appuyés par un élément probant indirect et associés à un avantage net et considérable. L'expertise clinique fournit des directives dans les domaines pour lesquels il manque d'éléments probants publiés ou de preuves suffisantes pour justifier une recommandation officielle; en outre, elle n'a pas la force des recommandations GRADE ni des énoncés de bonne pratique.

2 - Contexte et Méthodologie

Contexte

La douleur chronique non cancéreuse englobe tout état douloureux qui persiste pendant trois mois ou plus et n'est pas associé à une pathologie maligne. Selon sept études nationales réalisées entre 1994 et 2008, de 15 à 19 % des adultes canadiens souffrent de douleurs chroniques non cancéreuses[178]. La prévalence de la douleur chronique non cancéreuse augmente avec l'âge et est considérablement plus élevée chez les femmes et les personnes peu instruites[178][170]. Bien qu'on définisse la douleur chronique non cancéreuse comme persistant plus de trois mois, dans la plupart des cas, elle dure bien plus longtemps. Par exemple, une étude a découvert que pas moins de 54 % des Canadiens atteints de douleur chronique non cancéreuse en souffrent depuis plus de 10 ans, et que plus de 25 % d'entre eux en souffrent depuis plus de 20 ans[188].

La douleur chronique non cancéreuse perturbe les activités de la vie quotidienne et nuit grandement à la qualité de vie et à l'activité physique[103]. [145] [218][48] [196]. L'invalidité qui en résulte mine considérablement la capacité de travail et l'efficacité [25] [209] [189][175]. La douleur chronique non cancéreuse est associée à d'énormes coûts, notamment en raison de la diminution de la productivité et de la hausse des dépenses de santé[105]. En Ontario, le coût marginal annuel de sa prise en charge s'élève à 1 742 \$ par personne[98]. Au Canada, l'estimation globale des coûts, y compris les dépenses directes et indirectes, totalise 43 milliards de dollars par an [138] [9]. La douleur chronique non cancéreuse est la principale cause d'utilisation des ressources de santé et d'invalidité chez les adultes en âge de travailler[137]. La prescription d'opioïdes pour la douleur chronique non cancéreuse est en hausse chez les cliniciens, en particulier en Amérique du Nord. Le nombre d'ordonnances au Canada a fortement augmenté depuis 2000, passant de 10 209 doses quotidiennes par million de personnes par jour de 2001 à 2003 à 30 540 de 2012 à 2014[106] [107]. L'administration d'opioïdes à forte dose (qu'on définit comme une dose quotidienne supérieure à 200 mg d'équivalents de morphine) a également augmenté, de 781 unités par 1 000 personnes en 2006 à 961 par 1 000 personnes en 2011[76]. Le Canada se classe au deuxième rang mondial au chapitre de la prescription d'opioïdes lorsqu'on tient compte de la mesure définie en doses quotidiennes et au premier rang lorsqu'on tient compte des équivalents de morphine administrés[106] [108]. Des chercheurs ont conclu que ces tendances surviennent sans réel changement de prévalence sous-jacente de la douleur chronique non cancéreuse parmi la population et sans nouvelle preuve de l'efficacité du traitement aux opioïdes à long terme[198]. Ces hausses peuvent s'expliquer en partie par un marketing musclé des opioïdes et les efforts pour encourager les cliniciens à diagnostiquer et à traiter la douleur chronique[155] [38][112][211].

La prescription d'opioïdes contre la douleur chronique non cancéreuse varie largement parmi les médecins canadiens. Une étude ayant examiné les comportements relativement à la prescription de médicaments en Ontario en 2006 a révélé que les médecins de famille dans le quintile supérieur (n = 1 978) présentaient un taux de prescription d'opioïdes de 931,5 pour 1 000 patients admissibles au cours de l'année d'étude, un taux 55 fois plus élevé que les médecins du quintile inférieur (n = 1 977), qui présentaient un taux de prescription d'opioïdes moyen de 16,7 par 1 000 patients admissibles[51].

L'utilisation d'opioïdes contre la douleur chronique non cancéreuse s'accompagne de risques considérables. En Ontario, les admissions annuelles aux programmes de traitement publics contre les problèmes liés aux opioïdes ont plus que doublé entre 2004 et 2013, passant de 8 799 à 18 232 [148] [61]. Le nombre de décès annuels liés aux opioïdes en Ontario (à l'exception des décès dus à l'héroïne) est passé de 127 en 1991 à 540 en 2010 et continue à augmenter[52] [76] [223]. Dans l'ensemble, 1 patient sur 550 qui a commencé un traitement aux opioïdes en Ontario est décédé de causes liées aux opioïdes en moyenne 2,6 années après sa première prescription d'opioïdes; la proportion s'élevait à pas moins de 1 sur 32 chez les patients recevant 200 mg en dose équivalente de morphine (MED) ou plus par jour[113].

Les médecins canadiens et les organismes de réglementation médicale reconnaissent la nécessité croissante de fournir une assistance en matière de prescription d'opioïdes contre la douleur chronique non cancéreuse. Fin 2007, sous l'égide de la Fédération des ordres des médecins du Canada (FOMC), les autorités réglementaires médicales provinciales et territoriales ont formé le National Opioid Use Guideline Group (NOUGG, Groupe national sur les directives quant à l'utilisation des opioïdes) pour superviser l'élaboration d'un guide de pratiques cliniques : les Lignes directrices canadiennes sur l'utilisation sécuritaire et efficace des opioïdes pour la douleur chronique non cancéreuse. En 2010, le groupe NOUGG a fourni des recommandations pour une utilisation sécuritaire et efficace des opioïdes[150]. Les critiques ont toutefois souligné que bon nombre de recommandations manquent de précision. En outre, presque toutes les recommandations encouragent la prescription d'opioïdes, mais fournissent peu d'indications sur les cas où il convient de ne pas en prescrire[62]. Une analyse interventionnelle en séries chronologiques de 2003 à 2014, en Ontario, a constaté de légères diminutions de la prescription d'opioïdes chez les bénéficiaires du programme public de médicaments de l'Ontario, bien que le taux de surdose d'opioïdes soit resté stable et que les taux de prescription d'opioïdes à forte dose et d'hospitalisations liées aux opioïdes aient continué d'augmenter[57].

En 2014, le gouvernement fédéral canadien a élargi la portée de la stratégie nationale de lutte contre les drogues illicites afin d'y inclure des mesures contre la mauvaise utilisation des médicaments d'ordonnance. Santé Canada a ensuite subventionné les chercheurs du Centre national de recherche sur la douleur Michael G. DeGroote de l'Université McMaster afin de mettre à jour et de réviser les lignes directrices canadiennes de 2010 pour la prescription d'opioïdes chez les patients atteints de douleur chronique non cancéreuse. L'équipe du projet du guide 2017 se compose de chercheurs ayant une expertise dans la douleur chronique non cancéreuse, les opioïdes, les revues systématiques et l'élaboration de guides pratiques, engagés dans une collaboration constructive avec les patients, les spécialistes de la douleur et les autorités réglementaires pour créer un guide pratique de recommandations fondées sur les éléments probants afin d'étayer le processus décisionnel sur tout le territoire canadien. Ce guide mis à jour intègre tous les nouveaux éléments probants publiés à la suite d'une recherche dans la littérature utilisée pour documenter les lignes directrices 2010 et adhère aux normes des recommandations fiables[127] et, s'il est suivi, favorisera la prescription fondée sur des données probantes d'opioïdes contre la douleur chronique non cancéreuse.

Méthodologie

Dans l'élaboration de ce guide, nous avons suivi les normes de recommandations fiables[127]. En outre, nous avons inclus des approches novatrices pour les normes essentielles telles que la participation des patients, la composition du panel et la gestion des conflits d'intérêts.

Nous avons effectué des revues systématiques et appliqué le système GRADE pour répondre aux normes en matière d'évaluation des éléments probants et d'élaboration de la recommandation[84][90].

Composition de l'équipe et gestion des conflits d'intérêts

Les groupes suivants interviennent dans le processus d'élaboration du guide :

Un comité directeur composé de quatre membres et chargé de la planification, de la supervision et des décisions liées à la politique.

Une équipe de recommandations composée de 15 membres, dont 13 cliniciens, la plupart possédant une formation méthodologique approfondie, l'un d'entre eux étant membre des autorités réglementaires et deux d'entre eux représentant les patients. Tous les membres ont participé activement à l'élaboration et à la présentation des recommandations. Ils ont voté sur chacune des recommandations et en sont collectivement responsables.

Un comité consultatif d'experts cliniques multidisciplinaires de 13 membres possédant une expertise dans la gestion de la douleur chronique et la prescription d'opioïdes.

Un comité consultatif de patients composé de 16 membres.

Gestion des conflits d'intérêts

Notre équipe de recommandations a mis l'accent sur la gestion des conflits d'intérêts intellectuels et financiers pour l'élaboration de nos recommandations de pratique clinique. Notre objectif était de faire en sorte que les recommandations soient soumises à une influence minimale quant aux intérêts financiers ou intellectuels. Pour cette raison, nous avons choisi de créer une équipe de personnes exemptes de conflits d'intérêts financiers ou intellectuels manifestes.

Pour nous assurer que l'expertise nécessaire à la gestion de la douleur chronique et à l'utilisation des opioïdes soit intégrée à l'élaboration de nos recommandations, nous avons fait appel à 13 cliniciens pour composer un comité d'experts cliniciens. Ces personnes ne sont pas des membres votants et n'étaient pas présentes lorsqu'on a élaboré les recommandations. Ce comité était composé d'experts possédant une expérience variée sur le rôle des opioïdes dans le traitement de la douleur chronique, dont plusieurs considèrent que les opioïdes jouent un rôle important et d'autres considèrent la pratique avec un scepticisme extrême.

Tous les membres du comité d'experts cliniciens et de l'équipe des recommandations ont rempli le formulaire relatif à la déclaration d'intérêt au début du processus d'élaboration du guide. Le comité directeur a examiné ces formulaires. On a demandé aux membres votants de remplir le formulaire une seconde fois en janvier 2017, immédiatement avant de rédiger l'avant-projet des recommandations (ces formulaires sont disponibles sur le site du Centre national de recherche sur la douleur : <http://nationalpaincentre.mcmaster.ca/>).

Participation des patients

Afin d'optimiser la participation des patients à l'élaboration du guide, outre les deux représentants de patients dans notre équipe de recommandations, nous avons créé un comité consultatif de patients composé de 16 patients atteints de douleur chronique.

Nous avons recruté les patients identifiés par nos experts cliniciens et auprès des centres spécialisés dans la douleur chronique sur tout le territoire canadien, en faisant connaître ce groupe consultatif à leurs membres. Nous avons sélectionné des patients de différentes régions du pays et consulté bon nombre d'avis concernant l'usage d'opioïdes dans la prise en charge de la douleur chronique. Étant donné que certains éléments du guide portent sur la décision d'entreprendre ou non un traitement aux opioïdes, l'utilisation passée ou actuelle d'opioïdes dans le traitement de la douleur chronique n'était pas un critère pour faire partie du comité consultatif des patients, même si 15 des 16 membres avaient consommé ou utilisaient des opioïdes. Nous avons également intégré un membre qui a vécu une dépendance aux opioïdes et un autre dont un membre de la famille a été victime d'une surdose fatale d'opioïdes prescrits pour nous assurer que ces points de vue soient représentés.

Le comité consultatif de patients a fourni ses commentaires sur nos questions de recherche et nos résultats et a documenté l'élaboration de l'énoncé de nos valeurs et préférences par le biais de discussions téléphoniques et par courriel.

Sélection et hiérarchisation des questions et des résultats

Questions de recherche

Nous avons examiné les Lignes directrices canadiennes pour une utilisation sécuritaire et efficace des opioïdes pour la douleur chronique non cancéreuse de 2010, ainsi que d'autres guides relatifs à l'utilisation des opioïdes contre la douleur chronique non cancéreuse[150][97][141][219][151][180][208] et nous avons résumé toutes les recommandations antérieures. Nous avons organisé une réunion nationale des intervenants en juillet 2015 afin de discuter des recommandations antérieures et d'autres sujets pour lesquels les cliniciens trouveraient les recommandations utiles dans les lignes directrices canadiennes 2017 sur l'utilisation des opioïdes. En décembre 2015, nous avons organisé une deuxième réunion à laquelle a assisté notre comité d'experts cliniciens, l'équipe des recommandations et l'équipe de recherche pour finaliser les questions et discuter des défis méthodologiques qui y sont associés.

Chaque sujet de recommandation approuvé par le groupe a ensuite servi à créer une question de recherche sur la base de revues systématiques des éléments probants publiés. Le format de questions reprenait la structure PICO (population, intervention, comparateur et résultat).[230]

Résultats

Nous avons demandé à nos intervenants de fournir des listes de résultats d'intérêt pour chaque question de recherche. Le comité directeur a sélectionné un maximum de sept résultats par question[88], représentant les avantages et les inconvénients qu'on pourrait observer lors d'un traitement aux opioïdes. Pour les questions de recherche axées sur les avantages et les inconvénients liés à l'utilisation d'opioïdes pour le patient, la sélection des résultats s'est inspirée des recommandations formulées par l'initiative sur les méthodes, la mesure et l'évaluation de la douleur dans les essais cliniques[205] [206]. L'équipe de recommandations et le comité consultatif de patients ont examiné et approuvé la sélection des principaux résultats pour la plupart des questions : douleur, capacité physique fonctionnelle, effets indésirables gastro-intestinaux, dépendance aux opioïdes d'ordonnance, détournement d'opioïdes d'ordonnance et surdose fatale ou non d'opioïdes.

Revue systématique

Nous avons mené des revues systématiques pour documenter nos recommandations. L'équipe des recommandations et l'équipe de synthèse des éléments probants ont coopéré pour garantir l'harmonisation du champ d'application, de l'approche et de l'issue des processus. Nous avons résumé les éléments probants à l'aide du système GRADE, détaillé ci-dessous, afin d'offrir une description claire des avantages et des inconvénients et une estimation de la certitude de l'élément probant sur la base du « résultat par résultat ». Nous avons également examiné les éléments probants relatifs au rapport coût/efficacité des opioïdes par rapport aux autres traitements contre la douleur chronique, ainsi que l'impact économique des effets indésirables liés aux opioïdes.

Identification des données probantes

Chaque question PICO a été documentée par une ou plusieurs revues systématiques de la littérature publiée. Sous la direction d'un bibliothécaire de recherche expérimenté, nous avons développé des stratégies de recherche exhaustive dans les outils CINAHL, EMBASE, MEDLINE, AMED, HealthSTAR, PsychINFO et Cochrane Central Registry of Controlled Trials (ces stratégies sont décrites nationalpaincentre.mcmaster.ca/guidelines). Nous avons également numérisé la bibliographie des articles récupérés dans le cadre d'études complémentaires pertinentes.

À l'aide de formulaires normalisés, les examinateurs ont vérifié, de façon indépendante et en double, les titres et les résumés des études identifiées, puis obtenu le texte intégral de tous les rapports jugés potentiellement admissibles. Les équipes de réviseurs y ont ensuite appliqué de manière indépendante les critères d'admissibilité. On a résolu les différends par la discussion ou par l'intermédiaire d'un médiateur.

Extraction des données

Les équipes d'examineurs ont extrait les données, de façon indépendante et en double, à partir de chaque étude admissible, à l'aide de formulaires normalisés dans un programme d'extraction de données en ligne (DistillerSR, Evidence Partners, Ottawa, Canada; <http://systematic-review.net/>) et d'un manuel d'instruction détaillé. Les données extraites comprenaient des informations démographiques, une méthodologie, des détails d'intervention et des données de résultats. Lorsqu'un essai proposait plus d'un instrument pour mesurer la même catégorie de résultats (par exemple la douleur), nous n'avons choisi qu'une évaluation en nous basant sur les priorités suivantes, par ordre décroissant d'importance : 1) instrument le plus couramment utilisé dans les essais, 2) instrument validé et 3) instrument dont l'estimation de l'effet est la plus précise.

Évaluation du risque de biais dans les études

Les examinateurs ont évalué le risque de biais à partir d'essais aléatoires admissibles en utilisant une variante de l'outil Cochrane d'évaluation du risque de biais qui comprend des options de réponse « tout à fait ou probablement » (considéré comme un faible risque de biais) ou « probablement pas ou pas du tout » (considéré comme un risque élevé de biais), qui constitue une approche que nous avons précédemment démontrée comme valable[5]. Nous avons évalué le risque de biais dans les études d'observation en utilisant les critères des Users' Guides to the Medical Literature[169], y compris le caractère représentatif de la population étudiée, la validité de l'exposition et de l'évaluation des résultats, la perte de suivi et l'ajustement optimal ou non des modèles prédictifs.

Analyses statistiques

Nous avons effectué toutes les méta-analyses à l'aide de modèles à effets aléatoires. Pour les résultats dichotomiques, par exemple les effets indésirables gastro-intestinaux, nous avons calculé le risque relatif (RR) et l'intervalle de confiance (IC) à 95 % qui y est associé. Nous avons également mentionné les estimations de réduction du risque absolu à partir du risque de référence issu des études observationnelles ou, s'il n'était pas disponible, à partir de la moyenne des groupes de contrôle des essais aléatoires admissibles. Pour les résultats continus, par exemple la douleur ou la capacité physique fonctionnelle, nous avons regroupé les estimations de l'effet de tous les essais et calculé la différence moyenne pondérée (DMP) en convertissant les différents instruments à l'échelle la plus courante, c.-à-d. l'échelle visuelle analogue (EVA) de la douleur sur 10 cm et le questionnaire SF-36, Sommaire de la composante physique (SCP)[201]. Nous avons utilisé des échelles de variation pour regrouper les estimations de l'effet pour tenir compte de la variabilité intrinsèque à la personne, plutôt que les scores de fin d'étude. Lorsque les échelles de variation n'étaient pas signalées, nous les avons calculées à l'aide du score de base et du score de fin d'étude en y appliquant un coefficient de corrélation.

Pour optimiser l'interprétation de la DMP, nous avons calculé la proportion de patients dans les groupes d'intervention et de contrôle qui ont mentionné une réduction de la douleur ou une amélioration de leur capacité physique fonctionnelle plus importante que la différence minimale cliniquement importante (DMCI), en supposant une distribution normale du score de douleur ou de capacité physique fonctionnelle dans les deux groupes. Nous avons ensuite calculé la réduction du risque relatif et du risque absolu d'atteindre la DMCI[28].

Pour les études d'observation, nous avons regroupé et adapté les rapports de probabilité à l'aide de modèles à effets aléatoires. Pour les études d'observation comportant un seul groupe de patients, nous avons regroupé les estimations d'incidence ou de prévalence des avantages et des inconvénients à l'aide de modèles à effets aléatoires.

Évaluation des analyses d'hétérogénéité et de sous-groupe

Pour les estimations regroupées de l'effet à partir des essais aléatoires, nous avons examiné l'hétérogénéité à l'aide d'un test χ^2 et de la statistique I². Dans le cadre du regroupement des mesures d'association à partir d'études d'observation, nous avons évalué l'hétérogénéité grâce à l'examen visuel des graphiques en forêt, car les tests statistiques d'hétérogénéité peuvent induire en erreur lorsque la taille des échantillons est grande et que les IC sont par conséquent faibles[182].

Nous avons testé les hypothèses a priori suivantes par sous-groupe pour expliquer la variabilité parmi toutes les études : 1) catégorie de pathologie clinique; 2) personnes recevant des prestations d'invalidité ou ayant entamé des poursuites judiciaires à cet effet comparativement aux autres; 3) essais croisés comparés aux essais parallèles; 4) études à recrutement enrichi comparées à celles qui ne le sont pas; et 5) risque de biais (sur une base « élément par élément »). Les études à recrutement enrichi visent à identifier une population d'étude dans laquelle l'effet d'une intervention peut être plus aisément démontré avant l'échantillonnage aléatoire, en procédant à l'intervention ou au contrôle en vue d'exclure les patients qui affichent une forte réponse placebo, des effets indésirables intolérables ou une réponse faible aux opioïdes. Nous n'avons pas effectué les analyses de sous-groupe s'il n'existait qu'une seule étude pour un sous-groupe donné. Nous avons effectué des tests d'interaction pour établir si les sous-groupes différaient sensiblement l'un de l'autre et nous avons évalué la crédibilité des effets significatifs dans les sous-groupes ($p < 0,05$) à l'aide du critère suggéré par Sun et ses confrères[199]. En outre, nous avons réalisé des méta-régressions pour déterminer si la durée du suivi et la proportion de pertes de suivi étaient associées aux effets du traitement.

Qualité des éléments probants

Nous avons utilisé l'approche GRADE (<https://cebgrade.mcmaster.ca/aboutgrade.html>) pour déterminer la qualité des éléments probants sur une base de « résultat par résultat », en fonction du type d'étude (essais aléatoires ou études observationnelles) et en utilisant les domaines suivants : risque de biais, incohérence, résultat indirect, imprécision et risque de biais de publication[83][84][85][86][90][87][89]. Nous avons limité notre évaluation de biais de publication aux résultats de dix études ou plus. On a classé la qualité des éléments probants selon quatre niveaux : élevée, modérée, faible ou très faible[13].

Valeurs et préférences du patient

Pour étoffer les résultats de recherche et pour guider notre équipe dans l'élaboration des recommandations, nous avons rédigé un énoncé des valeurs et préférences étayé par une revue systématique de la littérature concernant les valeurs et préférences des patients à l'égard du traitement aux opioïdes et par des discussions avec notre comité consultatif de patients.

Revue systématique

Nous avons parcouru la littérature à la recherche d'études portant sur les préférences des patients adeptes d'autres approches pour la prise en charge de la douleur et d'études auprès de patients atteints de douleurs chroniques non cancéreuses et traité aux opioïdes évaluant leur appréciation des différents états de santé et leur expérience relativement au traitement. Cet examen a révélé que les patients accordaient une grande importance au soulagement de la douleur, mais aussi à l'atténuation des effets indésirables tels que les nausées, les vomissements, la constipation et les changements de personnalité. Nous n'avons trouvé aucune étude évaluant les valeurs et les préférences en matière de préjudices rares, mais graves tels que la toxicomanie, la surdose ou le détournement[80].

Comité consultatif de patients

Pour obtenir un point de vue direct sur les valeurs et préférences des patients, nous avons convié notre comité consultatif de patients à une série de discussions concernant l'utilisation des opioïdes et les compromis entre le soulagement de la douleur et les effets indésirables, y compris les plus rares, mais les plus graves.

Nous avons utilisé des informations provenant de ces deux sources pour créer notre énoncé de valeurs et de préférences, sur lequel s'appuient les recommandations de l'équipe.

Élaboration de recommandations

Nous avons appliqué le système GRADE pour passer des éléments probants aux recommandations[7][8][10][11].

Nous avons organisé une réunion de deux jours, en personne, en janvier 2017. Notre équipe des recommandations et les experts cliniciens ont

assisté à la première journée, avec les représentants de Santé Canada. L'objectif principal était de discuter des questions pour lesquelles il n'y avait pas, ou très peu, d'éléments probants de recherche pour formuler un avis consultatif d'experts cliniciens.

Les membres votants de l'équipe de recommandations, ainsi que deux représentants de Santé Canada, qui étaient présents en tant qu'observateurs avec la permission d'exprimer des commentaires, ont assisté à la deuxième journée. L'équipe a examiné les éléments probants pour chaque question de recherche. Les membres de l'équipe ont examiné les éléments probants pertinents pour chaque recommandation. Après chaque examen, tous les membres de l'équipe ont utilisé un logiciel de vote anonyme en ligne (ietd.epistemonikos.org) pour sélectionner leur recommandation selon l'approche GRADE : fortement favorable, faiblement favorable, faiblement défavorable ou fortement défavorable.

Pour chaque recommandation, l'équipe a examiné la certitude de l'élément probant et le rapport entre les avantages et les inconvénients, dans le cadre de notre énoncé de valeurs et de préférences. L'approbation des membres de l'équipe était requise à 80 % pour accepter une recommandation, faute de quoi nous poursuivions les discussions et repassions au vote. Dans tous les cas, nous avons pu parvenir à un consensus pour la recommandation finale. L'équipe et le comité d'experts ont formulé des commentaires après la rencontre, notamment des compléments d'analyses. Les modifications aux recommandations après la rencontre de l'équipe étaient principalement superficielles (formulation des recommandations ou des remarques associées; la modification la plus substantielle consistant à fusionner deux recommandations). Ces modifications ont été acceptées à l'unanimité par les membres de l'équipe.

Tout membre de l'équipe qui était en désaccord avec une recommandation était autorisé à enregistrer une déclaration dissidente lors de la rencontre en personne; cependant, personne ne l'a fait. Les nouveaux désaccords officiels ne pouvaient être enregistrés qu'après la réunion en personne auprès de l'équipe qui finalisait les recommandations lorsque de nouveaux éléments probants importants faisaient surface. Dans un cas, l'équipe a rappelé officiellement l'importance d'analyses supplémentaires après la rencontre (voir ci-dessous).

Soit nos revues systématiques identifiaient un élément probant suffisant pour justifier la rédaction d'une recommandation officielle de pratique clinique, soit elles identifiaient un manque d'éléments probants suffisants, auquel cas nous ne rédigeons pas de recommandation officielle, mais nous convoquons plutôt un sous-comité d'experts cliniciens pour obtenir leurs avis et conseils. Pour les revues systématiques qui ont identifié des éléments probants, nous avons créé un profil résumant les résultats.

L'équipe a également approuvé trois énoncés de bonnes pratiques, des avis concrets quant aux interventions s'appuyant sur des éléments probants indirects et convaincants d'avantages clairs et considérables[82]. Les commentaires des experts réglementaires médicaux ont guidé notre sélection des énoncés de bonnes pratiques.

En utilisant l'approche GRADE, les recommandations sont classées comme « fortes » ou « faibles »; on utilise les termes « recommander » pour les recommandations fortes et « suggérer » pour les recommandations faibles. Le tableau 1 présente l'interprétation suggérée des recommandations fortes et faibles par les patients, les cliniciens et les décideurs en matière de soins de santé.

Tableau 1 : Interprétation de l'approche GRADE des recommandations fortes et faibles

Incidences sur :

Recommandation forte

Recommandation faible

Les patients

Toutes ou presque toutes les personnes informées choisissent de suivre la recommandation, et seule une très faible proportion ne le fait pas. La majorité des personnes informées choisissent la solution suggérée, mais une minorité appréciable ne le fait pas.

Les cliniciens

Toutes ou presque toutes les personnes doivent recevoir l'intervention. Les aides à la décision officielles ne sont probablement pas nécessaires pour aider les patients à prendre des décisions compatibles avec leurs valeurs et leurs préférences.

Reconnaître que différents choix sont appropriés pour différents patients et que les cliniciens doivent encourager chaque patient à prendre une décision en accord avec ses valeurs et préférences. L'aide à la décision est parfois utile pour permettre aux patients de prendre des décisions conformes à leurs valeurs et leurs préférences.

Les décideurs

Il est possible d'adopter la recommandation dans la plupart des situations. Il serait possible d'envisager le respect de cette recommandation conformément au guide comme un critère de qualité ou un indicateur de rendement.

La prise de décision nécessitera un débat et la participation active des différents intervenants.

Élaboration des recommandations finales

Après la réunion, on a transmis les recommandations au comité d'experts cliniciens pour son examen et ses commentaires, étant entendu qu'aucune modification à l'orientation (pour ou contre) ou à la force (faible ou forte) ne serait possible, à moins qu'un nouvel élément probant ou une justification convaincante ne soient fournis à l'équipe.

Pour solliciter les commentaires des patients, des cliniciens et des autres intervenants, nous avons publié le projet de recommandations du guide sur le site Web du Centre national de recherche sur la douleur pendant un mois. Toutes les personnes qui ont formulé des observations devaient d'abord déclarer tout éventuel conflit d'intérêt financier, car les organismes bénéficiant de subventions de la part de fabricants d'opioïdes ont montré une plus forte opposition au guide qui recommande une réduction de la prescription d'opioïdes[135]. La période de soumission des commentaires s'est terminée le 28 février 2017. Le comité directeur a examiné et résumé les commentaires pour l'équipe de recommandations. Les commentaires ont été examinés avec soin lors de l'élaboration du guide final.

Sur la base des commentaires de l'équipe d'experts, des commentaires reçus sur le site Web, ainsi que de ses propres réflexions après la réunion, l'équipe a apporté de nombreux changements superficiels à la formulation et à la présentation du guide. Une question de fond importante a été soulevée au sujet de l'existence d'affections pour lesquelles on ne devrait jamais prescrire d'opioïdes. Pour approfondir cette question, nous avons cherché d'éventuelles pathologies cliniques modifiant les effets des opioïdes (hypothèses de sous-groupe) et effectué les analyses supplémentaires correspondantes. Ces analyses n'ont pas été en mesure de confirmer une modification des effets pour une pathologie clinique (c.-à-d. les effets sur la douleur et les fonctions sont similaires pour toutes les affections cliniques).

Révision externe

Nous avons transmis le guide à un comité d'évaluation externe pour déterminer son adéquation aux normes de l'Institute of Medicine pour l'élaboration de recommandations fiables de pratique clinique (<http://www.nationalacademies.org/hmd/Reports/2011/Clinical-Practice-Guidelines-We-Can-Trust.aspx>). Les lacunes ont été corrigées avant la finalisation du guide.

Format du guide

En 2015-2016, nous avons interviewé 12 médecins spécialisés dans la douleur en Ontario, dont certains ont déclaré ne pas utiliser les Lignes directrices canadiennes sur l'utilisation sécuritaire et efficace des opioïdes pour la douleur chronique non cancéreuse de 2010 dans leur cabinet, invoquant son format peu pratique et sa longueur excessive[37]. Pour en faciliter la lecture, le guide actuel a privilégié des phrases succinctes et claires. De plus, nous avons établi un partenariat avec l'association sans but lucratif Making GRADE Irresistible Choice (MAGIC) pour optimiser la diffusion du guide aux professionnels de la santé et à leurs patients. En plus de publier les recommandations dans le site Web du Centre national de recherche sur la douleur et des revues scientifiques, nous les offrons en format numérique multicouche compatible avec tous les appareils, accompagnées d'un riche ensemble de contenu connexe (www.magicapp.org)[124][212]. Une fois qu'ils ont trouvé les recommandations, les cliniciens peuvent sélectionner les onglets pour accéder à l'information connexe (figure 1). Les sections présentant sommairement les justifications, des informations pratiques et des tableaux d'éléments probants (sommaries des résultats GRADE, figure 2) sont particulièrement pertinentes pour les prescripteurs et leurs patients. Les résumés d'éléments probants offrent des informations sur les avantages et les inconvénients d'autres traitements, en chiffres absolus et avec la certitude des éléments probants mentionnés pour tous les résultats importants pour le patient. Il est possible de faciliter la prise de décision concertée en consultant les aides à la décision (figure 3)[4].

Mise à jour du guide

Le Centre national de recherche sur la douleur a pour but de fournir un examen continu de nouveaux éléments probants et de mettre à jour les recommandations, si nécessaire. Le guide est donc appelé à évoluer[4]. Grâce à un contenu numérique structuré et publié dans MAGICapp, la mise à jour dynamique est plus aisée d'un point de vue technique, mais nécessite cependant des ressources pour lesquelles le Centre national de recherche sur la douleur est à la recherche de fonds. Faute de tels fonds, nous prévoyons – au minimum – de mettre à jour ce guide dans les 5 ans suivant sa publication (estimation à 2022).

3 - Introduction des opioïdes et posologies pour les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse

Cette section concerne l'introduction d'un traitement par opioïdes, les circonstances la justifiant et les populations de patients éligibles. Elle fournit des recommandations pratiques sur la dose optimale pour les patients qui débutent un traitement par opioïdes.

Recommandation 1: Pour les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse, en traitement de première intention

Recommandation Forte

Nous recommandons d'optimiser le traitement pharmacologique non-opioïde ainsi que le traitement non pharmacologique, plutôt que de d'introduire un opioïde.

Conseils Pratiques

Le tableau 2 présente différents traitements disponibles pour gérer la douleur chronique non cancéreuse accompagnés du niveau de certitude pour chacun d'eux.

Tableau 2 : Thérapies non opioïdes contre la douleur chronique non cancéreuse

Affections	Niveau de certitude	Thérapies procurant un certain degré de soulagement démontré
Lombalgie chronique	Modéré à élevé	Les AINS, la duloxétine et les benzodiazépines sont plus efficaces qu'un placebo, un faux traitement, l'absence de traitement, les soins habituels et la liste d'attente.
Polyarthrite rhumatoïde, arthrose, fibromyalgie, lombalgie, claudication intermittente, dysménorrhée, cervicalgie mécanique, lésion de la moelle épinière, syndrome de post-poliomyélite et syndrome fémoropatellaire douloureux	Bas	L'activité physique a réduit l'intensité de la douleur et amélioré la capacité physique fonctionnelle, mais causé comme effet indésirable des courbatures.
Fibromyalgie	Modéré	L'activité physique régulière réduit probablement la douleur chez les patients souffrant de fibromyalgie.
Lombalgie chronique	Bas à modéré	Niveau de certitude faible à modéré pour une amélioration à court terme par : le taï-chi, la réduction du stress par la pleine conscience, l'exercice, la réhabilitation multidisciplinaire, la manipulation vertébrale, la massothérapie et l'acupuncture. Ces traitements étaient généralement plus efficaces sur la douleur que sur la capacité fonctionnelle.
Dorsalgie, arthrose du genou, cervicalgie, fibromyalgie, céphalées intenses ou migraines	Bas ou très bas	L'acupuncture, le yoga, la massothérapie, la manipulation vertébrale, la manipulation ostéopathique, le taï-chi et la relaxation peuvent aider certains patients à gérer leur douleur.

Information Clé

Bénéfices et risques

Importants bénéfices nets de l'option recommandée

Les opioïdes pourraient offrir un soulagement semblable à celui des AINS, des antidépresseurs tricycliques ou du nabilone (un cannabinoïde synthétique) (niveau de certitude bas). L'utilisation d'opioïdes contre la douleur chronique non cancéreuse pourrait améliorer la capacité physique fonctionnelle autant que les AINS, les anticonvulsivants, les antidépresseurs tricycliques ou le nabilone. Les opioïdes présentent un taux d'événements indésirables gastro-intestinaux supérieur à celui des AINS (niveau de certitude élevé) et potentiellement supérieur à celui des anticonvulsivants et des antidépresseurs tricycliques (niveau de certitude bas). Les opioïdes sont associés à un risque de 5,5 % de dépendance et, à très faibles doses (<20 mg d'équivalent morphine par jour), à un risque de 0,2 % de surdose non mortelle et à un risque de 0,1 % de surdose mortelle, le risque de surdose augmentant à des doses plus fortes. En 2013, 4,9 % des Américains ont admis consommer des opioïdes d'ordonnance à des fins non médicales. Les données des enquêtes démographiques laissent croire que la proportion est semblable chez les adultes canadiens.

Trois études ont révélé des liens étroits entre la dose d'opioïdes et le risque de surdose non mortelle et mortelle. Aucune n'était toutefois admissible aux fins de notre étude. Nos critères d'admissibilité stipulaient que des opioïdes devaient être prescrits à tous les patients au début de l'étude et qu'au moins 85 % des patients devaient être traités pour la douleur chronique non cancéreuse. Or, plus de la moitié des patients dans l'analyse des risques selon la dose d'opioïdes publiée par Dunn et coll. ne prenaient pas d'opioïdes. Les cohortes étudiées par Bohnert et coll. (2011) et Zedler et coll. (2014) comprenaient moins de 85 % de patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse.

Qualité de l'évidence

Basse

Les niveaux de certitude variaient de bas à modéré pour les éléments liés à la douleur, à la capacité physique fonctionnelle et aux effets indésirables gastro-intestinaux pour les opioïdes par rapport aux AINS, aux anticonvulsivants et aux antidépresseurs, variaient de bas à modéré. Les intervalles de confiance étaient larges, allant d'une amélioration importante à aucun effet clinique significatif. Les études sur les opioïdes présentaient un risque élevé de biais par rapport à celles sur les antidépresseurs (perte de suivi supérieure à 25 %) et à celles sur les anticonvulsivants (absence de dissimulation de la répartition et d'essai à l'insu).

La mort, la surdose non mortelle, la dépendance et le détournement associés à la prise d'opioïdes surviennent seulement chez les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse à qui on prescrit des opioïdes. Nous estimons donc que le taux d'événements indésirables chez les patients qui ne prennent pas d'opioïdes est nul. Par conséquent, à partir d'études comportant un seul groupe de patients prenant des opioïdes, nous pouvons déduire que le taux d'événements représente la différence entre le taux d'événements chez les patients prenant des opioïdes par rapport à ceux qui n'en prennent pas.

Valeurs et préférences

Importante variabilité attendue, ou incertaine

Les patients accordent une grande importance au soulagement de la douleur, mais aussi à la prévention des événements indésirables que sont les nausées, vomissements et constipations graves. Ces événements indésirables pourraient même peser plus dans la balance qu'un soulagement modeste de la douleur.

La société dans son ensemble valorise beaucoup la prévention d'effets indésirables rares, mais graves comme la dépendance, la surdose et la mort, comme le reflètent les décisions prises en ce qui a trait à d'autres médicaments ayant ce type d'effets et les réactions publiques et politiques au détournement, à la dépendance et à la mort associés à la prise d'opioïdes.

Accordant peu d'importance à la prévention des effets indésirables graves, mais rares comme la dépendance, la surdose ou la mort, les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse sont souvent prêts à courir ce risque pour un soulagement léger, mais important de leur douleur. Or, quand ils sont aux prises avec un tel effet indésirable, leurs valeurs tendent à se rapprocher de celles de la société.

Ressources

Problème important ou potentiel mais non examinée

Efficacité des opioïdes par rapport aux traitements non opioïdes

Les traitements à base d'AINS ont des coûts moyens inférieurs et une efficacité supérieure à ceux des opioïdes. Selon la courbe d'acceptabilité du rapport coût-efficacité, la probabilité que les AINS soient efficaces semblait supérieure à celle des opioïdes pour tous les montants seuils relativement à la disposition à payer. Les schémas posologiques à base de naproxen pourraient particulièrement être plus efficaces que les opioïdes et les AINS, comme l'ibuprofène et le célécoxib. La carbamazépine pourrait être plus efficace que les opioïdes (tramadol) tout comme un autre anticonvulsivant (gabapentine), et l'antidépresseur amitriptyline pourrait avoir des coûts moyens inférieurs et une efficacité supérieure à ceux du tramadol.

Incidence économique de l'abus d'opioïdes

Les coûts médicaux de l'abus d'opioïdes sont considérables, en partie à cause des comorbidités qui y sont associées. Quand ces coûts sont assumés par les régimes d'assurance, cela alourdit le fardeau sur la société, dont les estimations varient de 900 à 2 551 € par patient par année en Europe jusqu'à un surcoût annuel moyen de 15 183 \$ US par bénéficiaire du programme Medicaid aux États-Unis. Par ailleurs, les risques ne se limitent pas qu'aux patients, comme l'illustrent l'exposition accidentelle d'enfants aux opioïdes d'ordonnance et les comportements criminels liés aux drogues. Les coûts indirects comprennent le fardeau économique de la physico-dépendance non traitée aux opioïdes, les actes criminels et la perte de productivité.

Raison

Lorsqu'ils sont combinés à des non-opioïdes, les opioïdes procurent, en moyenne, une diminution modeste de la douleur et une amélioration modeste des fonctions par rapport à d'autres traitements, et ce, très fréquemment au prix d'une physico-dépendance, fréquemment d'une dépendance et, plus rarement, d'une surdose accidentelle mortelle ou non. Divers traitements non opioïdes utilisés comme traitement de première intention pour les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse procurent une diminution de la douleur et une amélioration des fonctions dans une même mesure (anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS], programme d'exercice progressif, thérapie cognitive-comportementale), mais sans les effets indésirables que sont la physico-dépendance, la dépendance et la surdose non mortelle.

En général, GRADE déconseille les recommandations fortes quand le niveau de certitude est bas ou très bas pour des critères de jugement (outcomes) pertinents. Il existe toutefois cinq situations pour lesquelles une recommandation forte est envisageable malgré un niveau de certitude bas ou très bas. Cette situation est envisageable, par exemple, quand un niveau de certitude bas indique une efficacité équivalente des traitements, alors qu'un niveau de certitude élevé indique un risque plus important pour l'un des traitements. Concernant notre première recommandation, un niveau de certitude bas (d'origine principalement indirecte), indique une efficacité équivalente pour les opioïdes et des autres traitements antalgiques, pharmacologiques ou non. Un niveau de certitude élevé met cependant en évidence un risque plus élevé avec les 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 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
		Optimization of therapy with NSAIDs.	Trial of 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. (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.
		Difference: 56 plus de pour 1000 (CI 95% 20 plus de - 116 plus de)			

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. (Essais cliniques randomisés) Suivi 1-6 months	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	Opioid therapy may result in little or no difference in pain compared to NSAIDs.
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. (Essais cliniques randomisés) Suivi 4-16 weeks	Difference: MD 1.5 moins de (CI 95% 3.08 moins de - 0.08 plus de)	Modérée Due to serious imprecision	Opioid therapy likely results in little or no difference in physical function compared to NSAIDs.
Addiction FU not reported	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.	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	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	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	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	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.	Opioid therapy likely results in an important increase in the risk of diversion.

Détails sur les études et l'évaluation de la certitude

Gastrointestinal side effects	Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique dans les études incluses: [161], [154], [50], [19], [186], L'effect basal/	Risque de biais: Aucun(e) Incohérence: Aucun(e) Evidence indirecte: Aucun(e) Imprécision: Aucun(e) Biases de publication: Aucun(e)
-------------------------------	---	--

Pain	<p>comparateur est issu de Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention</p> <p>Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique dans les études incluses: [19], [186], [160], [165], [200], [214], [50], [111], [121], [136], [156], [158], L'effect basal/ comparateur est issu de Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention</p>	<p>Risque de biais: Aucun(e) Incohérence: Sérieux The magnitude of statistical heterogeneity was high, with I²: 94.5 % ; Evidence indirecte: Aucun(e) Imprécision: Sérieux Wide confidence intervals which include benefit and harm ; Biais de publication: Aucun(e)</p>
Physical Function	<p>Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique dans les études incluses: [111], [156], [50], [161], [158], [160], [19], [200], L'effect basal/ comparateur est issu de Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention</p>	<p>Risque de biais: Aucun(e) Incohérence: Aucun(e) Evidence indirecte: Aucun(e) Imprécision: Sérieux Wide confidence intervals include both benefit and harm ; Biais de publication: Aucun(e)</p>
Addiction	<p>Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique Autre [187] [100] [55] [64] [1] [14] [142] [47] [159]</p>	<p>Risque de biais: Aucun(e) Incohérence: Sérieux Point estimates varied substantially, from 0.7% to 15.7% ; Evidence indirecte: Aucun(e) Imprécision: Aucun(e) Biais de publication: Aucun(e)</p>
Fatal Overdose	<p>Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Etude primaire Autre [113]</p>	<p>Risque de biais: Aucun(e) 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)</p>
Non-fatal overdose	<p>Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Etude primaire Autre [54]</p>	<p>Risque de biais: Aucun(e) 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)</p>
Diversion	<p>Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique Autre [94]</p>	<p>Risque de biais: Sérieux Response rate of 66%. Outcome was self-reported ; Incohérence: Aucun(e) Evidence indirecte: Aucun(e) Imprécision: Aucun(e)</p>

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.
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
		Optimization of therapy with anticonvulsants.	Trial of opioids.		
Pain (difference in patients who achieve the MID or greater) 4-6 weeks	Risque relatif 1.26 (CI 95% 1.05 - 1.42) Basé sur des données de 303 chez des patients 3 Études. (Essais cliniques randomisés) Suivi 4-6 weeks	618 pour 1000	779 pour 1000	Basse Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision	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.
Gastrointestinal side effects 4-6 weeks	Risque relatif 10.64 (CI 95% 2.01 - 56.24) Basé sur des données de 342 chez des patients 3 Études. (Essais cliniques randomisés) Suivi 4-6 weeks	6 pour 1000	64 pour 1000	Basse Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision	Opioid therapy may result in an increase in gastrointestinal side effects compared to anticonvulsants.
Pain 4-6 weeks	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	Difference: MD 0.9 moins de (CI 95% 1.65 moins de - 0.14 moins de)		Basse Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision	Opioid therapy may result in a small but important improvement in pain compared to anticonvulsants.
Physical Function 4-6 weeks	Mesuré par: SF-36 Echelle: 0- 100 Mieux si supérieure Basé sur des données de: 303 chez des patients 3 Études. (Essais cliniques randomisés) Suivi 4-6 weeks	Difference: MD 0.45 plus de (CI 95% 5.77 moins de - 6.66 plus de)		Basse Due to serious risk of bias, Due to serious imprecision	Opioids may result in little to no difference in physical function compared to anticonvulsants.

Addiction FU not reported	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	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	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	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	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	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	Opioid therapy likely results in an increase in the risk of diversion.

Détails sur les études et l'évaluation de la certitude

Pain (difference in patients who achieve the MID or greater)	Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique dans les études inclues: [185], [122], [73], L'effect basal/comparateur est issu de Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention	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)
Gastrointestinal side effects	Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique dans les études inclues: [73], [185], [122], L'effect basal/comparateur est issu de Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention	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)
Pain	Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique L'effect basal/comparateur est issu de	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

	Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention	meaningful effect ; Biais de publication: Aucun(e)
Physical Function	Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique dans les études incluses: [122], [185], [73], L'effect basal/comparateur est issu de Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention	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)
Addiction	Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique Autre [100] [55] [64] [1] [14] [142] [47] [159] [187]	Risque de biais: Aucun(e) Incohérence: Sérieux Point estimates varied substantially, from 0.7% to 15.7% ; Evidence indirecte: Aucun(e) Imprécision: Aucun(e) Biais de publication: Aucun(e)
Fatal overdose	Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique Autre [113]	Risque de biais: Aucun(e) 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)
Non-fatal overdose	Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique Autre [54]	Risque de biais: Aucun(e) 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)
Diversion	Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique Autre [94]	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 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
		Optimization of therapy with 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. (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	Opioid therapy likely results in a small but important improvement in pain compared to mexiletine.

Détails sur les études et l'évaluation de la certitude

Pain

Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Etude primaire [224], L'effect basal/comparateur est issu de Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention

Risque de biais: Sérieux Loss to follow-up 42% ;
Incohérence: Aucun(e)
Evidence indirecte: Aucun(e)
Imprécision: 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

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
		Optimization of therapy with nabilone.	Trial of opioids.		
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. (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	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. (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	Opioids may result in little to no difference in physical function compared to nabilone.

Détails sur les études et l'évaluation de la certitude

Pain	Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Etude primaire [65], L'effect basal/	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 ;
------	---	--

comparateur est issu de
Bras contrôle de référence
utilisé pour l'intervention

Physical function
Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Etude primaire [65], L'effect basal/comparateur est issu de
Bras contrôle de référence
utilisé pour l'intervention

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.
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 Optimization of therapy with tricyclic antidepressants. Trial of opioids.	Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
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. (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	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. (Essais cliniques randomisés) Suivi 5-6 weeks	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	Opioids may result in little to no difference in physical function compared to tricyclic antidepressants.
Addiction	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.	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	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	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	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	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.	Opioid therapy likely results in an increase in the risk of diversion.

Détails sur les études et l'évaluation de la certitude

Pain	Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique dans les études incluses: [120], [227], [74], L'effect basal/comparateur est issu de Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention	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)
Physical Function	Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique dans les études incluses: [120], [74], L'effect basal/comparateur est issu de	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)

	Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention	
Addiction	Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique	<p>Risque de biais: Aucun(e) Incohérence: Sérieux Point estimates varied substantially, from 0.7%-15.7% ; Evidence indirecte: Aucun(e) Imprécision: Aucun(e) Biais de publication: Aucun(e)</p>
Fatal overdose	Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique	<p>Risque de biais: Aucun(e) 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)</p>
Non-fatal overdose	Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique	<p>Risque de biais: Aucun(e) 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)</p>
Diversion	Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique	<p>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)</p>

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, 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](#)

Recommandation 2: Dans le cas de patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse, sans antécédents de toxicomanie, ni de trouble psychiatrique grave, et dont la douleur persiste malgré un traitement non opioïde optimisé

Recommandation Faible

Nous suggérons un essai d'opioïdes plutôt que la poursuite du traitement non opioïde.

Par essai d'opioïdes, nous voulons parler de l'initiation, de la titration, et du suivi de la réponse, avec une interruption des opioïdes en l'absence de diminution importante de la douleur ou d'amélioration du niveau fonctionnel. Les études ayant établi que la toxicomanie est un facteur de risque d'issues défavorables considéraient comme toxicomanie l'abus d'alcool ou de narcotiques ou la dépendance à ces substances, en se référant parfois à la classification CIM-9. Les troubles mentaux que les études considèrent comme des facteurs de risque d'issues défavorables sont l'anxiété et la dépression, définies selon la classification CIM-9. Étaient également identifiés comme troubles mentaux, facteurs de risques d'issues défavorables : un "diagnostic psychiatrique", un "trouble de l'humeur" et un état de stress post-traumatique.

Conseils Pratiques

Le tableau 3 dresse la liste des options possibles pour l'initiation d'un traitement aux opioïdes. Le tableau 4 répertorie les opioïdes à éviter en traitement de première intention.

Tableau 3 : Opioïdes recommandés pour l'initiation d'un essai thérapeutique chez les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse

Opioïde	Commentaires
Buprénorphine	Offerte en timbre transdermique.
Codéine	Promédicament converti en morphine de diverses façons.
Hydromorphone	Disponibilité d'une formulation difficile à abuser
Morphine (agent préféré sauf en cas d'insuffisance rénale grave)	À éviter en cas de néphropathie avancée.
Oxycodone	Disponibilité d'une formulation difficile à abuser
Combinaison oxycodone et naloxone	
Tapentadol	Disponibilité d'une formulation difficile à abuser Combinaison d'un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et d'un opioïde faible.
Tramadol	Promédicament (inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la norépinéphrine) converti en opioïde de diverses façons.

Tableau 4 : Opioïdes non recommandés pour l'initiation d'un essai thérapeutique chez les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse

Opioïde	Commentaires
Méthadone	Autorisation requise pour sa prescription.
Fentanyl (transdermique)	Non recommandé pour les patients n'ayant jamais reçu d'opioïdes auparavant.
Mépéridine	Efficacité limitée, accumulation de métabolite toxique à fortes doses ou en cas d'insuffisance rénale.
Pentazocine	Efficacité limitée.

Principes généraux pour l'initiation d'un traitement opioïde

- Malgré la disponibilité de divers outils de dépistage, aucun n'arrive à détecter les patients pour lesquels un traitement aux opioïdes ne convient pas¹⁷⁶.
- Toujours débiter l'opioïde à la plus faible dose possible.
- Seul le médecin traitant prescrit les opioïdes, pour au maximum 28 jours à la fois. Des intervalles plus courts peuvent être nécessaires à l'initiation du traitement, en cas de détournement présumé ou pendant l'augmentation des doses.

- Pour le patient souffrant de douleur persistante, notamment au repos, des opioïdes à libération prolongée peuvent être prescrits afin d'assurer son confort et la simplicité du traitement quotidien. La douleur liée à l'activité ne nécessite probablement pas un traitement à libération prolongée. Un traitement par opioïde à libération immédiate seul est préférable.
- Durant la titration de la dose, le clinicien devrait conseiller au patient d'éviter de conduire un véhicule : tant que la dose optimale n'a pas été retenue, une somnolence causée par l'opioïde ne peut être éliminée. Cette recommandation est particulièrement importante en cas de prise d'opioïdes associée à de l'alcool, des benzodiazépines ou d'autres médicaments sédatifs.
- Une durée raisonnable pour l'essai d'un traitement opioïde devrait s'étendre sur 3 à 6 mois. Les opioïdes soulagent moins la douleur après 3 mois et certains patients peuvent alors ressentir un syndrome de sevrage entre chaque prise d'opioïdes.
- La plupart des patients développent une tolérance et un syndrome de sevrage aux opioïdes après à peine deux à quatre semaines de traitement. En cas d'essai non concluant après cette période, le sevrage progressif en opioïde est beaucoup plus difficile.
- Les autres effets indésirables des opioïdes à prendre en compte sont : les chutes, les fractures, la dépendance physique, les accidents de la route, les troubles respiratoires du sommeil (dont le syndrome d'apnée du sommeil), la dépression et l'intensification 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 (la différence de risque [DR] pour l'atteinte d'une réduction importante de la douleur est de 12,3 %) et une augmentation de l'amélioration fonctionnelle (la DR pour l'atteinte d'une amélioration importante d'une fonction est de 10 %), par rapport à la poursuite de la thérapie établie sans opioïde. Les opioïdes augmentent le risque d'événements indésirables gastro-intestinaux par rapport à la thérapie non opioïde seule (64 événements de plus par 1 000 patients traités). Les opioïdes sont associés à un risque de 5,5 % de dépendance et, à très faibles doses (<20 mg d'équivalent morphine par jour), à un risque de 0,2 % de surdose non mortelle et à un risque de 0,1 % de surdose mortelle, le risque de surdose augmentant à des doses plus fortes. En 2013, 4,9 % des Américains ont admis consommer des opioïdes d'ordonnance à des fins non médicales. Les données des enquêtes démographiques laissent croire que la proportion est semblable chez les adultes canadiens.

Qualité de l'évidence

Modérée

Le niveau de certitude relatifs à la douleur, à la capacité physique fonctionnelle et aux effets indésirables gastro-intestinaux se fondent sur des essais randomisés de haute qualité auprès de 12 000 à 17 000 patients. La plupart de ces études ont été financées par des sociétés commerciales pharmaceutiques.

La mort, la surdose non mortelle, la dépendance et le détournement associés à la prise d'opioïdes surviennent seulement chez les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse à qui on prescrit des opioïdes. Nous estimons donc que le taux d'événements indésirables chez les patients qui ne prennent pas d'opioïdes est nul. Par conséquent, à partir d'études comportant un seul groupe de patients prenant des opioïdes, nous pouvons déduire que le taux d'événements représente la différence entre le taux d'événements chez les patients prenant des opioïdes par rapport à ceux qui n'en prennent pas.

Valeurs et préférences

Importante variabilité attendue, ou incertaine

Les patients accordent une grande importance au soulagement de la douleur, mais aussi à la prévention des événements indésirables que sont les nausées, vomissements et constipations graves. Ces événements indésirables pourraient même peser plus dans la balance qu'un soulagement modeste de la douleur.

La société dans son ensemble valorise beaucoup la prévention d'effets indésirables rares, mais graves comme la dépendance, la surdose et la mort, comme le reflètent les décisions prises en ce qui a trait à d'autres médicaments ayant ce type d'effets et les réactions publiques et politiques au détournement, à la dépendance et à la mort associés à la prise d'opioïdes.

Accordant peu d'importance à la prévention des effets indésirables graves, mais rares comme la dépendance, la surdose ou la mort, les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse sont souvent prêts à courir ce risque pour un soulagement léger, mais important de leur douleur. Or, quand ils sont aux prises avec un tel effet indésirable, leurs valeurs tendent à se rapprocher de celles de la société.

Ressources

Problème important ou potentiel mais non examinée

Incidence économique de l'abus d'opioïdes

Les coûts médicaux de l'abus d'opioïdes sont considérables, en partie à cause des comorbidités qui y sont associées. Quand ces coûts sont assumés par les régimes d'assurance, cela alourdit le fardeau sur la société, dont les estimations varient de 900 à 2 551 € par patient par année en Europe jusqu'à un surcoût annuel moyen de 15 183 \$ US par bénéficiaire du programme Medicaid aux États-Unis. Par ailleurs, les risques ne se limitent pas qu'aux patients, comme l'illustrent l'exposition accidentelle d'enfants aux opioïdes d'ordonnance et les comportements criminels liés aux drogues. Les coûts indirects comprennent le fardeau économique de la physico-dépendance non traitée aux opioïdes, les actes criminels et la perte de productivité.

Raison

Lorsqu'ils sont combinés à des non-opioïdes, les opioïdes procurent, en moyenne, une diminution modeste de la douleur et une amélioration modeste des fonctions. Parmi les effets indésirables relativement fréquents, citons la constipation, la nausée et les vomissements, la dépendance et, plus rarement, la surdose accidentelle, mortelle ou non.

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.

Compareur: 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
		Continue established therapy without opioids.	Trial of opioids.		
Pain (difference in patients who achieve the MID or greater) 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. (Essais cliniques randomisés) Suivi 3-6 months	448 pour 1000	560 pour 1000	Elevée	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) 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. (Essais cliniques randomisés) Suivi 1-6 months	424 pour 1000	526 pour 1000	Elevée	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	<p>Risque relatif 3.08 (CI 95% 2.53 - 3.75) Basé sur des données de 14,449 chez des patients 36 Études. (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>	Elevée	Opioid therapy results in an increase in gastrointestinal side effects
Pain 3-6 months	<p>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</p>	<p>Difference: MD 0.64 moins de (CI 95% 0.76 moins de - 0.53 moins de)</p>	Elevée	Opioid therapy results in a small but important improvement in pain
Physical function 1-6 months	<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. (Essais cliniques randomisés) Suivi 1-6 months</p>	<p>Difference: MD 2.16 plus de (CI 95% 1.56 plus de - 2.76 plus de)</p>	Elevée	Opioid therapy results in a small but important improvement in physical function
Addiction FU not reported	<p>Basé sur des données de 22,278 chez des patients 9 Études</p>	<p>Risk of opioid addiction is 5.5% (95% CI 3.91-7.03%)</p>	Modérée Due to serious inconsistency	Opioid therapy likely results in an important risk of addiction.
Fatal overdose median 2.6 years	<p>Basé sur des données de 285,520 chez des patients 1 Études</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>	Elevée	Opioid therapy results in a rare but important risk of fatal overdose.
Non-fatal overdose up to 10 years	<p>Basé sur des données de 9,940 chez des patients 1 Études</p>	<p>Risk of non-fatal overdose is 0.2%.</p>	Modérée Due to serious imprecision	Opioid therapy likely results in a small but important increase in the risk of non-fatal overdose.

<p>Diversion 1 year</p>	<p>Basé sur des données de 472,200 chez des patients 1 Études</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 bias</p>	<p>Opioid therapy likely results in an important increase in the risk of diversion.</p>
------------------------------------	---	--	---	---

Détails sur les études et l'évaluation de la certitude

<p>Pain (difference in patients who achieve the MID or greater)</p>	<p>Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique dans les études incluses: [173], [50], [203], [171], [27], [190], [92], [197], [67], [69], [184], [33], [215], [56], [217], [163], [26], [213], [115], [220], [116], [20], [174], [95], [221], [172], [3], L'effect basal/comparateur est issu de Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention</p>	<p>Risque de biais: Aucun(e) Incohérence: Aucun(e) Evidence indirecte: Aucun(e) Imprécision: Aucun(e) Biais de publication: Aucun(e) Mostly commercially funded studies, Asymmetrical funnel plot ;</p>	
<p>Physical function (difference in patients who achieve the MID or greater)</p>	<p>Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique dans les études incluses: [44], [115], [226], [139], [221], [69], [197], [66], [184], [78], [213], [73], [92], [35], [171], [26], [163], [56], [174], [42], [172], [50], [20], [131], [116], [3], [144], [33], [202], [215], [91], [217], [79], L'effect basal/comparateur est issu de Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention</p>	<p>Risque de biais: Aucun(e) 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) ;</p>	
<p>Gastrointestinal side effects</p>	<p>Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique dans les études incluses: [147], [216], [144], [226], [75], [197], [20], [221], [66], [69], [67], [202], [63], [163], [24], [129], [50], [79], [203], [95], [171], [3], [143], [152], [213], [44], [184], [115], [33], [91], [217], [92], [25], [78], [190], [27], L'effect basal/comparateur est issu de Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention</p>	<p>Risque de biais: Aucun(e) Incohérence: Aucun(e) Evidence indirecte: Aucun(e) Imprécision: Aucun(e) Biais de publication: Aucun(e) Mostly commercially funded studies ;</p>	

Pain	<p>Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique dans les études incluses: [171], [203], [174], [115], [69], [190], [20], [221], [95], [213], [92], [172], [67], [220], [3], [197], [56], [163], [50], [217], [173], [184], [215], [26], [33], [116], [27],</p> <p>L'effect basal/comparateur est issu de Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention</p>	<p>Risque de biais: Aucun(e) Incohérence: Aucun(e) Evidence indirecte: Aucun(e) Imprécision: Aucun(e) Biais de publication: Aucun(e) Asymmetrical funnel plot, Mostly commercially funded studies ;</p>
Physical function	<p>Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique dans les études incluses: [115], [3], [116], [20], [221], [202], [217], [50], [226], [42], [144], [91], [163], [33], [131], [35], [139], [66], [92], [26], [184], [171], [172], [56], [174], [78], [215], [79], [213], [69], [44], [73], [197],</p> <p>L'effect basal/comparateur est issu de Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention</p>	<p>Risque de biais: Aucun(e) 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) ;</p>
Addiction	<p>Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique Autre [14] [142] [47] [159] [187] [100] [55] [64] [1]</p>	<p>Risque de biais: Aucun(e) Incohérence: Sérieux Point estimates vary widely (0.7%-15.7%) ; Evidence indirecte: Aucun(e) Imprécision: Aucun(e) Biais de publication: Aucun(e)</p>
Fatal overdose	<p>Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Etude primaire Autre [113]</p>	<p>Risque de biais: Aucun(e) 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)</p>
Non-fatal overdose	<p>Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Etude primaire Autre [54]</p>	<p>Risque de biais: Aucun(e) 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)</p>
Diversion	<p>Les résultats/effets de</p>	<p>Risque de biais: Sérieux Response rate of 66%. Outcome was self-reported ;</p>

l'intervention sont issus de Etude primaire Autre [94]

**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., 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](#)
- [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., 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., 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 3: Pour les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse avec un antécédent de toxicomanie sevrée ou non

Recommandation Forte

CONTRE

Nous recommandons de ne pas utiliser d'opioïde

Les cliniciens devraient, favoriser le traitement de la toxicomanie sous-jacentes si ce n'est pas déjà le cas. Les études ayant établi que la toxicomanie est un facteur de risque d'issues défavorables considéreraient comme toxicomanie l'abus d'alcool ou de narcotiques ou la dépendance à ces substances, en se référant parfois à la classification CIM-9.

Conseils Pratiques

La sélection des patients souffrant de douleur chronique et de troubles de toxicomanie probable doit se faire à l'aide de l'instrument de dépistage CAGE ou d'un questionnaire similaire validé pour la consommation d'alcool, et d'outils validés de dépistage d'abus comme l'outil *Current Opioid Misuse Measure* (COMM). Bien qu'ils ne soient pas fondés sur des données probantes, le dépistage de drogues dans l'urine et les données de surveillance sur les médicaments d'ordonnance sont suggérés au début du traitement puis périodiquement.

Information Clé

Bénéfices et risques

Importants bénéfices nets de l'option recommandée

Les essais sur l'efficacité des opioïdes pour soulager la douleur chronique non cancéreuse ne comprennent pas de patient souffrant de troubles de toxicomanie. Nous avons toutefois supposé que les bénéfices minimes, mais importants sur les plans de la douleur et de la capacité physique fonctionnelle et l'augmentation des risques d'effets indésirables gastro-intestinaux s'appliquent aussi à eux. Chez les patients souffrant de troubles de toxicomanie, les données scientifiques indiquent que les opioïdes sont associés à un risque de 8,9 % de dépendance et, à très faibles doses (<20 mg d'équivalent morphine par jour), à un risque de 0,9 % de surdose non mortelle et à un risque de 0,5 % de surdose mortelle, le risque de surdose augmentant à des doses plus fortes.

Qualité de l'évidence

Basse

Le niveau de certitude pour la surdose, mortelle ou non, est bas en raison du très important effet indirect. Les estimations de l'effet se fondent sur le risque d'abus d'opioïdes, qui est un indicateur de substitution du risque de surdose mortelle ou non. Grâce à des essais randomisés de haute qualité, le niveau de certitude relatifs à la douleur et à la capacité physique fonctionnelle est élevé.

Valeurs et préférences

Importante variabilité attendue, ou incertaine

Les patients accordent une grande importance au soulagement de la douleur, mais aussi à la prévention des événements indésirables que sont les nausées, vomissements et constipations graves. Ces événements indésirables pourraient même peser plus dans la balance qu'un soulagement modeste de la douleur. La société dans son ensemble valorise beaucoup la prévention d'effets indésirables rares, mais graves comme la dépendance, la surdose et la mort, comme le reflètent les décisions prises en ce qui a trait à d'autres médicaments ayant ce type d'effets et les réactions publiques et politiques au détournement, à la dépendance et à la mort associés à la prise d'opioïdes. Accordant peu d'importance à la prévention des effets indésirables graves, mais rares comme la dépendance, la surdose ou la mort, les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse sont souvent prêts à courir ce risque pour un soulagement léger, mais important de leur douleur. Or, quand ils sont aux prises avec un tel effet indésirable, leurs valeurs tendent à se rapprocher de celles de la société.

Ressources

Problème important ou potentiel mais non examinée

Incidence économique de l'abus d'opioïdes

Les coûts médicaux de l'abus d'opioïdes sont considérables, en partie à cause des comorbidités qui y sont associées. Quand ces coûts sont assumés par les régimes d'assurance, cela alourdit le fardeau sur la société, dont les estimations varient de 900 à 2 551 € par patient par année en Europe jusqu'à un surcoût annuel moyen de 15 183 \$ US par bénéficiaire du programme Medicaid aux États-Unis. Par ailleurs, les risques ne se limitent pas qu'aux patients, comme l'illustrent l'exposition accidentelle d'enfants aux opioïdes d'ordonnance et les comportements criminels liés aux drogues. Les coûts indirects comprennent le fardeau économique de la physico-dépendance non traitée aux opioïdes, les actes criminels et la perte de productivité.

Raison

Le niveau de certitude bas laisse entrevoir une possible augmentation considérable des issues sérieusement défavorables de surdose accidentelle mortelle ou non chez les patients souffrant de troubles de toxicomanie prenant des opioïdes. Par rapport aux patients sans trouble de cette nature, les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse et d'un trouble de toxicomanie présentent un risque plus élevé de dépendance aux opioïdes (augmentation du risque de 5,5 à 8,9 %), de surdose non mortelle (augmentation du risque de 0,2 à 0,9 % à <20 mg d'équivalent morphine par jour, le risque augmentant à doses plus fortes) et de surdose mortelle (augmentation du risque de 0,1 à 0,5 % à <20 mg d'équivalent morphine par jour, le risque augmentant à doses plus fortes).

En général, GRADE déconseille les recommandations fortes quand le niveau de certitude est bas ou très bas pour des critères de jugement (outcomes) pertinents. Il existe toutefois cinq situations pour lesquelles une recommandation forte est envisageable malgré un niveau de certitude bas ou très bas.

Cette situation est envisageable, par exemple, quand un niveau de certitude élevé indique une efficacité minime d'un des traitements, alors qu'un niveau de certitude bas ou très bas indique une possibilité de risque grave avec ce même traitement. Concernant notre troisième recommandation, un niveau de certitude élevé indique une efficacité minime des opioïdes. Cependant, un risque grave avec les opioïdes a été évoqué avec un niveau de certitude bas.

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
		Continue established therapy without opioids	Trial of opioids		
Pain (difference in patients who achieve the MID or greater) 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. (Essais cliniques randomisés) Suivi 3-6 months	448 pour 1000	560 pour 1000	Elevée	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) 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. (Essais cliniques randomisés) Suivi 1-6 months	424 pour 1000	526 pour 1000	Elevée	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. (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	Mesuré par: SF-36 physical component summary	Difference: MD 2.16 plus de		Elevée	Opioid therapy results in a small but important

1-6 months	<p>scale Echelle: 0-100 Mieux si supérieure</p> <p>Basé sur des données de: 12,058 chez des patients 33 Études. (Essais cliniques randomisés) Suivi 1-6 months</p>	(CI 95% 1.56 plus de - 2.76 plus de)		improvement in physical function physical function in patients with an active substance use disorder.
Pain 3-6 months	<p>Mesuré par: 10 cm VAS Echelle: 0-10 Mieux si inférieure</p> <p>Basé sur des données de: 13,876 chez des patients 27 Études. (Essais cliniques randomisés) Suivi 3-6 months</p>	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.
Addiction 1 year	Basé sur des données de 171 chez des patients 1 Études	Risk of addiction in patients with active substance use disorder is 8.9% (95% CI 3.7%-20%).	Basse Due to very serious indirectness	Opioid therapy may result in an increase in the risk of addiction 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	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	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	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	Opioid therapy may result in an increase in the risk of non-fatal overdose in patients with an active substance use disorder.

Détails sur les études et l'évaluation de la certitude

Pain (difference in patients who achieve the MID or greater)	<p>Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique dans les études incluses: [215], [116], [221], [163], [67], [184], [115], [220], [173], [20], [174], [33], [213], [172], [3], [197], [26], [203], [95], [27], [190], [69], [217], [92], [56], [171], [50],</p> <p>L'effect basal/comparateur est issu de Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention</p>	<p>Risque de biais: Aucun(e) Incohérence: Aucun(e) Evidence indirecte: Aucun(e) Imprécision: Aucun(e) Biais de publication: Aucun(e) Asymmetrical funnel plot, Mostly commercially funded studies ;</p>
--	--	--

Physical function (difference in patients who achieve the MID or greater)	<p>Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique dans les études incluses: [144], [217], [92], [221], [91], [20], [116], [44], [115], [226], [73], [202], [131], [69], [79], [215], [78], [213], [33], [172], [35], [171], [66], [184], [56], [174], [42], [139], [50], [197], [26], [163], [3],</p> <p>L'effect basal/comparateur est issu de Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention</p>	<p>Risque de biais: Aucun(e) 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) ;</p>
Gastrointestinal side effects	<p>Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique dans les études incluses: [27], [44], [163], [24], [152], [63], [217], [79], [95], [202], [66], [143], [20], [129], [67], [203], [26], [171], [3], [92], [216], [91], [115], [184], [50], [78], [144], [213], [75], [226], [197], [147], [69], [33], [190], [221],</p> <p>L'effect basal/comparateur est issu de Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention</p>	<p>Risque de biais: Aucun(e) Incohérence: Aucun(e) Evidence indirecte: Aucun(e) Imprécision: Aucun(e) Biais de publication: Aucun(e)</p>
Physical function	<p>Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique</p> <p>L'effect basal/comparateur est issu de Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention</p>	<p>Risque de biais: Aucun(e) Incohérence: Aucun(e) Evidence indirecte: Aucun(e) Imprécision: Aucun(e)</p>
Pain	<p>Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique</p> <p>L'effect basal/comparateur est issu de Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention</p>	<p>Risque de biais: Aucun(e) Incohérence: Aucun(e) Evidence indirecte: Aucun(e) Imprécision: Aucun(e)</p>
Addiction	<p>Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique</p> <p>Autre [16]</p>	<p>Risque de biais: Aucun(e) 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)</p>

Biais de publication: Aucun(e)

Fatal overdose	<p>Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique Autre [55] [104] [12]</p>	<p>Risque de biais: Aucun(e) 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)</p>
Non-fatal overdose	<p>Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique Autre [12] [55] [104]</p>	<p>Risque de biais: Aucun(e) 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)</p>

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, 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: Dans le cas de patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse, présentant simultanément un trouble psychiatrique grave, et dont la douleur persiste malgré un traitement non opioïde optimisé

Recommandation Faible

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

Conseils Pratiques

La comorbidité psychiatrique et le trouble émotif sont courants chez les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse. En outre, les patients atteints de troubles mentaux se plaignent davantage de douleur intense. Il est conseillé de soumettre les patients souffrant de douleur chronique à des tests de dépistage de l'anxiété, du trouble de stress post-traumatique (TSPT) et de la dépression à

l'aide d'outils appropriés comme l'échelle du trouble d'anxiété généralisé à sept questions (GAD-7) pour l'anxiété, le test de dépistage du TSPT en soins primaires à quatre facteurs et le Questionnaire sur la santé du patient à neuf questions (PHQ-9) pour la dépression. Les troubles de l'humeur, de la pensée et de la personnalité devraient être traités avant la douleur chronique non cancéreuse. La gestion de ces troubles élimine ou réduit souvent la douleur. Le traitement du trouble émotif et des expériences traumatisantes a souvent le même effet sur la douleur.

Information Clé

Bénéfices et risques

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

Les essais sur l'efficacité des opioïdes pour soulager la douleur chronique non cancéreuse ne comprennent pas de patient souffrant de troubles mentaux. Nous avons toutefois supposé que les effets minimes, mais importants sur la douleur et la capacité physique fonctionnelle et l'augmentation des risques d'effets indésirables gastro-intestinaux s'appliquent aussi à eux. Chez les patients souffrant de troubles mentaux actifs, les données scientifiques indiquent que les opioïdes sont associés à un risque de 8 % de dépendance et, à très faibles doses (<20 mg d'équivalent morphine par jour), à un risque de 0,3 % de surdose non mortelle et à un risque de 0,15 % de surdose mortelle, le risque de surdose augmentant à des doses plus fortes d'opioïdes.

Qualité de l'évidence

Basse

Le niveau de certitude des éléments probants pour la surdose, mortelle ou non, est bas en raison du très important effet indirect. Les estimations de l'effet se fondent sur le risque d'abus d'opioïdes, qui est un indicateur de substitution du risque de surdose mortelle ou non.

Grâce à des essais aléatoires de haute qualité, le niveau de certitude des éléments probants relatifs à la douleur et à la capacité physique fonctionnelle est élevé.

Valeurs et préférences

Importante variabilité attendue, ou incertaine

Les patients accordent une grande importance au soulagement de la douleur, mais aussi à la prévention des événements indésirables que sont les nausées, vomissements et constipations graves. Ces événements indésirables pourraient même peser plus dans la balance qu'un soulagement modeste de la douleur.

La société dans son ensemble valorise beaucoup la prévention d'effets indésirables rares, mais graves comme la dépendance, la surdose et la mort, comme le reflètent les décisions prises en ce qui a trait à d'autres médicaments ayant ce type d'effets et les réactions publiques et politiques au détournement, à la dépendance et à la mort associés à la prise d'opioïdes.

Accordant peu d'importance à la prévention des effets indésirables graves, mais rares comme la dépendance, la surdose ou la mort, les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse sont souvent prêts à courir ce risque pour un soulagement léger, mais important de leur douleur. Or, quand ils sont aux prises avec un tel effet indésirable, leurs valeurs tendent à se rapprocher de celles de la société.

Ressources

Problème important ou potentiel mais non examinée

Incidence économique de l'abus d'opioïdes

Les coûts médicaux de l'abus d'opioïdes sont considérables, en partie à cause des comorbidités qui y sont associées. Quand ces coûts sont assumés par les régimes d'assurance, cela alourdit le fardeau sur la société, dont les estimations varient de 900 à 2 551 € par patient par année en Europe jusqu'à un surcoût annuel moyen de 15 183 \$ US par bénéficiaire du programme Medicaid aux États-Unis. Par ailleurs, les risques ne se limitent pas qu'aux patients, comme l'illustrent l'exposition accidentelle d'enfants aux opioïdes d'ordonnance et les comportements criminels liés aux drogues. Les coûts indirects comprennent le fardeau économique de la physico-dépendance non traitée aux opioïdes, les actes criminels et la perte de productivité.

Raison

Le niveau de certitude bas laisse entrevoir une possible augmentation importante des issues sérieusement défavorables de surdose accidentelle non mortelle et mortelle chez les patients ayant un trouble psychiatrique sévère prenant des opioïdes. Les troubles mentaux que les études considèrent comme des facteurs de risque d'issues défavorables comprennent généralement l'anxiété et la dépression, notamment les définitions CIM-9, ainsi que le diagnostic psychiatrique, le trouble de l'humeur et le trouble de stress post-traumatique. Par rapport aux patients sans trouble mental, ceux souffrant de douleur chronique non cancéreuse et d'un trouble mental présentent un risque plus élevé de dépendance aux opioïdes (augmentation du risque de 5,5 à 8 %), de surdose non mortelle (augmentation du risque de 0,2 à 0,3 % à <20 mg d'équivalent morphine par jour, le risque augmentant à doses plus fortes) et de surdose mortelle (augmentation du

risque de 0,1 à 0,15 % à <20 mg d'équivalent morphine par jour, le risque augmentant à doses plus fortes).

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

Compareur: 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) 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. (Essais cliniques randomisés) Suivi 3-6 months	448 pour 1000	560 pour 1000	Elevée	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)					
Physical function (difference in patients who achieve the MID or greater) 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. (Essais cliniques randomisés) Suivi 1-6 months	424 pour 1000	526 pour 1000		
Difference: 102 plus de pour 1000 (CI 95% 72 plus de - 127 plus de)					
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. (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.
Difference: 58 plus de pour 1000 (CI 95% 43 plus de - 77 plus de)					

<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. (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 active psychiatric disorders.</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. (Essais cliniques randomisés) Suivi 1-6 months</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 active psychiatric disorders.</p>
<p>Addiction 1-4 years</p>	<p>Basé sur des données de 35,969 chez des patients 9 Études</p>	<p>The risk of addiction in patients with an active psychiatric disorder is 8.0% (95% CI 6.7%-9.5%)</p>	<p>Basse Due to very serious indirectness</p>	<p>Opioid therapy may result in an increase in the risk of addiction in patients with active psychiatric disorders.</p>
<p>Fatal overdose 1-4 years</p>	<p>Basé sur des données de 35,969 chez des patients 9 Études</p>	<p>The risk of fatal overdose in patients with an active psychiatric disorder is 0.15% (95%CI 0.12%-0.18%)</p>	<p>Basse Due to very serious indirectness</p>	<p>Opioid therapy may result in an increase in the risk of fatal overdose in patients with active psychiatric disorders.</p>
<p>Non-fatal overdose 1-4 years</p>	<p>Basé sur des données de 35,969 chez des patients 9 Études</p>	<p>The risk of non-fatal overdose in patients with an active psychiatric disorder is 0.3% (95%CI 0.25%-0.36%)</p>	<p>Basse Due to very serious indirectness</p>	<p>Opioid therapy may result in an increase in the risk of non-fatal overdose in patients with active psychiatric disorders.</p>

Détails sur les études et l'évaluation de la certitude

<p>Pain (difference in patients who achieve the MID or greater)</p>	<p>Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique dans les études incluses: [217], [163], [95], [171], [67], [190], [116], [221], [174], [20], [184], [33], [215], [173], [3], [203], [26], [213], [115], [27], [197], [69], [220], [92], [56], [172], [50], L'effect basal/</p>	<p>Risque de biais: Aucun(e) Incohérence: Aucun(e) Evidence indirecte: Aucun(e) Imprécision: Aucun(e) Biais de publication: Aucun(e) Mostly commercially funded studies, Asymmetrical funnel plot ;</p>
---	---	--

Physical function (difference in patients who achieve the MID or greater)	<p>comparateur est issu de Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention</p> <p>Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique dans les études incluses: [144], [217], [92], [221], [91], [20], [116], [44], [115], [226], [73], [202], [131], [69], [79], [215], [78], [213], [33], [172], [35], [171], [66], [184], [56], [174], [42], [139], [50], [197], [26], [163], [3], L'effect basal/ comparateur est issu de Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention</p>	<p>Risque de biais: Aucun(e) 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) ;</p>
Gastrointestinal side effects	<p>Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique dans les études incluses: [213], [27], [147], [24], [144], [44], [217], [75], [91], [190], [50], [115], [20], [95], [63], [197], [26], [152], [3], [79], [203], [78], [92], [163], [33], [69], [129], [202], [67], [226], [184], [143], [66], [216], [171], [221], L'effect basal/ comparateur est issu de Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention</p>	<p>Risque de biais: Aucun(e) Incohérence: Aucun(e) Evidence indirecte: Aucun(e) Imprécision: Aucun(e) Biais de publication: Aucun(e)</p>
Pain	<p>Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique dans les études incluses: [69], [203], [115], [217], [163], [20], [197], [26], [67], [95], [171], [190], [92], [213], [3], [56], [173], [215], [50], [221], [116], [184], [27], [174], [220], [172], [33], L'effect basal/ comparateur est issu de Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention</p>	<p>Risque de biais: Aucun(e) Incohérence: Aucun(e) Evidence indirecte: Aucun(e) Imprécision: Aucun(e) Biais de publication: Aucun(e)</p>

Physical function **Les résultats/effets de** **Risque de biais: Aucun(e)**

	<p>l'intervention sont issus de Revue systématique dans les études incluses: [92], [144], [35], [163], [20], [131], [26], [139], [33], [174], [56], [184], [171], [44], [172], [50], [78], [215], [73], [79], [213], [202], [69], [197], [66], [226], [115], [3], [116], [42], [217], [91], [221],</p> <p>L'effect basal/comparateur est issu de Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention</p>	<p>Incohérence: Aucun(e) Evidence indirecte: Aucun(e) Imprécision: Aucun(e) Biais de publication: Aucun(e)</p>
Addiction	<p>Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique Autre [191] [176] [12] [109] [157] [14] [46] [55] [104]</p>	<p>Risque de biais: Aucun(e) 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)</p>
Fatal overdose	<p>Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique Autre [14] [46] [191] [176] [12] [109] [157] [55] [104]</p>	<p>Risque de biais: Aucun(e) 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)</p>
Non-fatal overdose	<p>Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique Autre [12] [55] [104] [109] [157] [14] [46] [191] [176]</p>	<p>Risque de biais: Aucun(e) 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)</p>

Référence

- [3] Afilalo M., Etropolis 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, 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., Dzongowski P., O'Mahony W., Sinclair D., Rashedi 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 5: Pour les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse avec un antécédent de toxicomanie sevrée, et dont la douleur persiste malgré un traitement non opioïde optimisé

Recommandation Faible

Nous suggérons la poursuite du traitement non opioïde plutôt qu'un essai d'opioïdes

Les études ayant établi que la toxicomanie est un facteur de risque d'issues défavorables considéraient comme toxicomanie l'abus d'alcool ou de narcotiques ou la dépendance à ces substances, en se référant parfois à la classification CIM-9.

Conseils Pratiques

La sélection des patients souffrant de douleur chronique et ayant des antécédents de toxicomanie doit se faire à l'aide de l'instrument de dépistage CAGE ou d'un questionnaire similaire validé pour la consommation d'alcool, et d'outils validés de dépistage d'abus comme l'outil *Current Opioid Misuse Measure* (COMM). Bien qu'ils ne soient pas fondés sur des données probantes, le dépistage de drogues dans l'urine et les données de surveillance sur les médicaments d'ordonnance sont suggérés au début du traitement, puis périodiquement.

Information Clé

Bénéfices et risques

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

Les essais sur l'efficacité des opioïdes pour soulager la douleur chronique non cancéreuse ne comprennent pas de patient ayant des antécédents de troubles de toxicomanie. Nous avons toutefois supposé que les améliorations minimales, mais importantes de la douleur et de la capacité physique fonctionnelle et l'augmentation des risques d'effets indésirables gastro-intestinaux s'appliquent aussi à eux. Pour ces patients, les données scientifiques indiquent que les opioïdes seraient associés à un risque de 0,8 % de surdose non mortelle et de 0,4 % de surdose mortelle à très faibles doses (<20 mg d'équivalent morphine par jour), le risque de surdose augmentant à doses d'opioïdes plus fortes.

Qualité de l'évidence

Basse

Le niveau de certitude des éléments probants pour la surdose, mortelle ou non, est bas en raison du très important effet indirect. Les estimations de l'effet se fondent sur le risque d'abus d'opioïdes, qui est un indicateur de substitution du risque de surdose mortelle ou non.

Grâce à des essais aléatoires de haute qualité, le niveau de certitude des éléments probants relatifs à la douleur et à la capacité physique fonctionnelle est élevé.

Valeurs et préférences

Importante variabilité attendue, ou incertaine

Les patients accordent une grande importance au soulagement de la douleur, mais aussi à la prévention des événements indésirables que sont les nausées, vomissements et constipations graves. Ces événements indésirables pourraient même peser plus dans la balance qu'un soulagement modeste de la douleur.

La société dans son ensemble valorise beaucoup la prévention d'effets indésirables rares, mais graves comme la dépendance, la surdose et la mort, comme le reflètent les décisions prises en ce qui a trait à d'autres médicaments ayant ce type d'effets et les

réactions publiques et politiques au détournement, à la dépendance et à la mort associés à la prise d'opioïdes. Accordant peu d'importance à la prévention des effets indésirables graves, mais rares comme la dépendance, la surdose ou la mort, les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse sont souvent prêts à courir ce risque pour un soulagement léger, mais important de leur douleur. Or, quand ils sont aux prises avec un tel effet indésirable, leurs valeurs tendent à se rapprocher de celles de la société.

Ressources

Problème important ou potentiel mais non examinée

Incidence économique de l'abus d'opioïdes

Les coûts médicaux de l'abus d'opioïdes sont considérables, en partie à cause des comorbidités qui y sont associées. Quand ces coûts sont assumés par les régimes d'assurance, cela alourdit le fardeau sur la société, dont les estimations varient de 900 à 2 551 € par patient par année en Europe jusqu'à un surcoût annuel moyen de 15 183 \$ US par bénéficiaire du programme Medicaid aux États-Unis. Par ailleurs, les risques ne se limitent pas qu'aux patients, comme l'illustrent l'exposition accidentelle d'enfants aux opioïdes d'ordonnance et les comportements criminels liés aux drogues. Les coûts indirects comprennent le fardeau économique de la physico-dépendance non traitée aux opioïdes, les actes criminels et la perte de productivité.

Raison

Le niveau de certitude bas laisse entrevoir une possible augmentation appréciable des issues sérieusement défavorables de surdose accidentelle mortelle ou non chez les patients ayant un antécédent de trouble de toxicomanie qui prennent des opioïdes. Par rapport aux patients sans antécédent, ceux souffrant de douleur chronique non cancéreuse ayant des antécédents de toxicomanie présentent un risque plus élevé de surdose non mortelle (augmentation du risque de 0,2 à 0,8 % à <20 mg d'équivalent morphine par jour, le risque augmentant à doses plus fortes) et de surdose mortelle (augmentation du risque de 0,1 à 0,4 % à <20 mg d'équivalent morphine par jour, le risque augmentant à doses plus fortes).

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

Compareur: 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) 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. (Essais	448 pour 1000	560 pour 1000	Elevée	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			

<p>Physical function (difference in patients who achieve the MID or greater) 1-6 months</p>	<p>cliniques randomisés Suivi 3-6 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. (Essais cliniques randomisés) Suivi 1-6 months</p>	<p>(CI 95% 94 plus de - 130 plus de)</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</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. (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. (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. (Essais cliniques randomisés) Suivi 1-6 months</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</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 indirectness</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</p>	<p>Risk of fatal overdose in patients with a history of substance use disorder is 0.38%</p>	<p>Basse Due to very serious indirectness</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>

Études	(95% CI 0.24%-0.62%)	serious indirectness	the risk of fatal overdose in patients with a history of substance use disorder.
--------	----------------------	----------------------	--

Détails sur les études et l'évaluation de la certitude

<p>Pain (difference in patients who achieve the MID or greater)</p>	<p>Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique dans les études incluses: [95], [27], [190], [69], [217], [92], [56], [171], [50], [215], [116], [221], [163], [67], [184], [115], [220], [173], [20], [174], [33], [213], [172], [3], [197], [26], [203], L'effect basal/ comparateur est issu de Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention</p>	<p>Risque de biais: Aucun(e) Incohérence: Aucun(e) Evidence indirecte: Aucun(e) Imprécision: Aucun(e) Biais de publication: Aucun(e) Mostly commercially funded studies, Asymmetrical funnel plot ;</p>
<p>Physical function (difference in patients who achieve the MID or greater)</p>	<p>Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique dans les études incluses: [217], [78], [215], [42], [92], [50], [171], [66], [197], [56], [184], [33], [139], [35], [131], [26], [163], [3], [144], [221], [172], [226], [91], [20], [116], [44], [115], [174], [213], [73], [69], [202], [79], L'effect basal/ comparateur est issu de Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention</p>	<p>Risque de biais: Aucun(e) 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) ;</p>
<p>Gastrointestinal side effects</p>	<p>Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique dans les études incluses: [79], [203], [91], [213], [3], [163], [221], [144], [217], [115], [20], [129], [95], [63], [171], [92], [226], [197], [27], [147], [33], [152], [202], [50], [216], [66], [44], [67], [184], [69], [190], [75], [143], [26], [24], [78], L'effect basal/ comparateur est issu de Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention</p>	<p>Risque de biais: Aucun(e) Incohérence: Aucun(e) Evidence indirecte: Aucun(e) Imprécision: Aucun(e) Biais de publication: Aucun(e)</p>

Pain	<p>Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique dans les études incluses: [174], [197], [173], [217], [115], [95], [3], [221], [50], [172], [116], [215], [20], [171], [26], [92], [184], [69], [220], [56], [33], [203], [45], [67], [190], [27], [213], [163],</p> <p>L'effect basal/comparateur est issu de Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention</p>	<p>Risque de biais: Aucun(e) Incohérence: Aucun(e) Evidence indirecte: Aucun(e) Imprécision: Aucun(e) Biais de publication: Aucun(e)</p>
Physical function	<p>Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique dans les études incluses: [50], [174], [56], [184], [79], [171], [44], [172], [73], [213], [78], [217], [91], [197], [69], [202], [115], [3], [116], [20], [221], [163], [92], [226], [131], [42], [144], [35], [215], [66], [33], [26], [139],</p> <p>L'effect basal/comparateur est issu de Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention</p>	<p>Risque de biais: Aucun(e) Incohérence: Aucun(e) Evidence indirecte: Aucun(e) Imprécision: Aucun(e) Biais de publication: Aucun(e)</p>
Non-fatal overdose	<p>Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique Autre [176] [109] [46]</p>	<p>Risque de biais: Aucun(e) 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)</p>
Fatal overdose	<p>Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Etude primaire Autre [109] [46] [176]</p>	<p>Risque de biais: Aucun(e) 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)</p>

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., Tvinnemose 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., Lundberg 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](#)

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

Recommandation Forte

Recommandation 6: Nous recommandons de limiter la dose prescrite à moins de 90 mg d'équivalent morphine par jour, plutôt que de ne pas établir de limite de dose ou de considérer une limite plus haute

Une dose supérieure à 90 mg d'équivalent morphine par jour peut être cependant bénéfique pour certains patients. Avant de prescrire pour un patient plus de 90 mg d'équivalent morphine par jour, il peut être judicieux d'obtenir un second avis médical auprès d'un collègue clinicien.

Information Clé

Bénéfices et risques

Importants bénéfices nets de l'option recommandée

En moyenne, le soulagement de la douleur et l'amélioration de la capacité fonctionnelle sont très faibles, voire nuls, à différentes doses d'opioïdes; or, le risque de surdose non mortelle augmenterait : 0,2 % à <20 mg d'équivalent morphine par jour, 0,7 % de 50 à 99 mg et 1,8 % à ≥100 mg. Le risque de surdose mortelle augmente également à doses plus fortes : 0,1 % à <20 mg d'équivalent morphine par jour, 0,14 % de 20 à 49 mg, 0,18 % de 50 à 99 mg et 0,23 % à ≥100 mg.

Qualité de l'évidence

Modérée

Le niveau de certitude est élevé pour les éléments relatifs à la douleur, à la capacité physique fonctionnelle et à la surdose mortelle est élevée. Celle pour la surdose non mortelle est modérée, en raison du nombre restreint d'événements.

La mort, la surdose non mortelle, la dépendance et le détournement associés à la prise d'opioïdes surviennent seulement chez les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse à qui on prescrit des opioïdes. Nous estimons donc que le taux d'événements indésirables chez les patients qui ne prennent pas d'opioïdes est nul. Par conséquent, à partir d'études comportant un seul groupe de patients prenant des opioïdes, nous pouvons déduire que le taux d'événements représente la différence entre le taux d'événements chez les patients prenant des opioïdes par rapport à ceux qui n'en prennent pas.

Valeurs et préférences

Importante variabilité attendue, ou incertaine

Les patients accordent une grande importance au soulagement de la douleur, mais aussi à la prévention des événements indésirables

que sont les nausées, vomissements et constipations graves. Ces événements indésirables pourraient même peser plus dans la balance qu'un soulagement modeste de la douleur.

La société dans son ensemble valorise beaucoup la prévention d'effets indésirables rares, mais graves comme la dépendance, la surdose et la mort, comme le reflètent les décisions prises en ce qui a trait à d'autres médicaments ayant ce type d'effets et les réactions publiques et politiques au détournement, à la dépendance et à la mort associés à la prise d'opioïdes.

Accordant peu d'importance à la prévention des effets indésirables graves, mais rares comme la dépendance, la surdose ou la mort, les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse sont souvent prêts à courir ce risque pour un soulagement léger, mais important de leur douleur. Or, quand ils sont aux prises avec un tel effet indésirable, leurs valeurs tendent à se rapprocher de celles de la société.

Ressources

Problème important ou potentiel mais non examinée

Notre revue systématique a retrouvé des données scientifiques en faveur d'une importante hausse du risque de surdose mortelle ou non à des doses d'opioïdes ≥ 100 mg d'équivalent morphine par jour. Certaines provinces canadiennes (notamment la Nouvelle-Écosse et la Colombie-Britannique) ont déjà adopté la recommandation des lignes directrices des Centres pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC) pour la prescription d'opioïdes contre la douleur chronique indiquant d'éviter d'augmenter la dose à ≥ 90 mg d'équivalent morphine par jour ou de justifier pleinement la décision de doser à ≥ 90 mg d'équivalent morphine par jour¹⁹⁵. Pour favoriser l'adoption de notre recommandation, nous avons réduit le seuil pour notre recommandation forte de moins de 100 mg à moins de 90 mg d'équivalent morphine par jour.

Incidence économique de l'abus d'opioïdes

Les coûts médicaux de l'abus d'opioïdes sont considérables, en partie à cause des comorbidités qui y sont associées. Quand ces coûts sont assumés par les régimes d'assurance, cela alourdit le fardeau sur la société, dont les estimations varient de 900 à 2 551 € par patient par année en Europe jusqu'à un surcoût annuel moyen de 15 183 \$ US par bénéficiaire du programme Medicaid aux États-Unis. Par ailleurs, les risques ne se limitent pas qu'aux patients, comme l'illustrent l'exposition accidentelle d'enfants aux opioïdes d'ordonnance et les comportements criminels liés aux drogues. Les coûts indirects comprennent le fardeau économique de la physico-dépendance non traitée aux opioïdes, les actes criminels et la perte de productivité.

Raison

Les études observationnelles fournissent un niveau de certitude modéré d'une augmentation progressive de la probabilité de surdose accidentelle non mortelle ou mortelle à mesure que la dose prescrite d'opioïdes augmente. Ces issues sévères sont très rares chez les patients à qui l'on prescrit moins de 50 mg d'équivalent morphine par jour, mais augmentent chez ceux à qui l'on prescrit des doses de 50 à 90 mg et, bien que toujours rares, augmentent encore quand on prescrit des doses supérieures à 90 mg. *Cette recommandation n'a pas pour but d'encadrer l'utilisation d'opioïdes dans le traitement de la dépendance aux opioïdes ou d'un trouble lié à la consommation 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 opioid dose	Limit opioid dose to a particular maximum dose		
Pain 3 months	Basé sur des données de 3,519 chez des patients 6 Études	Within-study comparisons found no evidence for a dose-response effect on pain (meta-regression p-value=0.49).		Elevée	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	Within-study comparisons found no evidence for a dose-response effect on physical function (meta-regression p-value=0.22).		Elevée	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	Within-study comparisons found no evidence for a dose-response effect on gastrointestinal side effects (meta-regression p-value=0.09).		Elevée	Limiting opioid dose to a particular maximum dose results in little or no difference in gastrointestinal side effects.
Addiction	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	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	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	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	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	Limiting opioid dose to a particular maximum dose likely results in a reduction in the risk of non-fatal overdose.
Diversion	Basé sur des données de	Among US adults, the prevalence of		Modérée	Limiting opioid dose to a

1 year	472,200 chez des patients 1 Études	nonmedical use of prescription opioids was 4.9% (95% CI 4.58-5.22%) in 2013.	Due to serious risk of bias	particular maximum dose likely results in little or no difference in the risk of diversion.
--------	------------------------------------	--	-----------------------------	---

Détails sur les études et l'évaluation de la certitude

Pain	Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique Autre [69] [229] [50] [143] [217] [171]	Risque de biais: Aucun(e) Incohérence: Aucun(e) Evidence indirecte: Aucun(e) Imprécision: Aucun(e) Biais de publication: Aucun(e) Mostly commercially funded studies ;
Physical function	Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique Autre [50] [171] [217] [69]	Risque de biais: Aucun(e) Incohérence: Aucun(e) Evidence indirecte: Aucun(e) Imprécision: Aucun(e) Biais de publication: Aucun(e) Mostly commercially funded studies ;
Gastrointestinal side effects	Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique Autre [171] [217] [50] [69] [229] [143]	Risque de biais: Aucun(e) Incohérence: Aucun(e) Evidence indirecte: Aucun(e) Imprécision: Aucun(e) Biais de publication: Aucun(e) Mostly commercially funded studies ;
Addiction	Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Etude primaire Autre [55] [1] [100] [14] [142] [47] [159] [64] [187]	Risque de biais: Aucun(e) Incohérence: Sérieux Point estimates vary widely (0.7%-15.7%) ; Evidence indirecte: Aucun(e) Imprécision: Aucun(e) Biais de publication: Aucun(e)
Fatal overdose	Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Etude primaire Autre [113]	Risque de biais: Aucun(e) 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)
Non-fatal overdose	Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Etude primaire Autre [54]	Risque de biais: Aucun(e) Incohérence: Aucun(e) Evidence indirecte: Aucun(e) Imprécision: Sérieux Small number of events ; Biais de publication: Aucun(e)
Diversion	Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Etude primaire Autre [94]	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 qui débutent un traitement opioïde, nous suggérons de limiter la dose prescrite à moins de 50 mg d'équivalent morphine par jour

Cette recommandation de limiter la dose prescrite à moins de 50 mg d'équivalent morphine par jour est une recommandation faible. Cela tient compte du fait que certains patients sont prêts à accepter les risques associés à une dose supérieure à 50 mg afin de diminuer leur douleur.

Information Clé**Bénéfices et risques**

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

En moyenne, le soulagement de la douleur et l'amélioration de la capacité fonctionnelle sont très faibles, voire nuls, à différentes doses d'opioïdes; or, le risque de surdose non mortelle augmenterait : 0,2 % à <20 mg d'équivalent morphine par jour, 0,7 % de 50 à 99 mg et 1,8 % à \geq 100 mg. Le risque de surdose mortelle augmente également à doses plus fortes : 0,1 % à <20 mg d'équivalent morphine par jour, 0,14 % de 20 à 49 mg, 0,18 % de 50 à 99 mg et 0,23 % à \geq 100 mg.

Qualité de l'évidence

Modérée

Le niveau de certitude est élevé pour les éléments relatifs à la douleur, à la capacité physique fonctionnelle et à la surdose mortelle est élevée. Celle pour la surdose non mortelle est modérée, en raison du nombre restreint d'événements.

La mort, la surdose non mortelle, la dépendance et le détournement associés à la prise d'opioïdes surviennent seulement chez les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse à qui on prescrit des opioïdes. Nous estimons donc que le taux d'événements indésirables chez les patients qui ne prennent pas d'opioïdes est nul. Par conséquent, à partir d'études comportant un seul groupe de patients prenant des opioïdes, nous pouvons déduire que le taux d'événements représente la différence entre le taux d'événements chez les patients prenant des opioïdes par rapport à ceux qui n'en prennent pas.

Valeurs et préférences

Importante variabilité attendue, ou incertaine

Les patients accordent une grande importance au soulagement de la douleur, mais aussi à la prévention des événements indésirables que sont les nausées, vomissements et constipations graves. Ces événements indésirables pourraient même peser plus dans la balance qu'un soulagement modeste de la douleur.

La société dans son ensemble valorise beaucoup la prévention d'effets indésirables rares, mais graves comme la dépendance, la surdose et la mort, comme le reflètent les décisions prises en ce qui a trait à d'autres médicaments ayant ce type d'effets et les réactions publiques et politiques au détournement, à la dépendance et à la mort associés à la prise d'opioïdes.

Accordant peu d'importance à la prévention des effets indésirables graves, mais rares comme la dépendance, la surdose ou la mort, les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse sont souvent prêts à courir ce risque pour un soulagement léger, mais important de leur douleur. Or, quand ils sont aux prises avec un tel effet indésirable, leurs valeurs tendent à se rapprocher de celles de la société.

Ressources

Problème important ou potentiel mais non examinée

Notre revue systématique a retrouvé des données scientifiques en faveur d'une importante hausse du risque de surdose mortelle ou non à des doses d'opioïdes \geq 100 mg d'équivalent morphine par jour. Certaines provinces canadiennes (notamment la Nouvelle-Écosse et la Colombie-Britannique) ont déjà adopté la recommandation des lignes directrices des Centres pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC) pour la prescription d'opioïdes contre la douleur chronique indiquant d'éviter d'augmenter la dose à \geq 90 mg d'équivalent morphine par jour ou de justifier pleinement la décision de doser à \geq 90 mg d'équivalent morphine par jour. Pour favoriser l'adoption de notre recommandation, nous avons réduit le seuil pour notre recommandation forte de moins de 100 mg à moins de 90 mg d'équivalent morphine par jour.

Incidence économique de l'abus d'opioïdes

Les coûts médicaux de l'abus d'opioïdes sont considérables, en partie à cause des comorbidités qui y sont associées. Quand ces coûts sont assumés par les régimes d'assurance, cela alourdit le fardeau sur la société, dont les estimations varient de 900 à 2 551 € par

patient par année en Europe jusqu'à un surcoût annuel moyen de 15 183 \$ US par bénéficiaire du programme Medicaid aux États-Unis. Par ailleurs, les risques ne se limitent pas qu'aux patients, comme l'illustrent l'exposition accidentelle d'enfants aux opioïdes d'ordonnance et les comportements criminels liés aux drogues. Les coûts indirects comprennent le fardeau économique de la physico-dépendance non traitée aux opioïdes, les actes criminels et la perte de productivité.

Raison

Les études observationnelles fournissent un niveau de certitude modéré d'une augmentation progressive de la probabilité de surdose accidentelle non mortelle ou mortelle à mesure que la dose prescrite d'opioïdes augmente. Ces issues sévères sont très rares chez les patients à qui l'on prescrit moins de 50 mg d'équivalent morphine par jour, mais augmentent chez ceux à qui l'on prescrit des doses de 50 à 90 mg et, bien que toujours rares, augmentent encore quand on prescrit des doses supérieures à 90 mg. *Cette recommandation n'a pas pour but d'encadrer l'utilisation d'opioïdes dans le traitement de la dépendance aux opioïdes ou d'un trouble lié à la consommation 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 opioid dose	Limit opioid dose to a particular maximum dose		
Pain 3 months	Basé sur des données de 3,519 chez des patients 6 Études	Within-study comparisons found no evidence for a dose-response effect on pain (meta-regression p-value=0.49).		Elevée	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	Within-study comparisons found no evidence for a dose-response effect on physical function (meta-regression p-value=0.22).		Elevée	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	Within-study comparisons found no evidence for a dose-response effect on gastrointestinal side effects (meta-regression p-value=0.09).	Elevée	Limiting opioid dose to a particular maximum dose results in little or no difference in gastrointestinal side effects.
Addiction	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	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	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	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	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	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	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	Limiting opioid dose to a particular maximum dose likely results in little or no difference in the risk of diversion.

Détails sur les études et l'évaluation de la certitude

Pain	Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique Autre [69] [229] [50] [143] [217] [171]	Risque de biais: Aucun(e) Incohérence: Aucun(e) Evidence indirecte: Aucun(e) Imprécision: Aucun(e) Biais de publication: Aucun(e) Mostly commercially funded studies ;
Physical function	Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique Autre [50] [171] [217] [69]	Risque de biais: Aucun(e) Incohérence: Aucun(e) Evidence indirecte: Aucun(e) Imprécision: Aucun(e) Biais de publication: Aucun(e) Mostly commercially funded studies ;
Gastrointestinal side effects	Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique Autre [171] [217] [50] [69]	Risque de biais: Aucun(e) Incohérence: Aucun(e) Evidence indirecte: Aucun(e) Imprécision: Aucun(e)

	[229] [143]	Biais de publication: Aucun(e) Mostly commercially funded studies ;
Addiction	Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Etude primaire Autre [55] [1] [100] [14] [142] [47] [159] [64] [187]	Risque de biais: Aucun(e) Incohérence: Sérieux Point estimates vary widely (0.7%-15.7%) ; Evidence indirecte: Aucun(e) Imprécision: Aucun(e) Biais de publication: Aucun(e)
Fatal overdose	Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Etude primaire Autre [113]	Risque de biais: Aucun(e) 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)
Non-fatal overdose	Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Etude primaire Autre [54]	Risque de biais: Aucun(e) Incohérence: Aucun(e) Evidence indirecte: Aucun(e) Imprécision: Sérieux Small number of events ; Biais de publication: Aucun(e)
Diversion	Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Etude primaire Autre [94]	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)

4 - Rotation et sevrage des opioïdes chez les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse

Cette section encadre les pratiques associées au sevrage et à la rotation des opioïdes.

Recommandation 8: Pour les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse sous traitement opioïde, dont la douleur persiste ou qui ont des effets indésirables gênants

Recommandation Faible

Nous suggérons une rotation à un autre opioïde plutôt que la poursuite du même opioïde

Chez ces patients, la rotation des opioïdes facilite la diminution de dose de l'opioïde à sevrer.

Conseils Pratiques

La rotation d'opioïdes peut être utile chez certains patients aux prises avec une douleur non contrôlée ou des effets indésirables intolérables, ou devant opter pour une nouvelle voie d'administration des opioïdes (p. ex. transdermique). Un exemple fréquent de rotation d'opioïdes consiste à remplacer la morphine par un autre opioïde courant, puisque les métabolites actifs de la morphine peuvent causer de la somnolence et de la confusion, surtout chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Étant donné que les tableaux d'équianalgésie ne fournissent qu'une vague approximation de la puissance de l'équivalent opioïde, on calcule la dose équianalgésique du nouvel opioïde selon le tableau 5 en réduisant la dose calculée de 25 à 50 % pour minimiser le risque de surdose accidentelle. Pour les patients chez qui la rotation d'opioïdes se justifie par une douleur intense non contrôlée, l'administration d'une dose équianalgésique sans réduction de la dose peut être raisonnable. La rotation d'un opioïde usuel à la méthadone est plus compliquée et doit se faire par un praticien d'expérience²⁰³.

Le clinicien pourra se référer aux indications suivantes s'il a recours à une rotation d'opioïdes pour réduire la dose :

1. diminuer la dose totale quotidienne de l'opioïde oral actuel de 10 à 30 % tout en commençant le nouvel opioïde oral à la plus faible dose totale quotidienne pour la préparation;
2. diminuer la dose totale quotidienne de l'opioïde actuel de 10 à 25 % par semaine tout en augmentant la posologie du nouvel opioïde de 10 à 20 % par semaine en vue d'un remplacement en 3 à 4 semaines.

Le praticien peut se servir de l'outil de conversion des opioïdes pour la rotation d'opioïdes : http://nationalpaincentre.mcmaster.ca/opioidmanager/documents/opioid_manager_switching_opioids.pdf

Tableau 5 : Tableau de conversion des opioïdes

Opioïde*	Pour convertir à l'équivalent morphine oral, multiplier par :	Pour convertir de l'équivalent morphine oral, multiplier par :	50 mg d'équivalent morphine	90 mg d'équivalent morphine
Préparations orales (mg/jour)				
Codéine	0,15 (0,1-0,2)	6,67	334 mg/jour	600 mg/jour
Hydromorphone	5	0,2	10 mg/jour	18 mg/jour
Morphine	1	1	50 mg/jour	90 mg/jour
Oxycodone	1,5	0,667	33 mg/jour	60 mg/jour
Tapentadol	0,3-0,4	2,5-3,33	160	300
Tramadol	0,1-0,2	6	300	540**

*Les ratios de conversion pour les opioïdes sont soumis aux variations de la cinétique régies par la génétique et les autres médicaments.

**La dose quotidienne maximale recommandée de tramadol est de 300 mg à 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 produire un important soulagement de la douleur et une amélioration notable de la capacité physique fonctionnelle, sans effet marqué sur la dépendance ou le détournement. Son effet sur l'incidence des effets indésirables gastro-intestinaux est incertain.

Qualité de l'évidence

Basse

Le niveau de certitude relatif à la douleur et à la capacité physique fonctionnelle est faible, en raison de l'absence de groupe témoin. Deux études (Galvez, 2013 et Choquette, 2008) présentaient une importante perte de suivi (25 %). Le niveau de certitude relatif à la dépendance, au détournement et au succès de la rotation d'opioïdes est modérée.

Valeurs et préférences

Importante variabilité attendue, ou incertaine

Les patients accordent une grande importance au soulagement de la douleur, mais aussi à la prévention des événements indésirables que sont les nausées, vomissements et constipations graves. Ces événements indésirables pourraient même peser plus dans la balance qu'un soulagement modeste de la douleur.

Ressources

Problème important ou potentiel mais non examinée

Incidence économique de l'abus d'opioïdes

Les coûts médicaux de l'abus d'opioïdes sont considérables, en partie à cause des comorbidités qui y sont associées. Quand ces coûts sont assumés par les régimes d'assurance, cela alourdit le fardeau sur la société, dont les estimations varient de 900 à 2 551 € par patient par année en Europe jusqu'à un surcoût annuel moyen de 15 183 \$ US par bénéficiaire du programme Medicaid aux États-Unis. Par ailleurs, les risques ne se limitent pas qu'aux patients, comme l'illustrent l'exposition accidentelle d'enfants aux opioïdes d'ordonnance et les comportements criminels liés aux drogues. Les coûts indirects comprennent le fardeau économique de la physico-dépendance non traitée aux opioïdes, les actes criminels et la perte de productivité.

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 (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
		No change in opioid therapy	Rotation to other opioids		
Pain up to 8 months	Basé sur des données de 524 chez des patients 5	Mean change score on 11 point numeric rating scale was -3.3 (95% CI -3.5 to -3.1)		Basse	Rotation to other opioids may may result in a large

	Études			
Physical function 2-3 months	Basé sur des données de 206 chez des patients 2 Études	Mean change score of SF-36 physical function subscale was 16.7 (95% CI 15.0-18.4)	Basse	reduction in pain. 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	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	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	Across 4 studies, 253 out of 349 patients (72.5%) successfully rotated opioids.	Modérée Due to serious indirectness	Success of opioid rotation is likely high in this patient population.
Addiction 2-9 months	Basé sur des données de 167 chez des patients 2 Études	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	Rotation to other opioids likely results in little or no difference on risk of addiction.
Diversión 34 months	Basé sur des données de 48 chez des patients 1 Études	Four patients (8.3%) failed treatment due to drug diversion.	Modérée Due to serious imprecision	Rotation to other opioids likely results in little or no difference on risk of diversion

Détails sur les études et l'évaluation de la certitude

Pain	Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique Autre [68] [70] [39] [81] [140]	<p>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 ;</p> <p>Incohérence: Aucun(e)</p> <p>Evidence indirecte: Aucun(e)</p> <p>Imprécision: Aucun(e)</p> <p>Biais de publication: Aucun(e)</p>
Physical function	Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique Autre [68] [39]	<p>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 ;</p> <p>Incohérence: Aucun(e)</p>

		<p>Evidence indirecte: Aucun(e) Imprécision: Aucun(e) Biais de publication: Aucun(e)</p>
Gastrointestinal side effects	<p>Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique Autre [192] [140] [70] [166] [39] [68]</p>	<p>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)</p>
Success of opioid rotation	<p>Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique Autre [140] [39] [179] [68]</p>	<p>Risque de biais: Aucun(e) 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)</p>
Addiction	<p>Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique Autre [166] [39]</p>	<p>Risque de biais: Aucun(e) 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)</p>
Diversion	<p>Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Etude primaire Autre [179]</p>	<p>Risque de biais: Aucun(e) Incohérence: Aucun(e) Evidence indirecte: Aucun(e) Imprécision: Sérieux Low number of patients ;</p>

Recommandation 9: Pour les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse prenant 90 mg ou plus d'équivalent morphine d'opioïdes par jour

Recommandation Faible

Nous suggérons de réduire progressivement la dose d'opioïde jusqu'à la dose minimale efficace, quitte à potentiellement arrêter le traitement opioïde, plutôt que de le poursuivre sans faire de changements.

Certains patients sont susceptibles de ressentir une augmentation considérable de leur douleur ou une dégradation de leur niveau fonctionnel pendant plus d'un mois après une réduction de dose minime. La stratégie de sevrage opioïde peut être arrêtée transitoirement ou définitivement chez ces patients.

Conseils Pratiques

Plusieurs raisons peuvent justifier le sevrage opioïde :

- absence de soulagement de la douleur ou d'amélioration des fonctions;

- non-observance du traitement;
- signes d'abus;
- événement indésirable grave lié aux opioïdes;

- demande du patient.

Autrement, tous les patients qui suivent un traitement aux opioïdes à long terme, peu importe la dose, doivent régulièrement être évalués et informés des bénéfices et des risques du traitement et des bénéfices potentiels du sevrage.

Les bénéfices des opioïdes peuvent s'atténuer avec le temps (en raison de la tolérance ou de l'hyperalgie) et certains patients peuvent les définir, partiellement ou totalement, par le soulagement des symptômes de sevrage entre deux doses. Les risques potentiels des opioïdes augmentent généralement avec la dose, et certains pourraient ne pas être associés aux médicaments (particulièrement la dépression, le déséquilibre hormonal, le trouble du sommeil et l'hyperalgie induite par les opioïdes).

La priorité va au sevrage graduel des patients prenant de fortes doses (≥ 90 mg d'équivalent morphine par jour). L'équilibre bénéfices/risques est défavorable à des doses supérieures à 90 mg d'équivalent morphine par jour. Pour ces patients, les risques potentiels du traitement dépassent souvent les bénéfices sur la douleur et les fonctions.

Les patients doivent participer activement à l'analyse des avantages d'une réduction graduelle de la dose, notamment la possibilité d'améliorer le contrôle de la douleur et la qualité de vie. On prépare le patient au sevrage en optimisant les stratégies non opioïdes de gestion de la douleur, en établissant des objectifs fonctionnels réalistes, en maximisant le soutien psychosocial, en créant un calendrier de réduction de la dose et de consultations de suivi et en mettant en place un plan de gestion des symptômes du sevrage et de la douleur émergente. L'établissement d'un plan rassure le patient et favorise sa participation au processus (voir la fiche d'information sur le sevrage à l'intention des patients à l'annexe 1).

Une réduction graduelle de dose de 5 à 10 % de l'équivalent morphine toutes les 2 à 4 semaines avec suivi fréquent constitue un taux raisonnable de sevrage opioïde. Le remplacement d'opioïdes à libération immédiate pour d'autres à libération contrôlée selon une posologie fixe peut aider certains patients à observer le plan de sevrage. Les patients et les médecins peuvent consulter un pharmacien pour les aider à planifier les réductions de dose.

Autres méthodes de sevrage :

- Réduction immédiate ou rapide de la dose sur quelques jours ou semaines : Cette méthode peut causer des symptômes intenses de sevrage et doit se faire sous supervision médicale dans un centre de sevrage.
- Sevrage à l'aide de méthadone ou d'une préparation de buprénorphine et de naloxone : les patients peuvent essayer une rotation à la méthadone ou à une préparation de buprénorphine et de naloxone, suivie d'un sevrage graduel. Au Canada, les médecins doivent obtenir une exemption du gouvernement fédéral pour prescrire de la méthadone aux fins de traitement de la douleur ou de la dépendance. La formation supplémentaire exigée pour la prescription d'une préparation de buprénorphine et de naloxone varie d'une province à l'autre. S'il ne connaît pas bien l'utilisation de ce type de préparations, le médecin doit consulter un collègue expert.

Pour les patients qui peinent à suivre le plan de sevrage (douleur ou symptômes de sevrage pénibles ou intolérables, diminution des fonctions qui persiste plus de quatre semaines), il peut être utile d'interrompre le sevrage et de réévaluer la douleur, l'état clinique et la stratégie d'adaptation du patient ainsi que l'approche de sevrage pour formuler un plan d'action (voir la recommandation 10).

Pour les patients chez qui apparaissent des symptômes importants de maladie mentale ou de comportement ambigu associés au médicament, la consultation d'experts locaux s'impose.

Le médecin doit encourager son patient à réduire sa dose d'opioïdes à la plus faible possible sans perte de capacité fonctionnelle atteinte antérieurement. Certains patients ne cesseront pas leur prise d'opioïdes, mais toute réduction de la dose est bénéfique.

Information Clé

Bénéfices et risques

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

Le sevrage peut mener à une forte réduction de la dose, voire à l'interruption complète de la prise d'opioïdes, ce qui peut diminuer le risque de préjudices qui y sont liés. Son effet sur la douleur est incertain.

Qualité de l'évidence

Basse

Le niveau de certitude relatifs à la douleur est très faible, en raison du risque élevé de biais (absence de groupe témoin) et d'imprécision (nombre limité de patients). Le niveau de certitude relatifs à la réussite du sevrage est faible, en raison du manque de précision (nombre limité de patients) et de l'effet indirect (les deux études définissant différemment la réussite, l'une comme le sevrage complet des opioïdes [Baron, 2006] et l'autre comme l'atteinte d'une dose inférieure à celle de référence [Harden, 2015]).

Valeurs et préférences

Importante variabilité attendue, ou incertaine

Les patients accordent une grande importance au soulagement de la douleur, mais aussi à la prévention des événements indésirables que sont les nausées, vomissements et constipations graves. Ces événements indésirables pourraient même peser plus dans la balance qu'un soulagement modeste de la douleur. Les patients se préoccupent également des effets négatifs du sevrage opioïde (notamment la souffrance aiguë, l'augmentation de la douleur et la limitation fonctionnelle) que peuvent causer la diminution ou l'interruption des opioïdes.

La société dans son ensemble valorise beaucoup la prévention d'effets indésirables rares, mais graves comme la dépendance, la surdose et la mort, comme le reflètent les décisions prises en ce qui a trait à d'autres médicaments ayant ce type d'effets et les réactions publiques et politiques au détournement, à la dépendance et à la mort associés à la prise d'opioïdes.

Pour les patients en sevrage opioïde, on accorde une grande importance à la prévention des effets indésirables rares, mais graves, mais aussi à la prévention de la souffrance aiguë causée par le sevrage et à l'autonomie du patient dans ces circonstances.

Ressources

Problème important ou potentiel mais non examinée

Incidence économique de l'abus d'opioïdes

Les coûts médicaux de l'abus d'opioïdes sont considérables, en partie à cause des comorbidités qui y sont associées. Quand ces coûts sont assumés par les régimes d'assurance, cela alourdit le fardeau sur la société, dont les estimations varient de 900 à 2 551 € par patient par année en Europe jusqu'à un surcoût annuel moyen de 15 183 \$ US par bénéficiaire du programme Medicaid aux États-Unis. Par ailleurs, les risques ne se limitent pas qu'aux patients, comme l'illustrent l'exposition accidentelle d'enfants aux opioïdes d'ordonnance et les comportements criminels liés aux drogues. Les coûts indirects comprennent le fardeau économique de la physico-dépendance non traitée aux opioïdes, les actes criminels et la perte de productivité.

Raison

La réduction de la dose d'opioïdes peut diminuer les effets indésirables, notamment les troubles cognitifs et la probabilité d'une surdose accidentelle mortelle ou non. Si elle ne se fait pas lentement, la réduction peut entraîner une augmentation de la douleur, une diminution des fonctions ou des symptômes hautement aversifs de sevrage opioïde.

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	Résumé/ Conclusion
		Keeping the dose of opioid the same	Tapering of opioid		

				l'évidence)
Pain up to 1 year	Basé sur des données de 73 chez des patients 2 Études	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	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	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	Success of tapering may be high in this patient population.

Détails sur les études et l'évaluation de la certitude

Pain	Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Etude primaire Autre [15] [96]	<p>Risque de biais: Sérieux Two out of three studies (Baron et al 2006, Harden et al 2015) implemented tapering strategy without a comparison group ;</p> <p>Incohérence: Aucun(e)</p> <p>Evidence indirecte: Aucun(e)</p> <p>Imprecision: Sérieux Small number of patients ;</p>
Success of tapering	Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique Autre [15] [96]	<p>Risque de biais: Aucun(e)</p> <p>Incohérence: Aucun(e)</p> <p>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 ;</p> <p>Imprecision: Sérieux Small number of patients ;</p>

Recommandation 10: Pour les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse recevant un traitement opioïde et qui ont de grandes difficultés à réduire progressivement leur dose d'opioïdes

Recommandation Forte

Nous recommandons d'adresser ces patients vers un programme de prise en charge multidisciplinaire de la douleur

Compte tenu du coût élevé des programmes de prise en charge multidisciplinaires de la douleur, de leur disponibilité et capacité limitées, on peut envisager une collaboration multidisciplinaire de plusieurs professionnels de la santé (peuvent être inclus : le médecin traitant, un infirmier, un pharmacien, un physiothérapeute, un chiropraticien, un kinésologue, un ergothérapeute, un psychiatre et un psychologue).

Conseils Pratiques

Le sevrage peut causer l'apparition ou la réapparition d'une déficience fonctionnelle ou psychologique, de comportements déviants par rapport à l'usage des opioïdes ou de comportements indiquant l'émergence ou la présence d'un trouble de toxicomanie.

Information Clé

Bénéfices et risques

Importants bénéfices nets de l'option recommandée

Les programmes de prise en charge multidisciplinaire sont probablement associés à la réussite de l'arrêt des opioïdes, mais leur effet sur la douleur ou la capacité physique fonctionnelle est incertain.

Qualité de l'évidence

Modérée

Le niveau de certitude relatifs à la douleur et à la capacité physique fonctionnelle est très faible, en raison d'un important risque de biais et d'imprécision. Le niveau de certitude relatif à la réussite du sevrage est modéré, en raison d'une importante imprécision.

Valeurs et préférences

Importante variabilité attendue, ou incertaine

Les patients accordent une grande importance au soulagement de la douleur, mais aussi à la prévention des événements indésirables que sont les nausées, vomissements et constipations graves. Ces événements indésirables pourraient même peser plus dans la balance qu'un soulagement modeste de la douleur. Les patients se préoccupent également des effets négatifs du sevrage opioïde (notamment la souffrance aiguë, l'augmentation de la douleur et la limitation fonctionnelle) que peuvent causer la diminution ou l'interruption des opioïdes.

La société dans son ensemble valorise beaucoup la prévention d'effets indésirables rares, mais graves comme la dépendance, la surdose et la mort, comme le reflètent les décisions prises en ce qui a trait à d'autres médicaments ayant ce type d'effets et les réactions publiques et politiques au détournement, à la dépendance et à la mort associés à la prise d'opioïdes.

Pour les patients en sevrage opioïde, on accorde une grande importance à la prévention des effets indésirables rares, mais graves, mais aussi à la prévention de la souffrance aiguë causée par le sevrage et à l'autonomie du patient dans ces circonstances.

Ressources

Problème important ou potentiel mais non examinée

La disponibilité des programmes de prise en charge multidisciplinaire de la douleur est très limitée, la principale barrière étant le manque de financement des ministères provinciaux de la Santé. Leur efficacité dans le soulagement de la douleur complexe est évidente, mais leur efficience est encore controversée. Ils sont généralement réservés aux centres universitaires de soins tertiaires où les professionnels de la santé, notamment les psychologues et les physiothérapeutes, font partie du programme de gestion de la douleur. Ces programmes sont également limités par la langue, la culture et les barrières géographiques. Les patients habitant assez loin de ces centres peuvent être dans l'impossibilité de s'y rendre à plusieurs reprises. Les patients doivent également être motivés à poursuivre les interventions psychologiques et physiques : ils doivent participer activement à leurs soins et avoir des attentes réalistes des bénéfices.

Raison

Les études fournissent un niveau de certitude modéré que, chez les patients cherchant à réduire ou à arrêter le traitement aux opioïdes, mais éprouvant beaucoup de difficultés avec le sevrage ou l'arrêt du traitement, les programmes de prise en charge multidisciplinaire de la douleur peuvent augmenter considérablement la probabilité de réussir le sevrage ou l'arrêt.

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 1-2 years	Basé sur des données de 102 chez des patients 1 Études	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	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	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	Multidisciplinary programs likely result in a large proportion of patients who successfully taper opioids.
Physical Function 1-2 years	Basé sur des données de 102 chez des patients 1 Études	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	We are uncertain about the effects of multidisciplinary programs on physical function.

Détails sur les études et l'évaluation de la certitude

Pain	Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Etude primaire Autre [126]	Risque de biais: Sérieux Studies lacked a comparison group ; Incohérence: Aucun(e) Evidence indirecte: Aucun(e) Imprécision: Sérieux Small number of patients ;
Success of tapering	Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique Autre [126] [102]	Risque de biais: Aucun(e) Incohérence: Aucun(e) Evidence indirecte: Aucun(e) Imprécision: Sérieux Small number of patients ;
Physical Function	Les résultats/effets de l'intervention sont issus	Risque de biais: Sérieux Studies lacked a comparison group ; Incohérence: Aucun(e)

de Revue systématique
Autre [126]

Evidence indirecte: Aucun(e)
Imprécision: Sérieux Small number of patients ;

5 - Énoncés de bonne pratique

Informed consent

Recommandation De Pratique Clinique

Le médecin traitant un patient souffrant de douleur chronique non cancéreuse à qui il a prescrit des opioïdes doit examiner les contre-indications potentielles et échanger l'information pertinente avec l'omnipraticien du patient (s'il y a lieu) ou son pharmacien.

Monitoring

Recommandation De Pratique Clinique

Le médecin surveille son patient souffrant de douleur chronique non cancéreuse qui suit un traitement aux opioïdes pour évaluer sa réponse au traitement et modifier celui-ci au besoin.

Contraindications

Recommandation De Pratique Clinique

Le médecin obtient le consentement éclairé du patient avant d'amorcer un traitement aux opioïdes contre la douleur chronique non cancéreuse. Une discussion sur les bénéfices potentiels, les effets indésirables et les complications facilitera la prise de décision commune sur le bien-fondé d'un tel traitement.

6 - 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

Premier énoncé d'orientation : Limitation de la dose d'opioïdes prescrite

Note D'information

Les risques de surdose et de détournement obligent à limiter la dose prescrite en une seule fois. Les législateurs ont abordé ce problème de différentes façons. L'Ordre des médecins et chirurgiens de l'Ontario a déclaré qu'il pourra lancer une enquête sur tout médecin qui prescrit 650 mg de morphine par jour et l'équivalent de 20 000 mg de morphine à un patient en une seule fois (<http://www.cpso.on.ca/Whatsnew/News-Releases/2016/Ensuring-Safe-Opioid-Prescribing>, en anglais seulement). Le Collège des médecins et chirurgiens de la Colombie-Britannique (College of Physicians and Surgeons of British Columbia) a indiqué que la prescription d'opioïdes pour plus de deux mois en une seule fois n'est pas médicalement appropriée (<https://www.cpsbc.ca/for-physicians/college-connector/2014-V02-02/06>, en anglais seulement). La réduction des risques avec ces deux approches n'a toutefois pas été démontrée de façon empirique. Les experts croient qu'il est raisonnable de limiter la dose d'opioïdes prescrite en une fois, tout en reconnaissant que de telles politiques peuvent incommoder les patients qui voyagent pendant de longues périodes. La flexibilité dans de telles situations pourrait s'imposer.

Deuxième énoncé d'orientation : Opioïdes à libération immédiate ou contrôlée

Note D'information

Chez les patients souffrant de douleur persistante, notamment au repos, le clinicien peut prescrire des opioïdes à libération contrôlée à des fins de confort et de simplicité du traitement. La douleur liée à l'activité pourrait ne pas nécessiter de traitement à libération prolongée et le clinicien peut donc amorcer un traitement aux opioïdes à libération immédiate.

L'effet bénéfique et l'innocuité des opioïdes à libération contrôlée ou prolongée par rapport aux préparations à libération immédiate ne sont pas clairement établis. Lorsqu'ils passent d'une préparation à libération immédiate à une dose comparable à libération prolongée, certains patients ont besoin de doses plus fortes pour obtenir un effet analgésique similaire. Le profil de libération de toutes les préparations à libération prolongée ou contrôlée varie d'un médicament à l'autre, mais aussi, pour un même médicament, d'un patient à l'autre. Les patients qui abusent des opioïdes préfèrent les préparations à libération immédiate, peu importe la voie d'administration.

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 Période	Résultats des études	Différence absolue		Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de	Résumé/ Conclusion
		Immediate release opioids	Controlled release opioids		

					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. (Essais cliniques randomisés) Suivi mean 1.38 months	409 pour 1000	450 pour 1000	Difference: 41 plus de pour 1000 (CI 95% 102 moins de - 254 plus de)	Très basse Due to serious risk of bias, Due to serious inconsistency, Due to serious imprecision	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. (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	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. (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	CR opioids may result in little or no difference on physical function compared with IR opioids.

Détails sur les études et l'évaluation de la certitude

Gastrointestinal side effects	Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique dans les études incluses: [18], [2], [34], [162], [110], L'effect basal/comparateur est issu de Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention	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;
Pain	Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique dans les études incluses: [34], [110], [162], [2], [18], L'effect basal/comparateur est issu de Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention	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)
Physical Function	Les résultats/effets de	Risque de biais: Sérieux Large portion of missing participant data (21%-57%);

l'intervention sont issus

de Revue systématique

dans les études incluses:

[110], [162],

L'effect basal/

comparateur est issu de

Bras contrôle de référence

utilisé pour l'intervention

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 dihydrocodeïne in chronic non-malignant pain. Pain 2014;155(5):881-8- [Journal](#)

Troisième énoncé d'orientation : Coprescription avec les opioïdes

Note D'information

Les études disponibles ont fourni des résultats contradictoires en ce qui a trait aux conséquences de l'association d'opioïdes et de sédatifs comme les benzodiazépines. Notre revue systématique a relevé cinq études qui ont exploré le lien entre les benzodiazépines et les événements indésirables : trois ont établi une association avec un risque plus élevé et deux n'en ont pas constaté. La pharmacologie porte à croire que les sédatifs et les opioïdes amplifieraient mutuellement l'effet dépressif, bouleversant l'équilibre bénéfices /risques et augmentant le risque de troubles cognitifs, de chutes, d'accidents de la route et de décès lié à la drogue, bien qu'aucune donnée scientifique ne le confirme. Les experts considèrent que les opioïdes et les benzodiazépines ne devraient que très rarement être prescrits ensemble.

Quatrième énoncé d'orientation : Apnée du sommeil

Note D'information

Le médecin doit aviser son patient souffrant d'apnée du sommeil induite par les opioïdes des risques pour la santé qui y sont associés, notamment les risques liés à la conduite d'un véhicule motorisé. Les médecins pourraient être tenus par la loi d'en aviser les services gouvernementaux de délivrance des permis.

Trois principales approches de traitement s'offrent aux médecins traitant des patients souffrant de troubles respiratoires du sommeil induits par les opioïdes :

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

Puisque les opioïdes causent eux-mêmes de la sédation et de la somnolence diurne, et qu'il y a moins d'éveils chez les patients souffrant d'apnée du sommeil suivant un traitement aux opioïdes que chez ceux qui ne suivent pas de traitement, la valeur du traitement spécifique de l'apnée du sommeil en ce qui a trait à la somnolence diurne est souvent douteuse. La réduction de la dose d'opioïdes chez les patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse représente un traitement de première intention raisonnable. La réduction de la dose d'opioïdes pourrait diminuer l'apnée centrale du sommeil induite par les opioïdes. Les effets de la réduction de la dose d'opioïdes sur l'apnée obstructive du sommeil sont moins certains. Une réplique d'étude du sommeil peut aider à déterminer l'effet de la réduction de la dose d'opioïdes, particulièrement chez les patients souffrant d'apnée centrale ou obstructive grave.

Option 2 : Entreprendre un traitement spécifique contre l'apnée du sommeil sans réduire la dose d'opioïdes.

S'il est impossible de réduire la dose d'opioïdes en raison d'une augmentation de la douleur ou d'une diminution d'une fonction, trois options de ventilation par pression positive (PAP) sont possibles. Généralement efficaces pour le traitement de l'apnée obstructive du sommeil non induite par les opioïdes, les dispositifs de ventilation en pression positive continue (CPAP) sont l'option de choix pour la plupart des patients souffrant d'apnée obstructive symptomatique. Un tel dispositif devrait constituer le traitement de première intention en cas d'apnée obstructive ou centrale. Si une apnée centrale grave persiste (déterminée par la réponse symptomatique au CPAP et les indices polysomnographiques), on peut opter pour un dispositif de ventilation à pression positive à double niveau avec fréquence de sécurité ou un appareil de ventilation auto-asservie. Comme ce type de traitement semble moins bien toléré chez ces patients qu'en cas d'apnée du sommeil non induite par les opioïdes, les traitements de deuxième intention pour l'apnée obstructive comme les dispositifs de repositionnement mandibulaire peuvent s'imposer pour certains patients.

Option 3 : Réduire la dose d'opioïdes et entreprendre un traitement spécifique de l'apnée du sommeil.

Si la réduction de la dose d'opioïdes n'améliore que partiellement l'apnée du sommeil grave, il peut être nécessaire d'entreprendre un traitement PAP. Si l'apnée résiduelle est légère ou modérée, on peut omettre le traitement spécifique ou choisir des approches plus conventionnelles comme la perte de poids ou un dispositif de repositionnement mandibulaire.

Cinquième énoncé d'orientation : Hypogonadisme

Comme la prévalence d'hypogonadisme secondaire est élevée chez ces patients, le médecin traitant un homme suivant un traitement chronique d'opioïdes doit envisager une évaluation de l'hypogonadisme²¹⁶⁻²¹⁹. Il doit informer le patient à qui il a diagnostiqué un hypogonadisme induit par les opioïdes des effets indésirables potentiels à court terme, notamment la baisse de la fonction sexuelle, l'aménorrhée, la fatigue, les changements d'humeur et le risque à long terme d'ostéoporose. Il doit d'abord proposer à son patient un sevrage opioïde pour corriger l'hypogonadisme. Si le sevrage échoue ou est refusé par le patient, le médecin peut lui proposer une thérapie de remplacement de la testostérone.

Notre revue systématique a relevé données scientifiques dont le niveau de certitude est très bas laissant supposer que le remplacement de testostérone diminue la douleur et la dépression et augmente la libido chez les patients traités pour une douleur chronique non cancéreuse. Si le patient et son médecin décident d'entreprendre un essai de thérapie de remplacement de la testostérone, celui-ci doit être mené et surveillé conformément aux directives actuelles au Canada et aux États-Unis. Tous les patients pour qui on envisage une telle thérapie doivent subir une évaluation pour détecter toute contre-indication décrite dans les directives, être informés des bénéfices et des risques potentiels de la thérapie et faire l'objet d'un suivi conformément aux recommandations des directives susmentionnées. En l'absence de réponse marquée, il est conseillé de cesser la thérapie.

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
		Taper opioids to treat hypogonadism.	Hormone replacement therapy while maintaining current opioid dose.		
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. (Études observationnelles) Suivi 14 weeks	2 points (Médiane)	0 points (Médiane)	Très basse Due to serious indirectness, Due to serious imprecision	We are uncertain about the effect of testosterone replacement therapy on pain compared to tapering opioid therapy.
Sexual function	Mesuré par: International			Très basse	We are uncertain about

3 months	<p>index of erectile function, erectile function subscale Echelle: 0-30 Mieux si supérieure Basé sur des données de: 65 chez des patients 1 Études. (Essais cliniques randomisés) Suivi 14 weeks</p>	<p>Difference: MD 0.36 plus de (CI 95% 3.12 moins de - 3.84 plus de)</p>	<p>Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness, Due to serious imprecision</p>	<p>the effect of testosterone replacement therapy on sexual function compared to tapering opioid therapy.</p>
<p>Physical function 3 months</p>	<p>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. (Essais cliniques randomisés) Suivi 14 weeks</p>	<p>16.6 (Moyenne)</p> <p>18 (Moyenne)</p> <p>Difference: MD 0.59 moins de (CI 95% 1.54 moins de - 0.35 plus de)</p>	<p>Très basse Due to serious risk of bias, Due to serious indirectness, Due to serious imprecision</p>	<p>We are uncertain about the effect of testosterone replacement therapy on physical function compared to tapering opioid therapy.</p>
<p>Depression 6-12 months</p>	<p>Basé sur des données de 102 chez des patients 3 Études</p>	<p>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).</p>	<p>Très basse Due to serious risk of bias, Due to serious inconsistency, Due to serious indirectness</p>	<p>We are uncertain about the effect of testosterone replacement therapy on depression compared to tapering opioid therapy.</p>

Détails sur les études et l'évaluation de la certitude

Pain reduction	<p>Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Etude primaire [167], L'effect basal/comparateur est issu de Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention</p>	<p>Risque de biais: Aucun(e) Incohérence: Aucun(e) Evidence indirecte: Sérieux Comparison is testosterone replacement therapy versus placebo (Differences between the intervention/comparator of interest and those studied); Imprécision: Sérieux Only data from one study, Confidence interval includes benefit and harm; Biais de publication: Aucun(e)</p>
Sexual function	<p>Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Etude primaire [17], L'effect basal/comparateur est issu de Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention</p>	<p>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; Imprécision: Sérieux Only data from one study, Confidence interval includes benefit and harm; Biais de publication: Aucun(e)</p>

Physical function	Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Etude primaire [17], L'effect basal/comparateur est issu de Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention	<p>Risque de biais: Sérieux Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Selective outcome reporting ;</p> <p>Incohérence: Aucun(e)</p> <p>Evidence indirecte: Sérieux Differences between the intervention/comparator of interest and those studied ;</p> <p>Imprécision: Sérieux Only data from one study; Confidence interval includes benefit and harm ;</p> <p>Biais de publication: Aucun(e)</p>
Depression	Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Etude primaire Autre [6] [22] [49]	<p>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 ;</p> <p>Incohérence: Sérieux 1 study reported no effect, and 2 reported a significant improvement ;</p> <p>Evidence indirecte: Sérieux Single armed studies looking only at testosterone replacement therapy. No comparison ;</p> <p>Imprécision: Aucun(e)</p> <p>Biais de publication: Aucun(e)</p>

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](#)

6.1 - Stratégies d'atténuation des risques

Nos revues systématiques n'ont relevé que des données scientifiques dont le niveau de certitude est bas ou très bas en ce qui concerne les stratégies visant à réduire les effets néfastes de la prescription d'opioïdes. Dans chacun des cas, les données n'ont pas étayé l'intervention, ni fourni de preuve irréfutable de son inutilité. C'était le cas pour l'utilisation de tests de dépistage de drogues dans l'urine, les ententes de traitement, la coprescription de naloxone en cas de prise d'opioïdes contre la douleur chronique seule, plutôt qu'en cas de dépendance, les préparations à manipulation contrôlée, les programmes d'échange de timbres transdermiques et le choix entre des opioïdes à libération immédiate ou contrôlée.

Notre comité d'experts cliniques a estimé, en général, que les médecins prescripteurs d'opioïdes contre la douleur chronique non cancéreuse doivent envisager la mise en œuvre de stratégies d'atténuation des risques en vue de les réduire. Par ailleurs, il craint que les médecins prescripteurs qui adoptent des stratégies potentiellement inefficaces puissent moins se préoccuper des risques possibles liés aux opioïdes, et être plus enclins à en prescrire contre la douleur chronique non cancéreuse.

Sixième énoncé d'orientation : Dépistage de drogues dans l'urine

Note D'information

Un test de dépistage de drogues dans l'urine de référence peut être utile pour les patients recevant ou envisageant un traitement d'essai aux opioïdes. Le médecin pourra répéter ce test chaque année ou plus fréquemment si le patient présente un risque élevé ou un comportement déviant lié à la drogue. Environ 30 % des tests de dépistage de drogues dans l'urine donneront des résultats anormaux, principalement en raison de la non-détection des opioïdes prescrits et du tétrahydrocannabinol. Or, l'étude formelle du dépistage de drogues dans l'urine comme stratégie d'atténuation des risques s'est limitée à un seul résumé de rapport d'une vaste étude de cohorte rétrospective qui n'a trouvé aucune différence dans les taux de surdose d'opioïdes.

Lorsqu'il demande un test de dépistage de drogues dans l'urine, le médecin doit demander au patient de dresser la liste des médicaments et drogues qu'il a pris récemment et connaître les ressources locales pour l'aider à évaluer les résultats potentiellement faux (positifs ou négatifs). Les divers nécessaires d'immunoessai produisent différentes caractéristiques de réponse et peuvent nécessiter une confirmation à l'aide d'autres tests (chromatographie gazeuse ou spectrométrie de masse, par exemple). Bien que moins précis que les tests en laboratoire, les tests sur place pourraient être préférables puisqu'ils permettent de discuter des résultats avec le patient et de décider sur-le-champ s'il est indiqué de prescrire des 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 urine drug screening for baseline substance use.	Urine drug screening for baseline substance use.		
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. (Études observationnelles) Suivi median 159 days	2 pour 1000	3 pour 1000	Très basse Due to serious imprecision	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)			

Détails sur les études et l'évaluation de la certitude

Opioid overdose	Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Etude primaire [130], L'effect basal/comparateur est issu de Etude primaire	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 Suppl):S131-
[Website](#)

Septième énoncé d'orientation : Ententes de traitement

Note D'information

Les avantages des ententes de traitement sont limités par un niveau de certitude bas et les effets équivoques sur l'abus d'opioïdes. Une telle entente écrite pourrait toutefois être utile pour structurer un processus de consentement éclairé concernant la prise d'opioïdes, clarifier les attentes du patient et de son médecin et préciser la nature de l'essai d'opioïdes, notamment les indicateurs de résultats, les objectifs et les stratégies en cas d'échec.

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 formal structured treatment agreement.	Formal structured 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. (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	We are uncertain about the effect of treatment agreements on the risk of opioid misuse

Détails sur les études et l'évaluation de la certitude

Opioid misuse	Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique	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;
---------------	--	---

dans les études inclues:
[192], [128], [123], [118],
**L'effect basal/
comparateur est issu de
Revue systématique**

Incohérence: Aucun(e)
Evidence indirecte: Sérieux Two studies used exclusively Veteran's Affairs populations ;
Imprécision: 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](#)

Huitième énoncé d'orientation : Préparations à manipulation contrôlée

Note D'information

Lorsqu'elles sont disponibles et abordables, les préparations à manipulation contrôlée peuvent être utilisées pour réduire les risques de modification du mode d'administration (d'oral à nasal ou à l'injection intraveineuse). Elles ne réduisent pas le mésusage le plus courant (par ingestion orale), mais sont beaucoup moins favorisées par les patients qui abusent des opioïdes, quel qu'en soit le mode d'administration.

Les payeurs de services de santé ne remboursent pas tous les préparations à manipulation contrôlée. Dans certains cas, l'abus de ces préparations peut causer des risques particuliers (p. ex. lésion à une valvule cardiaque induite par des particules après injection). Ces préparations coûtent souvent plus cher et les données scientifiques relatives à leur effet sur l'abus général d'opioïdes, par rapport aux préparations à manipulation non contrôlée, sont incertaines.

Neuvième énoncé d'orientation : Échange de timbres transdermiques de fentanyl

Note D'information

Quand on prescrit du fentanyl ou un autre médicament sous forme de timbre transdermique, il peut être conseillé de demander au patient de retourner les timbres utilisés à la pharmacie lorsqu'il s'y présente pour obtenir sa prochaine dose.

La loi ontarienne l'y oblige d'ailleurs. Cette stratégie minimalement perturbatrice peut aider à réduire le détournement potentiel en retirant les timbres usagés de la circulation et à détecter les problèmes d'abus de médicaments. En demandant au patient de retourner les timbres usagés et en lui expliquant pourquoi, on lui fait comprendre les risques des timbres usagés qui pourraient se retrouver dans les mains de jeunes enfants. C'est également l'occasion d'entamer une discussion sur l'entreposage sécuritaire des médicaments en général.

Dixième énoncé d'orientation : Naloxone

Note D'information

Le médecin peut prescrire de la naloxone à son patient qui prend des opioïdes contre la douleur chronique et est considéré à risque en raison de la forte dose, de ses antécédents médicaux ou des comorbidités. Or, les données scientifiques (très bas niveau de certitude) ne confirment pas l'hypothèse que la coprescription de naloxone et d'opioïdes au patient souffrant de douleur chronique non cancéreuse réduit le risque de surdose mortelle, de mortalité (toutes causes) ni d'hospitalisation liée aux opioïdes. On peut envisager la prescription de naloxone pendant une rotation d'opioïdes, puisque le patient peut avoir de la difficulté à comprendre la différence de puissance du médicament et dépasser la dose prescrite.

Des données scientifiques confirment l'utilité de prescrire aux patients ayant une dépendance aux opioïdes ou qui consomment de la drogue, surtout par intraveineuse, de la naloxone à administrer par un proche en cas de surdose en attendant l'arrivée des services d'urgence. Bon nombre de patients à risque de surdose opioïde souhaitent suivre une formation sur l'utilisation de la naloxone en cas d'urgence. Ces programmes sont également bien reçus par le personnel, les clients et les organismes locaux.

Il est possible que la prescription de naloxone fasse comprendre aux patients et à leur famille les risques d'événements indésirables comme la surdose mortelle et ainsi, augmente leur vigilance et leur évaluation critique des bénéfices 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.
Comparateur: Do not provide take-home naloxone along with opioid prescription.

Outcome Période	Résultats des études	Différence absolue		Certitude de l'évidence (GRADE) (Qualité de l'évidence)	Résumé/ Conclusion
		Do not provide take-home naloxone along with opioid prescription.	Provide take-home naloxone along with opioid prescription.		

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. (Études observationnelles) Suivi 1 month to 2 years	2 pour 1000	2 pour 1000	Très basse Due to serious imprecision	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. (Études observationnelles) Suivi 1 month to 2 years	2 pour 1000	2 pour 1000	Très basse Due to serious imprecision	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. (Études observationnelles) Suivi 1 month to 2 years	25 pour 1000	36 pour 1000	Basse Due to serious imprecision	We are uncertain about the effects of naloxone on hospitalization.

Détails sur les études et l'évaluation de la certitude

Fatal overdose	Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique dans les études incluses: [45], L'effect basal/ comparateur est issu de Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention	Risque de biais: Aucun(e) Incohérence: Aucun(e) Evidence indirecte: Aucun(e) Imprécision: Sérieux Confidence interval includes benefit and harm ; Biais de publication: Aucun(e)
All-cause mortality	Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique dans les études incluses: [45], L'effect basal/ comparateur est issu de Bras contrôle de référence utilisé pour l'intervention	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)
Hospitalization	Les résultats/effets de l'intervention sont issus de Revue systématique dans les études incluses: [45],	Risque de biais: Aucun(e) Incohérence: Aucun(e) Imprécision: Sérieux Confidence interval includes benefit and harm ; Biais de publication: Aucun(e)

**L'effect basal/
comparateur est issu de**
Bras contrôle de référence
utilisé pour l'intervention

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-null [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-null [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-null [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-null [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-null [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-null [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-null [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-null [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-null [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-null [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., 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](#)

- [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-null [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-null [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-null [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-idUSWBT00695020070510>):
- [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-null [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-null [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-null [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-null [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-null [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-null [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-null
- [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-null [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-null [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-null [Journal](#)

- [72] Ghate 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-null [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-null [Journal](#)
- [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-
- [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-null [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-null [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-null [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-null [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-null [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-null [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-null [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-null [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-null [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-null [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-null [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-null [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-null [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-null [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-null [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-null
- [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-null [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-null [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-null [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-null [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-null [Journal](#)
- [127] Laine C., Taichman DB, Mulrow C. Trustworthy clinical guidelines. *Annals of internal medicine* 2011;154(11):774-5-null [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] Laroche 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 medicale canadienne* 2015;187(10):717-8-null [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-null

[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-null [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-null

[138] Lynch ME The need for a Canadian pain strategy. *Pain research & management* 2011;16(2):77-80-null

[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-null

[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-null [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 medicale canadienne 2015;187(18):1369-77-null [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-null
- [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-null [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-null [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-null [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-null [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-null
- [170] Rashed S., Dick BD Factors associated with chronic noncancer pain in the Canadian population. *Pain research & management* 2009;14(6):454-60-null
- [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](#)
- [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-null [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-null
- [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, Vandenberg 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-null
- [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-null [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-null [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-null [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-null [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-null
- [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-null
- [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-null

[196] Spengelink 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-null [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-null [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-null [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-null [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-null [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-null

- [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-null [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-null [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-null [Journal](#)
- [210] Van Ryswyk E., Antic NA Opioids and Sleep-Disordered Breathing. *Chest* 2016;150(4):934-944-null [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-null [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-null [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-null [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-null [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, 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](#)
- [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-null [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-null
- [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-null