



Articles publiés  
sous la direction de

**MARC R. SUTER**

Médecin associé

Centre d'antalgie,  
Service  
d'anesthésiologie,  
CHUV, Lausanne

**ANNE-FRANÇOISE  
ALLAZ**

Médecin-chef

Service de médecine  
interne de réhabilita-  
tion Beau-Séjour,  
Département de  
médecine interne  
réhabilitation et  
gériatrie  
HUG, Genève

**Bibliographie**

1

Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for prescribing opioids for chronic pain-United States, 2016. *JAMA* 2016;315:1624-45.

2

Krebs EE, Gravelly A, Nugent S, et al. Effect of opioid vs nonopioid medications on pain-related function in patients with chronic back pain or hip or knee osteoarthritis pain: the SPACE randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319:872-82.

3

Kennedy LC, Binswanger IA, Mueller SR, et al. «Those conversations in my experience don't go well»: a qualitative study of primary care provider experiences tapering long-term opioid medications. *Pain Med* 2017. Epub ahead of print.

# Si l'on diminue les opioïdes que reste-t-il? Sont-ils les seuls à craindre?

Dr MARC R. SUTER et Pr ANNE-FRANÇOISE ALLAZ

Depuis l'an passé, il a beaucoup été discuté dans la presse médicale et générale de l'épidémie des opioïdes évoquée à cet endroit en 2017. La question de l'état de cette épidémie en Suisse se posait et nous y répondons dans cette édition. La situation, bien que moins préoccupante qu'en Amérique du Nord, nous montre qu'il faut bel et bien être vigilant lors de la prescription d'opioïdes.

Mais, face aux douleurs chroniques, que pouvons-nous offrir d'autre en 2018, selon la littérature? Si l'on suit les guidelines des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) américains, c'est la prescription de paracétamol et d'AINS qui est proposée.<sup>1</sup> La littérature récente sur l'efficacité du paracétamol dans les douleurs chroniques fréquentes que sont l'arthrose de hanche et de genou et les lombalgies, n'est pourtant pas encourageante.<sup>2</sup> Au vu de leur prévalence, la pathophysiologie et la prise en charge des douleurs de l'arthrose sont discutées dans ce numéro de la *Revue Médicale Suisse*.

Les CDC proposent également la diminution/l'arrêt de la thérapie opioïde à long terme lorsque celle-ci n'atteint pas les objectifs fonctionnels visés. En pratique, les patients souffrant de douleurs chroniques sont souvent assez ambivalents lors d'une proposition de retrait des opiacés. Ceux-ci doivent être diminués très progressivement dans le cadre d'une relation empathique et suivie.<sup>3</sup> Il est néanmoins rassurant de constater que ce retrait – aussi difficile soit-il dans la pratique – peut améliorer les scores de douleurs, la fonctionnalité et la qualité de vie.<sup>4</sup>

La recherche nous donne aussi l'espoir d'améliorer l'efficacité de la thérapie opioïde. Le dogme actuel est que l'efficacité et les effets secondaires d'un agoniste au récepteur  $\mu$  des opioïdes ne pourront pas être séparés, car ils agissent sur le même récepteur. Un agoniste peut pourtant favoriser différentes

voies de signalisation en aval du récepteur menant à des effets physiologiques différents. Pour le récepteur  $\mu$ , par exemple, il existe la voie de la protéine G inhibitrice qui va mener à l'analgésie et la voie des bêta-arrestins qui est responsable des effets secondaires, tels que dépression respiratoire et du circuit de la récompense.<sup>5</sup> Des molécules favorisant la voie de l'analgésie seront peut-être bientôt à disposition, puisque certaines ont déjà passé les essais cliniques de phase 2.<sup>6</sup>

La consommation d'opioïde a baissé en Amérique du Nord ces deux dernières années suite à des changements de pratique. Dans la mesure où les patients qui en ont besoin y ont accès, on peut en être satisfait, mais l'envers de la médaille est probablement un transfert à d'autres substances, les gabapentinoïdes. On voit, en effet, une augmentation de l'utilisation de gabapentine (39 à 64 millions de prescriptions de 2012

à 2016 aux Etats-Unis) et de prégabaline (ventes pour 4,4 milliards de dollars en 2016 aux Etats-Unis, plus du double de 2012).<sup>7</sup> Cette augmentation est en partie consécutive à la crainte des opioïdes, suite au débat sur l'épidémie, mais également à une prescription élargie à toute douleur neuropathique, comme cela a été proposé dans des recommandations récentes,<sup>8</sup> malgré une littérature limitée à la névralgie post-herpétique et à la polyneuropathie diabétique. L'exemple de l'échec de la prégabaline dans la sciatique,<sup>9</sup> de même qu'un risque d'effet secondaire élevé par rapport aux bénéfices dans la lombalgie,<sup>10</sup> nous inciterait pourtant à une relecture plus critique des indications. La FDA autorise la prégabaline pour la fibromyalgie, ce qui pousse aussi à son utilisation pour tout syndrome douloureux chronique musculosquelettique assimilable à une fibromyalgie dont les critères diagnostiques peuvent être remplis avec une interprétation plus ou moins large. Au niveau des effets indésirables de ces substances, 40% des patients en rapportaient sous prégabaline vs

**L'ENVERS  
DE LA MÉDAILLE  
EST PROBABLE-  
MENT UN TRANS-  
FERT À D'AUTRES  
SUBSTANCES**

4

Frank JW, Lovejoy TI, Becker WC, et al. Patient outcomes in dose reduction or discontinuation of long-term opioid therapy: a systematic review. *Ann Intern Med* 2017;167:181-91.

5

Manglik A, Lin H, Aryal DK, et al. Structure-based discovery of opioid analgesics with reduced side effects. *Nature* 2016;537:185-90.

6

Volkow ND, Collins FS. The role of science in addressing the opioid crisis. *N Engl J Med* 2017;377:391-4.

7

Goodman CW, Brett AS. Gabapentin and pregabalin for pain – is increased prescribing a cause for concern? *N Engl J Med* 2017;377:411-4.

8

Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;14:162-73.

9

Mathieson S, Maher CG, McLachlan AJ, et al. Trial of pregabalin for acute and chronic sciatica. *N Engl J Med* 2017;376:1111-20.

10

Shanthanna H, Gilron I, Rajarathinam M, et al. Benefits and safety of gabapentinoids in chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 2017;14:e1002369.

13% dans le groupe placebo. Une attention particulière doit être portée aux associations médicamenteuses. La gabapentine associée aux opioïdes a démontré une augmentation des troubles d'altération mentale chez la personne âgée,<sup>11</sup> voire même de décès<sup>12</sup> dans des analyses populationnelles. De plus, la critique d'une utilisation à but récréatif souvent faite avec raison pour les opioïdes s'applique

aussi aux gabapentinoïdes. Leur utilisation détournée est une réalité. La prégabaline a d'ailleurs été incluse dans la liste des substances psychoactives à but récréatif de l'Union européenne. Dans le contexte de traitement aux opioïdes, les gabapentinoïdes sont aussi utilisés par les patients pour couvrir des états de manque.<sup>13</sup> A l'instar de celle des opioïdes, la prescription de ces molécules – elles aussi bénéfiques – doit être également bien mesurée!

La morbidité pharmacologique est donc un problème. Rappelons cependant que la douleur chronique elle-même non seulement induit une grande détresse et interfère gravement avec la qualité de vie, mais augmente aussi jusqu'au risque de décès, comme le montrent des études épidémiologiques. Ceci est probablement en grande partie attribuable au changement de mode de vie, la douleur chronique étant associée à une moins bonne alimentation et moins d'exercice.<sup>14</sup> En ajustant ces facteurs, l'excès de risque diminuerait de manière substantielle.

Et si l'on changeait de cible? Ou si l'on cherchait le mécanisme de la douleur de manière individuelle?

D'un côté, la possible mise sur le marché d'un inhibiteur de canal sodique spécifique pour la sous-unité Nav1.7, exprimée de manière préférentielle sur les nocicepteurs – les neurones transmettant les influx nocifs – pourrait apporter une flèche de plus à notre arsenal thérapeutique et dans un délai raisonnable au vu des études de phase 2a déjà publiées.<sup>15</sup> De l'autre, dans le cadre d'une médecine individualisée selon le mécanisme, l'amélioration de l'imagerie a permis de prédire quels patients répondraient mieux à une infiltration de corticoïdes pour des radiculalgies selon l'inflammation présente au PET-scan.<sup>16</sup> Ces progrès permettront de renforcer encore la personnalisation des traitements antalgiques – qui est une réalité de longue date dans la pratique clinique des algologues. Il est clair que les approches individualisées ne concernent pas que les prescriptions médicamenteuses, mais également les thérapies physiques, les psychothérapies et d'autres approches antalgiques. Cependant, l'hétérogénéité des réponses est reconnue comme particulièrement marquée dans le domaine des douleurs chroniques, mettant en difficulté jusqu'aux algorithmes,<sup>17</sup> nous incitant à rechercher mieux encore quelles sont les attentes des patients et les moyens personnalisés d'y répondre.

**CES PROGRÈS  
PERMETTRONT  
DE RENFORCER  
ENCORE LA  
PERSONNALISATION  
DES  
TRAITEMENTS  
ANTALGIQUES**

11

Fleet JL, Dixon SN, Kuwornu PJ, et al. Gabapentin dose and the 30-day risk of altered mental status in older adults: A retrospective population-based study. *PLoS One* 2018;13:e0193134.

12

Gomes T, Juurlink DN, Antoniou T, et al. Gabapentin, opioids, and the risk of opioid-related death: A population-based nested case-control study. *PLoS Med* 2017;14:e1002396.

13

Evoy KE, Morrison MD, Saklad SR. Abuse and misuse of pregabalin and gabapentin. *Drugs* 2017;77:403-26.

14

Macfarlane GJ, Barnish MS, Jones GT. Persons with chronic widespread pain experience excess mortality: longitudinal results from UK Biobank and meta-analysis. *Ann Rheumatic Dis* 2017;76:1815-22.

15

Zakrzewska JM, Palmer J, Morisset V, et al. Safety and efficacy of a Nav1.7 selective sodium channel blocker in patients with trigeminal neuralgia: a double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal phase 2a trial. *Lancet Neurol* 2017;16:291-300.

16

Albrecht DS, Ahmed SU, Kettner NW, et al. Neuroinflammation of the spinal cord and nerve roots in chronic radicular pain patients. *Pain* 2018;159:968-77.

17

Norbury A, Seymour B. Response heterogeneity: challenges for personalised medicine and big data approaches in psychiatry and chronic pain. *F1000Research* 2018;7:55.