
Opiïdes et douleur chronique non cancéreuse : enjeux cliniques

Manon Houle,
psychologue clinicienne
directrice de Noci Clinique

Marie-Claude Raymond*,
médecin
Département de médecine générale,
Hôpital Maisonneuve-Rosemont
et Département de médecine familiale,
Université de Montréal

Correspondance :

Manon Houle
Noci Clinique

2609, chemin de la Côte-Ste-Catherine
Montréal (Québec) H3T 1B5

Courriel : houllem@videotron.ca

*Courriel : mraymond2.hmr@ssss.gouv.qc.ca

Résumé

Malgré la controverse suscitée par le recours aux opioïdes pour soulager la douleur chronique non cancéreuse (DCNC), pouvant être causée par un problème médical souvent réfractaire aux traitements médicaux conventionnels, la popularité de cette classe de médicaments s'est accrue au cours de la dernière décennie. Alors que plusieurs médecins demeurent réticents à prescrire les opioïdes, d'autres, au contraire, les prescrivent sans égard aux conséquences néfastes qu'ils peuvent entraîner pour les patients. Cet article présente un recensement des méta-analyses et articles de révision portant sur l'utilisation des opioïdes dans la DCNC, publiés au cours des quinze dernières années. Leurs principales lacunes méthodologiques sont abordées puis les résultats portant sur l'efficacité analgésique des opioïdes, leurs effets secondaires et le risque encouru de développer la toxicomanie sont présentés. Des recommandations permettant le suivi sécuritaire des patients recevant des opioïdes sont ensuite formulées. La décision de prescrire ou non des opioïdes pour le traitement de la DCNC est finalement analysée dans une perspective globale tenant compte à la fois de l'objectif du médecin de soulager la douleur, de celui du patient de demeurer un membre actif de la société et de celui d'éviter que le médicament ne devienne une drogue.

Mots-clés : douleur chronique, opioïdes, efficacité, toxicité, toxicomanie

Opioids and Chronic Noncancer Pain: Clinical Challenges

Abstract

Despite the controversy raised by the practice of prescribing opioids to relieve chronic non-cancer related pain (CNCP), a medical problem which is often resistant to conventional medical treatment, the popularity of this class of medications has increased in the last decade. While some physicians are still reluctant to prescribe opioids, others prescribe them without regard to the potential deleterious effects they can have on patients. This article reviews the metaanalysis and systematic reviews on the use of opioids in CNCP published in the last fifteen years. After highlighting methodological considerations, the principal results are presented with respect to the effectiveness of opioids, their side-effects and the risk of addiction. Recommendations geared toward a safe follow-up of patients receiving opioids are then formulated. Finally, the decision whether to prescribe or not to prescribe opioids for the treatment of CNCP is analyzed within a global framework, in light of the physician's objective to relieve pain, the patient's objective to remain an active member of society as well as the ethical objective to keep the medicine from becoming an addictive drug.

Keywords: *chronic pain, opioids, efficacy, safety, addiction*

Opioides y dolor crónico no canceroso: desafíos clínicos

Resumen

A pesar de la controversia suscitada por el recurso a los opioides para aliviar el dolor crónico no canceroso, que puede ser causado a menudo por un problema médico refractario a los tratamientos convencionales, la popularidad de esta clase de medicamentos ha aumentado durante la última década. Si bien muchos son los médicos que siguen siendo reticentes a prescribir opioides, otros, por el contrario, los prescriben sin fijarse en las consecuencias nefastas que pueden tener para sus pacientes. Este artículo presenta un inventario de los meta análisis y artículos de revisión que tratan sobre la utilización de opioides para aliviar el dolor crónico no canceroso, publicados en los últimos quince años. Se abordan sus principales lagunas metodológicas y se presentan los resultados referidos a la eficacia analgésica de los opioides, sus efectos secundarios y el riesgo de desarrollar una toxicomanía. A continuación, se formulan recomendaciones que permiten el seguimiento seguro de los pacientes que reciben opioides. La decisión de prescribir o no opioides para el tratamiento de los dolores crónicos no cancerosos se analiza finalmente en una perspectiva global que tiene en cuenta a la vez el objetivo del médico de aliviar el dolor, el del paciente de seguir siendo un miembro activo de la sociedad y el de evitar que el medicamento se transforme en una droga.

Palabras clave: dolor crónico, opioides, eficacia, toxicidad, toxicomanía

Introduction

La douleur chronique non cancéreuse (DCNC) constitue un problème de la plus haute importance dans le monde moderne, puisque certains auteurs estiment qu'environ 20 % de la population éprouve une douleur persistant au-delà de trois mois (Gureje et coll., 2001). Il est désormais reconnu que l'ampleur de l'atteinte physiologique à l'origine du phénomène douloureux et les signes radiologiques décelés ne permettent aucunement de prédire qui développera un syndrome douloureux chronique (Waddell et Burton, 2001). Selon les données probantes, plusieurs facteurs psychosociaux prédisposent au développement de la douleur chronique. Citons à ce chapitre, l'état psychologique du patient, sa perception de la douleur et de son niveau d'invalidité, son insatisfaction au travail, l'absence de soutien au travail et la présence de litiges en relation avec la blessure (Linton, 2000 ; Gatchel et coll., 1995). La recherche démontre également que lorsque la douleur chronique est ancrée, un pourcentage important de patients présente des problèmes psychologiques cliniquement significatifs (Dersh et coll., 2002 ; Dersh et coll., 2006). Devant une telle panoplie de facteurs échappant à la logique cartésienne selon laquelle les conséquences d'une blessure sont proportionnelles à la lésion initiale, il n'est pas étonnant que l'approche médicale conventionnelle mène à une impasse thérapeutique. Dans son cabinet, le médecin, démuni devant la souffrance subjective qui lui est présentée et souvent dépourvu de moyens autres que la prescription médicamenteuse pour répondre aux demandes de son patient, peut se sentir contraint de recourir aux opioïdes.

Historiquement, l'utilisation des opioïdes pour traiter la douleur a toujours été un sujet de controverse (Musto, 2007). Au cours des siècles derniers, l'usage des opioïdes a été complètement proscrit ou prohibé en raison des effets indésirables qu'on leur attribuait (Ballantyne et Mao, 2003). Vers la fin des

années 1970, à la suite de la publication de travaux de recherche, le monde médical a compris que l'effet analgésique des opioïdes pouvait, dans certaines circonstances, supplanter les inconvénients causés par leurs effets indésirables (Melzack, 1990). On a d'ailleurs constaté dans les unités de soins palliatifs que les patients étaient mieux soulagés et jouissaient d'une meilleure qualité de vie grâce à l'utilisation judicieuse des opioïdes. Par la suite, l'utilisation des opioïdes pour le soulagement de la douleur cancéreuse est devenue la norme (Jadad et Browman, 1995). Forts de cette expérience avec la douleur cancéreuse, certains chercheurs ont tenté d'évaluer l'effet des opioïdes chez les patients qui présentent de la DCNC.

En 1993, Schofferman affirmait que le principal défi concernant l'utilisation des opioïdes dans la DCNC était de peser leur efficacité analgésique par rapport aux effets indésirables qu'ils entraînent inévitablement. Il proposait de restreindre l'utilisation des opioïdes aux patients présentant une douleur réfractaire d'intensité sévère. Parallèlement, il émettait de sérieuses réserves quant à l'utilisation des opioïdes chez les patients « typiques », c'est-à-dire ceux présentant de la douleur ainsi qu'une altération du fonctionnement nettement disproportionnées par rapport aux données médicales objectives, en raison du rôle important joué par les facteurs psychosociaux dans la modulation de la DCNC (Schofferman, 1993). La recension des écrits nous permet d'affirmer que, 15 ans plus tard, aucune évidence scientifique ne permet de contredire ces affirmations.

Au cours des deux dernières décennies, l'augmentation observée des ordonnances d'opioïdes pour traiter la DCNC est attribuable à la multiplication des recommandations d'experts encourageant leur usage, ce qui a eu l'effet de rassurer le corps médical sur la pertinence de la prescription d'opioïdes dans la gestion de la DCNC (Eriksen et coll., 2006). La popularité des opioïdes dans le traitement de la DCNC n'est cependant pas partagée par tous les médecins de première ligne. Une étude

récente a démontré que 35 % des omnipraticiens canadiens affirment qu'ils ne prescriraient jamais d'opioïdes pour une DCNC d'intensité modérée à sévère. Selon cette étude, 37 % d'entre eux identifient le risque de développer des problèmes de toxicomanie comme principal obstacle à la prescription (Morley-Forster et coll., 2003). Certains ne croient pas à l'utilité des opioïdes à long terme et plusieurs craignent que l'utilisation prolongée des opioïdes entraîne une détérioration de la condition du patient (Waddell et Burton, 2001).

L'analyse critique de la littérature scientifique nous amène à conclure, comme nous le verrons plus loin, que l'innocuité des substances opioïdes, utilisées de manière chronique pour traiter la DCNC, n'a jamais été démontrée. Chez certains individus souffrant de DCNC, la consommation des opioïdes entraîne la toxicomanie, c'est-à-dire des conséquences négatives tant au plan émotionnel que social, interpersonnel et financier. Pour ces individus, le médicament est sans aucun doute devenu une drogue. Devant cette réalité, plusieurs groupes de travail ont élaboré des guides de pratique visant à optimiser le potentiel bénéfique des opioïdes, tout en cherchant à contrôler le risque de problèmes reliés à leur consommation (American Academy of Pain Medicine and American Pain Society, 1997; Jovey et coll., 2003).

Approche adoptée

Au cours des 15 dernières années, des centaines d'essais cliniques ont été menés afin de mesurer l'efficacité des opioïdes dans le traitement de la DCNC. La qualité méthodologique de ces études est souvent très pauvre. Puisque la méta-analyse et la recension systématique des écrits représentent le meilleur moyen d'évaluer les avantages et les répercussions d'un traitement sur la santé, nous avons privilégié cette catégorie de publications dans notre recensement des écrits. En fouillant

les bases de données bibliographiques *PubMed*, *Medline* ainsi que la bibliographie de plusieurs publications dans le domaine, nous avons identifié huit revues systématiques et méta-analyses. Certains essais contrôlés randomisés auxquels ces articles de révision faisaient référence ont également été consultés afin de soutenir les analyses et les conclusions avancées.

Cette recension des écrits permet de tirer certaines conclusions réconciliant les divergences idéologiques actuellement rencontrées, puisqu'elle fournit aux médecins les données scientifiques probantes concernant l'efficacité des opioïdes dans le traitement de la DCNC, le risque de développer des problèmes de toxicomanie et les manières de mieux encadrer la prescription des opioïdes dans le traitement de la DCNC.

Huit articles de révision publiés entre 2001 et 2007 ont été recensés. Ils traitent divers aspects de l'utilisation des opioïdes dans la DCNC. Le tableau 1 résume les principaux enjeux abordés à travers les articles.

Enjeux méthodologiques et leur impact sur les résultats

D'emblée, l'étude de l'effet analgésique des opioïdes pose un certain nombre de défis méthodologiques. Les opioïdes sont des médicaments puissants, entraînant de multiples effets indésirables qui ne peuvent passer inaperçus pour le patient. Ainsi, les tentatives de contrôle expérimental traditionnel à l'aveugle sont inefficaces. Pour cette raison, la procédure de randomisation requiert que le groupe contrôle soit soumis à un placebo « actif », c'est-à-dire un médicament sans effet analgésique reconnu, mais produisant les effets secondaires indésirables des opioïdes. On a eu recours à une telle mesure de contrôle dans une faible proportion des essais contrôlés randomisés consultés. Les auteurs qui ont utilisé cette approche révèlent par ailleurs

que cette méthode de dissimulation ne parvient à duper ni les chercheurs ni les participants (Kalso et coll., 2004).

Tableau 1 : Enjeux abordés par les articles de révision recensés

Objectif	Références
Efficacité des opioïdes pour tous les syndromes douloureux confondus	Martell et coll., 2007 Furlan et coll., 2006 Bloodworth, 2005 Eisenberg et coll., 2005 Kalso et coll., 2004
Efficacité des opioïdes et prévalence de leur utilisation pour le traitement de la lombalgie chronique	Martell et coll., 2007
Efficacité dans le traitement de la douleur neuropathique	Eisenberg et coll., 2005
Efficacité comparative entre différents types d'opioïdes/Caractéristiques des patients qui répondent le mieux aux opioïdes	Chou et coll., 2003
Effets secondaires des opioïdes	Furlan et coll., 2006 Eisenberg et coll., 2005 Bloodworth, 2005 Moore et McQuay, 2005 Kalso et coll., 2004 Chou et coll., 2003 Ballantyne et coll., 2003
Prévalence de la toxicomanie reliée à l'utilisation des opioïdes	Martell et coll., 2007 Furlan et coll., 2006 Kalso et coll., 2004

Une autre difficulté inhérente à l'étude des opioïdes réside dans l'impossibilité de trouver des sujets dits « naïfs » aux analgésiques en général et aux opioïdes en particulier. En effet, les participants susceptibles de prendre part aux essais cliniques sont souvent des personnes aux prises avec une douleur qui persiste depuis au moins trois mois et suffisamment importante pour avoir fait l'objet de consultations médicales. On suppose que ces personnes ont été exposées aux analgésiques, ce qui

inévitablement entraîne le développement d'expectatives quant aux effets anticipés du traitement étudié. Globalement, les procédures de contrôle expérimental seront compromises par le fait que les expectatives en regard de la substance testée n'auront pu être contrôlées (De Craen et coll., 2001). À défaut de trouver des sujets dits « naïfs » aux analgésiques ou aux opioïdes, ces variables confondantes doivent être au moins contrôlées par une procédure de randomisation stricte. Cette précaution n'est malheureusement pas toujours observée.

Au-delà de ces deux difficultés méthodologiques qui s'avèrent, en pratique, difficiles à contourner, compte tenu de la nature de la substance testée et des sujets étudiés, d'autres lacunes méthodologiques méritent d'être soulignées. Loin de représenter une révision méthodologique exhaustive, les éléments qui suivent montrent les faiblesses principales que nous avons identifiées dans l'ensemble des écrits consultés.

Sources de financement

La divulgation obligatoire des sources de financement a permis de constater que 73 % des études contrôlées randomisées ont été financées par l'industrie pharmaceutique (Martell et coll., 2007) et que 90 % des auteurs des études ont été soit directement financés par l'industrie, soit affiliés à cette industrie (Furlan et coll., 2006). Bien qu'il soit difficile de déterminer l'impact d'une telle relation financière, on peut supposer que l'industrie exerce un certain contrôle sur le type de recherches réalisées et sur le choix des études qui sont soumises pour publication. Dans certains cas, l'industrie pharmaceutique est probablement moins encline à publier les résultats d'études subventionnées qui ne sont pas favorables à son marché.

Taux d'abandon

Nous avons remarqué non seulement que les essais contrôlés randomisés portaient le plus souvent sur un nombre restreint de participants, mais également que leur taux d'abandon était très élevé : de 13,5 % à plus de 45 %, la majorité se situant autour de 33 %. Ce phénomène d'attrition s'expliquait d'une part par l'absence d'un soulagement adéquat (en l'occurrence le principal effet mesuré) et d'autre part, par le fait que les opioïdes produisaient des effets secondaires tellement désagréables que les sujets se retiraient des études. Un taux d'abandon aussi important peut fausser et limiter significativement le champ d'application des résultats. En effet, les résultats attribués au groupe demeuré dans l'étude peuvent dépendre (en partie ou totalement) de facteurs propres aux sujets de ce groupe plutôt qu'être imputables aux effets du médicament testé. Cette faille méthodologique est inquiétante dans un contexte où de plus, seules quelques études ont fait état de la puissance statistique de leurs données.

Échantillonnage

La description des critères d'inclusion et d'exclusion est une information essentielle, qui limite le champ d'application des conclusions. Bien que dans les essais contrôlés randomisés consultés, ces critères n'ont pas toujours été spécifiés, le tableau 2 énumère ceux qui ont été le plus fréquemment retenus, lorsqu'ils étaient mentionnés.

Une analyse sommaire des critères d'inclusion laisse entrevoir que les résultats des études ne peuvent s'appliquer qu'à des patients qui présentent un seul site douloureux et chez qui les signes objectifs physiologiques expliquent l'ensemble du tableau douloureux. Ce type de patient ne représente qu'une infime proportion de personnes souffrant de DCNC.

De plus, si l'on considère les critères d'exclusion, les résultats de ces études ne sauraient être applicables aux patients présentant des problèmes psychologiques, ayant un passé d'abus, indemnisés en raison d'un accident du travail, qui sont impliqués dans un litige concernant leur douleur ou encore qui sont intolérants aux opioïdes. L'ensemble de ces critères d'exclusion caractérise pourtant le profil typique du patient atteint de DCNC, soit le patient le plus susceptible de recevoir des opioïdes en clinique (Eriksen et coll., 2006 ; Martell et coll., 2007).

**Tableau 2 : Aperçu des critères d'inclusion
et d'exclusion des sujets**

Exemples de critères d'inclusion	Exemples de critères d'exclusion
Le sujet doit présenter un seul site douloureux	Le sujet présentant des problèmes d'ordre psychologique
Le sujet doit présenter des signes objectifs pour expliquer l'ensemble du tableau douloureux	Le sujet ayant un passé d'abus de substances
	Le sujet impliqué dans un accident de travail
	Le sujet impliqué dans un litige en rapport avec la douleur
	Le sujet qui consomme d'autres médicaments visant à atténuer les symptômes reliés au syndrome douloureux
	Le sujet qui est intolérant ou qui n'obtient pas de soulagement à la suite de la prise d'opioïdes

Tableau 3 : Résultats

Référence	Type de douleur	Effet analgésique	Effet sur la fonction
Eisenberg et coll., 2005	Douleur neuropathique	Réduction de 14 points sur une échelle de 100	La moitié des études rapporte une amélioration, l'autre non
Kalso et coll., 2004	Tous types de douleurs confondues	Réduction de 30 % de la douleur	Cinq études sur onze : aucun effet ; une étude rapporte une amélioration
Bloodworth, 2005	Maladies rhumatologiques	Réduction de 35,8 % de la douleur par comparaison à une réduction de 13 % observée pour le placebo	Aucune amélioration rapportée ; une étude rapporte une détérioration
Furlan et coll., 2006	Tous types de douleurs confondues	Différence moyenne standardisée de -0,6 favorisant les opioïdes par rapport au placebo. Pour la douleur chronique de type « mixte », aucune différence statistiquement significative	Différence moyenne standardisée de -0,31 favorisant les opioïdes. Pour la morphine à longue durée d'action et pour la douleur chronique de type « mixte », aucune différence statistiquement significative
Martell et coll., 2007	Rachialgies	Aucune conclusion possible quant à l'efficacité	Non évalué

Mesures de l'effet thérapeutique et résultats rapportés

Les auteurs s'entendent pour affirmer que l'effet analgésique et l'amélioration du fonctionnement (physique, social, professionnel) devraient être les deux critères retenus pour évaluer l'effet thérapeutique. Dans les articles consultés, ils s'entendent

pour dénoncer la piètre qualité des essais cliniques randomisés publiés, soulevant la présence de faiblesses méthodologiques considérables qui compromettent sérieusement la généralisation et la validité des résultats. Malgré cela, les auteurs fondent leurs conclusions quant à l'efficacité analgésique des opioïdes utilisés dans la DCNC et leur effet sur la fonction à partir d'une sélection des meilleures études publiées. L'analyse des résultats nous permet de constater que même pour des sujets triés sur le volet, l'efficacité analgésique est plutôt faible tandis que les effets sur le rendement fonctionnel apparaissent encore plus décevants. Le tableau 3 résume les résultats obtenus dans les études qui se sont spécifiquement penchées sur ce sujet.

Les études recensées utilisent des outils de mesures variés et mathématiquement non comparables pour évaluer la douleur et l'analgésie (échelles visuelles analogues, échelles numériques et échelles utilisant des descripteurs verbaux), ce qui rend les études difficilement comparables entre elles. Puisque les études n'ont pas mesuré la douleur et l'analgésie de manière uniforme, plusieurs auteurs renoncent à toute tentative d'amalgamer les résultats de ces recherches puisque la pratique serait contraire aux règles mathématiques applicables en psychométrie. Cela dit, certains auteurs de méta-analyses s'aventurent malgré tout à fournir des extrapolations d'analgésie globale et à rapporter des réductions de symptômes statistiquement significatives (Furlan et coll., 2006). Ceci compromet grandement la validité clinique des effets analgésiques documentés dans cette méta-analyse.

Si les outils utilisés pour quantifier l'effet analgésique avaient permis l'extrapolation d'un indice global d'analgésie valide aux fins de comparaison, il aurait été essentiel d'extraire la signification clinique des résultats obtenus. En général, on considère qu'une réduction de l'intensité de la douleur, de l'ordre de 28 à 30 %, représente une analgésie cliniquement significative pour le patient (Farrar et coll., 2001 ; Jensen, 2003).

Le contexte hétérogène de l'information obtenue des essais contrôlés randomisés rend impossible l'évaluation de la pertinence clinique des résultats obtenus.

Les mêmes réserves s'appliquent aux conclusions concernant l'effet observé sur le rendement fonctionnel puisque les outils d'évaluation utilisés sont tout aussi hétérogènes.

Autres aspects cliniques rapportés

Opiïdes à courte durée d'action versus à longue durée d'action

Chou et ses collaborateurs (2003), en tentant de déterminer si certaines formulations d'opioïdes étaient plus efficaces que d'autres et en considérant à la fois les effets analgésiques et les effets indésirables, ont conclu qu'il n'existe pas d'évidence pour suggérer la prescription d'un opioïde à effet prolongé plutôt qu'un opioïde à courte durée d'action.

Puissance des opioïdes

Selon Furlan et ses collaborateurs (2006), les essais cliniques passés en revue permettent de conclure que les opioïdes forts (morphine, oxycodone) sont supérieurs au naproxen et à la nortriptiline pour le soulagement de la douleur, mais qu'ils n'améliorent pas le rendement fonctionnel. Les opioïdes faibles (codéine, tramadol), pour leur part, ne procurent pas de meilleurs résultats que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou les antidépresseurs tricycliques, en ce qui a trait au soulagement de la douleur ou à l'amélioration du rendement fonctionnel.

Posologie

En somme, diverses molécules et plusieurs formulations d'opioïdes ont été testées dans les études recensées. Une seule conclusion s'impose en regard de la posologie : aucune dose supérieure à 180 mg de morphine par jour (équivalence orale) n'a été validée (Kalso et coll., 2004). Les auteurs s'entendent sur le fait que des doses supérieures peuvent être considérées comme excessives. Ballantyne et Mao (2003), après avoir recensé seize études sur le sujet, concluent que l'escalade des doses est risquée et que l'utilisation prolongée de fortes doses d'opioïdes pourrait ne pas être sécuritaire ou efficace.

Durée des études

En clinique, la prescription d'opioïdes pour traiter la DCNC s'échelonne sur plusieurs mois, voire plusieurs années. Or, aucune des études examinées n'a évalué les effets de la prise d'opioïdes sur une durée de plus de 16 semaines (Tableau 4).

**Tableau 4 : Durée des essais cliniques révisés
lorsque mentionnée**

Articles de révision	Durée des essais cliniques
Martell et coll., 2007	7 jours à 16 semaines
Furlan et coll., 2006	7 jours à 16 semaines
Moore et McQuay, 2005	6 jours à 8 semaines
Kalso et coll., 2004	4 jours à 8 semaines
Eisenberg et coll., 2005	8 jours à 8 semaines
Chou et coll., 2003	5 jours à 16 semaines

En conséquence, il n'existe aucune justification scientifique pour soutenir les arguments prônant l'efficacité ou l'innocuité des opioïdes utilisés comme analgésiques pour des périodes supérieures à 16 semaines.

Effets secondaires complexes à la suite de la prise d'opioïdes à long terme

La recherche démontre que 80 % des individus utilisant un opioïde éprouvent des effets secondaires mineurs (nausée, somnolence, etc.). La prescription d'opioïdes pour des périodes prolongées devrait faire l'objet de réserves puisque plusieurs auteurs ont souligné certains problèmes potentiels encourus avec leur utilisation à long terme :

- Phénomène de tolérance, troubles cognitifs (Sjogren et coll., 2000);
- Phénomène d'hyperalgésie induite (Mao, 2002);
- Répercussions sur le système immunitaire (Vallejo et coll., 2004);
- Répercussions sur le système endocrinien (Rajagopal et coll., 2004);
- Toxicomanie (Sees et Clark, 1993 ; Savage, 1996).

Tolérance et hyperalgésie

La prise chronique d'opioïde, particulièrement à hautes doses, peut induire un phénomène d'hyperalgésie se traduisant par une diminution du seuil douloureux de l'individu et, conséquemment, par une augmentation de la douleur. Cliniquement, l'hyperalgésie se manifeste par le besoin apparent d'augmenter la dose pour tenter de maintenir les mêmes effets analgésiques. Ce phénomène doit être distingué de la tolérance pharmacologique, qui se traduit par la réduction progressive des effets thérapeutiques d'une dose constante du médicament. Les deux phénomènes sont issus de processus physiologiques différents, mais cliniquement se présentent de manière similaire, c'est-à-dire par une augmentation de la douleur en dépit de la prise d'une dose constante d'opioïdes. Le clinicien ne sachant comment les

distinguer peut avoir tendance à réagir en augmentant la dose afin de maintenir les mêmes effets analgésiques. Cependant, lorsqu'en présence d'un phénomène d'hyperalgésie conceptualisé comme étant une augmentation de la douleur induite par l'opioïde, il devient futile de tenter d'atténuer cette douleur par une augmentation de la dose d'opioïde, car le médicament est l'agent responsable de l'hyperalgésie et en administrer davantage ne fera qu'amplifier le phénomène (Ballantyne et Mao, 2003). Il est plutôt recommandé de recourir à un opioïde différent que d'augmenter la posologie de l'opioïde ayant déclenché le phénomène d'hyperalgésie (Foley, 2007).

Effets immunitaires et endocriniens

L'utilisation des opioïdes à long terme entraîne d'importantes répercussions sur le système endocrinien (Ballantyne et Mao, 2003). Les opioïdes agissent sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique en modulant la libération de certaines hormones sexuelles. En clinique, ce phénomène se traduit par des manifestations d'hypogonadisme (Rajagopal et coll., 2004 ; Katz et coll., 2007).

On connaît peu l'impact des opioïdes sur le système immunitaire, mais certaines études ont indiqué un effet supprimeur sur la réponse immunologique de patients immunocompromis (Ballantyne et Mao, 2003).

Toxicomanie

Les termes dépendance, dépendance psychologique, toxicomanie et assuétude sont utilisés comme synonyme dans la majorité des écrits scientifiques. L'American Society for Addiction Medicine (ASAM) définit la toxicomanie comme étant la persistance de la consommation, malgré les preuves que l'usage nuit à la personne sur les plans physique, psychologique, social et économique (American Academy of Pain Medicine, American

Pain Society and American Society of Addiction Medicine, 2001). Le toxicomane doit aussi manifester un sentiment de besoin, avec signes de préoccupation quant aux moyens d'obtenir la substance.

Selon Nicholson (2003), la prévalence de la toxicomanie aux opioïdes chez les patients présentant la DCNC se situe entre 3,2 % et 18,9 %. Selon Martell et ses collaborateurs (2007), la prévalence de la toxicomanie chez les participants aux études portant sur les opioïdes se situe entre 3 % et 43 %. Les auteurs s'entendent pour affirmer que la prévalence de la toxicomanie chez les patients présentant la DCNC est sensiblement identique à celle retrouvée dans la population en général, c'est-à-dire 16 % (Passik, 2007).

Un passé d'abus de substances, un état de détresse psychologique prémorbide, la consommation de cigarettes et la fréquence des consultations médicales sont des facteurs qui prédisposent à la toxicomanie (Sullivan, 2007). Selon Katz (2007a), les patients qui ressentent un effet euphorisant lors de la prise initiale d'un opioïde sont davantage à risque de toxicomanie. Inversement, ceux qui n'éprouvent pas cet effet euphorisant ne développent généralement pas de toxicomanie.

Le tableau 5 recense les comportements pouvant être indicatifs de toxicomanie chez les individus qui consomment des opioïdes pour le traitement de la DCNC (Ballantyne et Mao, 2003 ; Passik et coll., 2004 ; Kahan et coll., 2006).

Tableau 5 – Comportements indicatifs de toxicomanie

Comportements en relation avec le type de médicament et la posologie
Augmentation rapide des posologies ou non-respect des doses prescrites
Demandes répétées d'augmentation de la posologie
Prise de plusieurs doses en même temps ou mise en réserve de médicaments à cette fin
Utilisation du médicament pour des raisons autres que l'effet analgésique
Inobservance des essais thérapeutiques avec d'autres analgésiques ou d'autres traitements
Insistance pour les formules d'opioïdes à actions rapides
Allégations à l'effet que rien d'autre que la médication opioïde ne procure de soulagement
Injection intraveineuse ou intramusculaire de formulations qui devraient être prises par voie orale
Allégations de symptômes de sevrage
Hostilité aux tentatives de changement de la thérapie en dépit de l'existence d'effets néfastes de la médication sur les plans physique et psychologique
Comportements en relation avec l'acquisition du médicament
Pertes répétées d'ordonnances ou vols de médicaments
Quête du médicament auprès de multiples médecins
Comportements relatifs au suivi médical
Inobservance des rendez-vous de suivi
Résultats inattendus aux tests de dépistage toxicologiques
Répercussions sociales et familiales
Détérioration des liens sociaux ou familiaux
Inquiétudes exprimées par les proches
Comportements passés et présents en lien avec les substances
Surconsommation d'alcool
Usage concomitant de substances illicites
Antécédents personnels ou familiaux de toxicomanie
Aveu de la toxicomanie
Toxicomanie concomitante (benzodiazépines, cannabis, cocaïne, etc.)
Comportements illégaux
Revente de médicaments
Falsification d'ordonnances
Obtention de médicaments de sources non médicales

Selon une étude menée par Passik et coll. (2005), 45 % des patients atteints de DCNC et prenant des opioïdes depuis plus de six mois présentent des comportements erratiques en regard de la médication. En présence de tels comportements, le clinicien doit soupçonner, soit la toxicomanie, soit une analgésie insuffisante (détérioration de la condition, tolérance ou hyperalgésie), soit le désir de s'autotrainer en raison de problèmes psychologiques ou encore le détournement des médicaments vers le marché noir. Plus les comportements erratiques sont nombreux, plus les chances que ces comportements témoignent de la toxicomanie sont grandes. Plusieurs auteurs considèrent le tabagisme comme un excellent facteur prédictif du risque de développer la toxicomanie aux opioïdes (Rohsenow et coll., 2005 ; Passik, 2007 ; Katz, 2007a).

La prescription libre des opioïdes pour le traitement de la DCNC entraîne également des problèmes sociétaux. L'étude de cohorte multicentrique OPICAN initiée en 2001 révèle que la prescription d'opioïdes sous toutes ses formes est devenue la principale forme d'utilisation illicite d'opioïdes au Canada, dépassant l'abus d'héroïne (Fischer et coll., 2007). Le détournement des opioïdes initialement prescrits à des fins thérapeutiques fait également l'objet de préoccupations croissantes tant aux États-Unis qu'au Canada (Fischer et coll., 2007 ; Katz, 2007a). Aux États-Unis, les opioïdes prescrits viennent au second rang après la marijuana, en ce qui a trait à l'abus de drogues, dépassant la cocaïne et l'héroïne (Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2006). Cependant, en 2005, la majorité des néophytes de la consommation de substances illicites ont déclaré avoir initialement essayé les opioïdes prescrits plutôt que la marijuana. Les données révèlent en outre que les parents et les amis, et non pas les revendeurs, constituent la source principale d'opioïdes utilisés à des fins illicites. Il y a donc lieu d'être vigilant lors de la prescription de ces médicaments.

Recommandations en ce qui concerne l'encadrement de la prescription des opioïdes

On recommande de n'envisager le recours aux opioïdes qu'une fois que les autres thérapies (AINS, inhibiteur de la recapture de la sérotonine et neuroleptiques) se sont avérées inefficaces. Certains auteurs ont indiqué que les individus répondant aux critères diagnostiques du DSM-IV-TR de trouble douloureux associé à des facteurs psychologiques ne sont pas de bons candidats pour le traitement de la douleur à l'aide des opioïdes (Schofferman, 1993 ; Bannwarth et coll., 2001).

Le clinicien avisé, se référant aux résultats d'essais cliniques randomisés, informera son patient qu'avec l'usage d'opioïdes, il ne peut s'attendre qu'à une réduction modeste de la douleur, de l'ordre de 25 à 50 % (Bloodworth, 2005).

Avant d'entreprendre l'essai thérapeutique, des objectifs clairs devront être formulés. Ces objectifs incluront essentiellement l'amélioration fonctionnelle tangible, contrairement à ce que l'on retrouve dans la douleur cancéreuse (Kahan et coll., 2006). Une analgésie de la DCNC en l'absence d'une amélioration du fonctionnement (reflétée par l'employabilité, la réduction des coûts reliés aux soins de santé et la capacité de reprendre un niveau normal d'activité) ne saurait être considérée comme un succès thérapeutique (Schofferman, 1993 ; Passik, 2007). En prévision de la possibilité que les opioïdes ne produisent pas les effets thérapeutiques escomptés, un plan de rechange devra avoir été élaboré, avant même d'amorcer l'essai thérapeutique (Passik, 2007). Les patients devront signer un contrat thérapeutique spécifiant les modalités de traitement et donnant leur accord pour fournir des échantillons d'urine sur demande.

On recommande un encadrement strict de la prescription. Il s'agit d'abord d'évaluer l'histoire personnelle du patient pour soulever toute évidence d'abus de substances, puisque l'on sait

qu'un passé d'abus de substances s'avère être un important facteur de prédiction du risque de développer la toxicomanie, lorsque la prise d'opioïdes s'échelonne sur une période prolongée. Les personnes ayant déjà présenté des problèmes d'abus de substance devront donc faire l'objet d'une surveillance encore plus étroite. On recommande, enfin, un suivi régulier et la référence prompte à des soins spécialisés dès que l'on décèle des indices suggérant l'apparition de la toxicomanie.

Conclusions

L'analyse du débat concernant l'utilisation des opioïdes dans la DCNC implique la confrontation de deux modèles thérapeutiques. Le premier, le modèle palliatif, a pour objectif premier de réduire la douleur afin d'éviter des souffrances indues au patient. Étant donné l'effet analgésique ponctuel et puissant des opioïdes, les partisans de cette approche seront davantage enclins à les utiliser pour traiter la souffrance de leur patient, sans anticiper ou prévoir les conséquences pour le traitement à long terme. Dans ce contexte, le succès thérapeutique est évalué uniquement en fonction de l'effet analgésique ponctuel, avec peu de préoccupation pour le rétablissement de la fonction présente ou future.

C'est ainsi que certains patients se retrouvent en fait dans un état d'invalidité non pas en raison de la douleur qui les afflige, mais en raison des effets secondaires induits par le traitement analgésique aux opioïdes. Avec ce type d'approche, le patient devient un utilisateur régulier des soins de santé, car il faut non seulement encadrer la prise en charge de cette substance, mais traiter également ses effets secondaires à court, à moyen et à long terme.

Le second modèle, celui de la réadaptation, prône comme objectif principal l'amélioration de la fonction au moyen d'une

prise en charge globale qui vise la récupération fonctionnelle et le retour à un mode de vie normal. Dans ce contexte, on se concentre davantage sur des techniques de contrôle de la douleur qui sont actives et qui incluent essentiellement une composante d'activité physique qui risque d'augmenter temporairement l'inconfort du patient. Ainsi, la douleur actuelle du patient est mise en second plan par rapport à l'analgésie ponctuelle. Les partisans de cette approche préconisent l'utilisation des analgésiques seulement si les effets indésirables du médicament n'empiètent pas sur les effets fonctionnels actuels et à long terme. Dans ce contexte, le succès thérapeutique est évalué en fonction de la réadaptation présente et future de l'individu dans son contexte psychologique, social et fonctionnel. Les opioïdes s'insèrent uniquement dans le traitement en tant qu'adjuvant thérapeutique favorisant l'implication du patient dans son processus de réadaptation. Avec ce type d'approche, il est également possible pour la personne d'envisager la réduction de l'utilisation des services de santé et de récupérer au point de retourner à un mode de vie fonctionnel.

Le débat entourant le traitement de la DCNC devrait demeurer du pur domaine philosophique, car dans la pratique, nous avons du mal à concevoir que des intervenants puissent choisir d'adopter une approche strictement palliative, considérant :

- La proportion de patients pour qui le traitement aux opioïdes est intolérable ;
- L'absence de données démontrant l'utilité analgésique des opioïdes ou justifiant leur utilisation chronique ;
- L'absence de perspectives positives pour la récupération fonctionnelle du patient ;
- Les risques pour la santé à long terme et l'augmentation des coûts de santé qui en découlent.

Selon notre expérience, chaque mois écoulé dans une démarche palliative n'a pour effet que la chronicisation de la douleur, rendant la condition encore plus difficile à traiter tant au plan physiologique, que psychologique, social et professionnel.

En fait, la décision d'adopter une approche palliative est d'autant plus étonnante si l'on tient compte de la multitude d'études qui ont démontré l'utilité du modèle de la réadaptation dans le traitement de plusieurs types de douleur (Gatchel et Turk, 1999; Waddell, 2000; Burton et coll., 2006).

Dans un système de santé où il existe une pénurie de ressources, on peut concevoir que certains intervenants, devant la souffrance immédiate – et intolérable à leurs yeux – d'un patient, puissent recourir aux opioïdes pour traiter la DCNC, sans se questionner sur les effets à long terme de cette modalité de traitement. En clinique, dans le processus décisionnel, avant d'utiliser les résultats scientifiques pour orienter les choix thérapeutiques, on doit au préalable s'assurer qu'il existe une similarité entre les caractéristiques (type de douleur, caractéristiques personnelles, chronicité de la condition) du patient que l'on désire traiter et les sujets sur lesquels porte l'étude. Dans les faits, cette simple règle visant à évaluer le potentiel de généralisation des résultats n'est pas toujours appliquée avec rigueur puisque les patients les plus susceptibles de recevoir des opioïdes pour le traitement de la DCNC sont spécifiquement ceux qui, dans bien des cas, sont exclus des essais cliniques randomisés.

C'est du moins ce que révèlent les données d'une étude épidémiologique récente qui cherchait à mesurer les effets à long terme de l'utilisation des opioïdes par des patients atteints de douleur chronique non cancéreuse (Eriksen et coll., 2006). Les auteurs de cette recherche ont étudié une cohorte de 10 066 personnes parmi lesquelles 1 906 ont été identifiées comme atteintes de DCNC et réparties en deux groupes selon qu'elles utilisaient

(288) ou non (1 678) des opioïdes. Les patients utilisant des opioïdes étaient ceux qui disaient éprouver une douleur modérée à sévère ou encore très sévère, qui se considéraient eux-mêmes en mauvaise santé, qui n'avaient pas d'emploi et qui utilisaient davantage les ressources du système de santé. De plus, le recours aux opioïdes ne procurait pas un soulagement de la douleur suffisant pour permettre à ce groupe de patients d'atteindre un niveau de fonctionnement et une qualité de vie comparables à ceux des patients n'utilisant pas d'opioïdes ou de la population en général. Quoique la méthodologie transversale de cette étude ne permette pas de savoir si au départ, les utilisateurs d'opioïdes souffraient de conditions plus sérieuses que ceux qui n'avaient pas recours aux opioïdes, les auteurs concluent : « Il apparaît cependant remarquable que le recours aux opioïdes pour la DCNC ne semble pas permettre l'atteinte des objectifs habituellement recherchés par le traitement aux opioïdes ; c'est-à-dire : le soulagement de la douleur, l'amélioration de la capacité fonctionnelle et celle de la qualité de vie. »

Face à l'insuccès du traitement aux opioïdes, le médecin devrait prendre un pas de recul. Devant le constat à l'effet que l'intervention est plus nuisible que bénéfique, le médecin devrait procéder à la désintoxication qui s'impose et favoriser une prise en charge plus globale qui implique la confrontation de certains modes défectueux d'adaptation à la douleur (Gatchel et Turk, 1999 ; Waddell, 2000 ; Main et Spanswick, 2000). C'est une voie plus ardue et plus longue à suivre, en ce sens qu'elle exige une implication et un dialogue avec le patient, mais paradoxalement, elle semble plus prometteuse pour celui-ci.

La recension des écrits démontre que les opioïdes ne sont efficaces que pour une infime minorité de patients et que leur utilisation à long terme n'est pas sans risque pour la santé. Ceci nous incite à conclure que l'utilisation des opioïdes est, pour reprendre l'expression de Bannwarth et de ses collègues (2001), UN traitement mais pas LE traitement de la DCNC.

Autant le mythe de l'absence d'efficacité des opioïdes dans le traitement de la DCNC a connu ses adeptes, autant le mythe voulant que les opioïdes soient efficaces pour tous les types de douleur relève de la pensée magique pure et simple (Katz, 2007b). Avant de prescrire un opioïde et pendant tout le suivi médical qui en découle, les risques pour la santé du patient doivent toujours être rigoureusement soupesés en contrepartie des bénéfices potentiels à en retirer. Conséquemment, la conduite médicale se doit d'être adaptée et cohérente.

Références

- American Academy of Pain Medicine and the American Pain Society. (1997). «The use of opioids for the treatment of chronic pain. A consensus statement». *The Clinical Journal of Pain*. Vol. 13, p. 6-8.
- American Academy of Pain Medicine, American Pain Society and American Society of Addiction Medicine (2001). «Definitions Related to the Use of Opioids for the Treatment of Pain». Page consultée en ligne sur le site www.painmed.org/pdf/definition.pdf.
- Ballantyne, J. C. et Mao, J. (2003). «Opioid Therapy for Chronic Pain». *The New England Journal of Medicine*. Vol. 349, p. 1943-1953.
- Bannwarth, B., Bertin, P. et Queneau, P. (2001). «Les opioïdes forts dans les douleurs chroniques non cancéreuses». *La Presse Médicale*. Vol. 30, n° 19, p. 947-950.
- Bloodworth, D. (2005). «Issues in Opioid Management». *The American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*. Vol. 84, n° 3, p. S42-S55.
- Burton, A., Balagué, F., Cardon, G., Eriksen, R., Henrotin, Y., Lahad, A., Leclerc, A., Müller, G. et Van der beek, A. (2006). «European guidelines for prevention in low back pain (chapter 2)». *European Spine Journal*. Vol. 15, n° 2, p. 136-168.
- Chou, R., Clark, E. et Helfand, M. (2003). «Comparative Efficacy and Safety of Long-Acting Oral Opioids for Chronic Non-Cancer Pain: A Systematic Review». *Journal of Pain and Symptom Management*. Vol. 26, p. 1026-1048.
- De Craen, A.J., Lampe-Schoenmaeckers, A.J., Kraal, J.W., Tijssen, J.G. et Kleijnen, J. (2001). «Impact of experimentally-induced expectancy on the analgesic efficacy of tramadol in chronic pain patients: a 2 x 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind trial». *Journal of Pain and Symptom Management*. Vol. 21, n° 3, p. 210-217.

- Dersh, J., Polatin, P. et Gatchel, R. J. (2002). «Chronic Pain and Psychopathology: Research Findings and Theoretical Considerations». *Psychosomatic Medicine*. Vol. 64, p. 773-786.
- Dersh, J., Gatchel, R. J., Mayer, T., Polatin, P. et Temple, O. R. (2006). «Prevalence of Psychiatric Disorders in Patients With Chronic Disabling Occupational Spinal Disorders». *Spine*. Vol. 31, n° 10, p. 1156-1162.
- Eisenberg, E., McNical, E. D. et Carr, D. B. (2005). «Efficacy and Safety of Opioid Agonists in the Treatment of Neuropathic Pain of Nonmalignant Origin». *The Journal of the American Medical Association*. Vol. 293, n° 24, p. 3043-3052.
- Eriksen, J., Sjogren, P., Bruera, E., Ekholm, O. et Rasmussen, N. K. (2006). «Critical issues on opioids in chronic non-cancer pain: An epidemiological study». *Pain*. Vol. 125, p.172-179.
- Farrar, J., Young, J. J., LaMoreaux, L., et coll. (2001). «Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale». *Pain*. Vol. 94, p. 149-158.
- Fischer, B., Rehm, J., Patra, J., et Firestone Cruz, M. (2007). «Changes in illicit opioid use across Canada». *The Canadian Medical Association Journal*. Vol. 175, n° 11, p. 1385-1387.
- Foley, K.M. (2007). «History of Malignant Pain Treatment with Opioids». *NIH Conference: Pain, Opioids, and Addiction: an Urgent Problem for Doctors and Patients*.
- Furlan, A. D., Sandoval, J. A., Mailis-Gagnon, A. et Tunks, E. (2006). «Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects», *The Canadian Medical Association Journal*. Vol. 174, n° 11, p. 1589-1594.
- Gatchel, R. J., Polatin, P. B. et Mayer, T. G. (1995). «The Dominant Role of Psychosocial Risk Factors in the Development of Chronic Low Back Pain Disability». *Spine*. Vol. 20, n° 24, p. 2702-2709.
- Gatchel, R. et Turk, D. (1999). *Psychosocial Factors in Pain*. New York : Gilford Press

- Gureje, O., Simon, G. E. et Von Korff, M. (2001). «A cross-national study of the course of persistent pain in primary care». *Pain*. Vol. 92, p. 195-200.
- Jadad, A. et Browman, J.P. (1995). «The WHO analgesic ladder for cancer pain. Stepping up the quality of its evaluation». *The Journal of the American Medical Association*. Vol. 274, p. 1870-1873.
- Jensen, M. (2003). «The validity and reliability of pain measures in adults with cancer». *The Journal of Pain*. Vol. 4, p. 2-21.
- Jovey, R. D., Ennis, J., Gardner-Nix, J., Goldman, B., Hays, H., Lynch, M. et Moulin, D. (2003). «L'utilisation d'analgésiques opioïdes pour le traitement de la douleur chronique non cancéreuse - Déclaration de consensus et lignes directrices 2002 de la Société canadienne pour le traitement de la douleur». *Pain Research and Management*. Vol. 8, Suppl. A, p. 15A-28A.
- Kahan, M., Srivastava, A., Wilson, L., Mailis-Gagnon, A. et Midmer, D. (2006). «Opioids for managing chronic non-malignant pain: Safe and effective prescribing». *The Canadian Family Physician*. Vol. 52, n° 9, p. 1091-1096.
- Kalso, E., Edwards, J. E., Moore, R. A. et McQuay, H. J. (2004). «Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety». *Pain*. Vol. 112, p. 372-380.
- Katz, N., Adams, E., Benneyan, J., et coll. (2007). «Foundations of opioid risk management». *The Clinical Journal of Pain*. Vol. 23, p. 103-118.
- Katz, N. (2007a). «Safe and Effective Opioids Prescribing in the Internet Age». *NIH Conference: Pain, Opioids, and Addiction: an Urgent Problem for Doctors and Patients*.
- Katz, N. (2007b). «Opioids: After Thousands of years, Still Getting to Know You». *The Clinical Journal of Pain*. Vol. 23, p. 303-306.
- Linton, S. J. (2000). «A Review of Psychological Risk Factors in Back and Neck Pain». *Spine*. Vol. 25, n° 9, p. 1148-1156.

- Main, C. J. et Spanswick, C. C. (2000). *Pain Management: An Interdisciplinary Approach*. London : Churchill Livingstone.
- Mao, J. (2002). «Opioid-induced abnormal pain sensitivity: implications in clinical opioid therapy». *Pain*. Vol.100, p. 213-217.
- Martell, B. A., O'Connor, P. G., Kerns, R. D., Becker, W. C., Morales, K. H., Kosten, T. R. et Fiellin, D. A. (2007). «Systematic Review: Opioid Treatment for Chronic Back pain: Prevalence, Efficacy, and Association with Addiction». *Annals of Internal Medicine*. Vol. 146, n° 2, p. 116-127.
- Melzack, R. (1990). «The Tragedy of Needless Pain». *Scientific American*. Vol. 262, n° 2, p. 27-33.
- Moore, R. A. et McQuay, H. J. (2005). «Prevalence of opioid adverse events in chronic non-malignant pain: systematic review of randomized trials of oral opioids». *Arthritis Research and Therapy*. Vol. 7, p. R1046-R1051.
- Morley-Forster, P. K., Clark, A. J., Speechley, M. et Moulin, D. E. (2003). «Attitudes toward opioid use for chronic pain: A Canadian physician survey». *Pain Research and Management*. Vol. 8, n° 4, p. 189-194.
- Musto, D. F. (2007). «Opioid Addiction in the United States: from opium to the Internet». *NIH Conference: Pain, Opioids, and Addiction: an Urgent Problem for Doctors and Patients*.
- Nicholson, B. (2003). «Responsible Prescribing of Opioids for the Management of Chronic Pain». *Drugs*. Vol. 63, n° 1, p. 17-32.
- Passik, S., Kirsh, K., Whitcomb, L., Portenoy, R., Katz, N., Kleinman, L., Dodd, S. et Schein, J. (2004). «A New Tool to Assess and Document Pain Outcomes in Chronic Pain Patients Receiving Opioid Therapy». *Clinical Therapeutics*. Vol. 26, n° 4, p. 552-561.
- Passik, S., Kirsh, K., Whitcomb, L., Schein, J., Kaplan, M., Dodd, S., Kleinman, L., Katz, N. et Portenoy, R. (2005). «Monitoring outcomes during long-term opioid therapy for noncancer pain: results with the pain assessment and documentation tool». *Journal of Opioid Management*. Vol. 1, n° 5, p. 257-266.

- Passik, S. (2007). « Aberrant Drug-Taking Behaviors During Pain Management - What Do We Know? ». *NIH Conference: Pain, Opioids, and Addiction: an Urgent Problem for Doctors and Patients*.
- Rajagopal, A., Vassilopoulou-Sellin, R., Palmer, J., Kaur, G. et Bruera, E. (2004). « Symptomatic hypogonadism in male survivors of cancer with chronic exposure to morphine ». *Cancer*. Vol. 100, p. 851-858.
- Rohsenow, D., Colby, S., Martin, R. et Monti, P. (2005). « Nicotine and other substance interaction expectancies questionnaire: Relationship of expectancies to substance use ». *Addictive Behaviors*. Vol. 30, n° 4, p. 629-641.
- Savage, S. (1996). « Long-term Opioid Therapy: Assessment of Consequences and Risks ». *Journal of Pain and Symptom Management*. Vol. 11, p. 274-286.
- Schofferman, J. (1993). « Long-term use of opioid analgesics for the treatment of chronic pain of nonmalignant origin ». *Journal of Pain and Symptom Management*. Vol. 11, p. 279-288.
- Sees, K. et Clark, H. (1993). « Opioid use in the treatment of chronic pain: assessment of addiction ». *Journal of Pain and Symptom Management*. Vol. 8, p. 257-264.
- Sjogren, P., Thomsen, A. B. et Olsen, A. K. (2000). « Impaired Neuropsychological Performance in Chronic Nonmalignant Pain Patients Receiving Long-Term Oral Opioid Therapy ». *Journal of Pain and Symptom Management*. Vol. 19, n° 2, p. 100-108.
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (2006). *Results from the 2005 National Survey on Drug Use and Health: National Findings*. NSDUH Series H-30, DHHS Publication No.SMA 06-4194. Rockville, MD : Office of Applied Studies.
- Sullivan, M. (2007). « Epidemiology of Chronic Noncancer Pain and Opioid Treatment ». *NIH Conference: Pain, Opioids, and Addiction: an Urgent Problem for Doctors and Patients*.

- Vallejo, R., de Leon Casasola, O. et Benyamin, R. (2004). «Opioid Therapy and immunosuppression. A review». *American Journal of Therapeutics*. Vol. 11, p. 354-365.
- Waddell, G. (2000). *The Back Pain Revolution*. Londres : Churchill Livingstone.
- Waddell, G. et Burton, A. K. (2001). «Occupational health guidelines for the management of low back pain work: evidence review». *Occupational Medicine*. Vol. 51, n° 2, p. 124-135.