FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA JUIN 2021

Focus

Sevrage progressif des opioïdes dans le cadre de douleurs chroniques

Les opioïdes sont de plus en plus souvent utilisés pour soulager les douleurs chroniques non cancéreuses, bien que le bénéfice d'un traitement prolongé soit peu étayé. De plus en plus de données scientifiques montrent au contraire une perte de leur effet analgésique à long terme en raison d'une tolérance. Ils sont en outre susceptibles de provoquer une dépendance psychique et physique et leurs effets indésirables peuvent être potentiellement graves. Au moment de décider l'initiation d'un traitement par opioïdes, après évaluation du rapport bénéfices/risques, il faudrait déjà en anticiper l'arrêt progressif. Dans certains cas, les patients continuent toutefois à utiliser des opioïdes pour éviter les symptômes du sevrage liés à leur arrêt. Que faire ?

L'objectif de cet article est de fournir aux médecins généralistes et aux pharmaciens **quelques schémas de sevrage concrets** (« *tapering schemes* ») **pour les opioïdes les plus couramment utilisés** chez les patients souffrant de **douleurs chroniques non cancéreuses**, en tenant compte du contexte belge.

L'article fournit une réponse aux questions suivantes :

1. Pourquoi effectuer un sevrage des opioïdes ?
2. Comment effectuer un sevrage des opioïdes en cas de douleurs chroniques non cancéreuses ?
   - Existe-t-il des guides de pratique clinique ?
   - Dans quels cas et chez quels patients un sevrage d'opioïdes s'impose-t-il ?
   - Quelles sont les règles de base ?
   - Combien de temps faut-il compter pour un sevrage d'opioïdes ?
   - Doit-on privilégier une préparation à libération immédiate ou à libération modifiée ?
   - Qu'en est-il des dispositifs transdermiques de fentanyl et de buprénorphine ?
   - Que faire en cas d'utilisation concomitante de plusieurs opioïdes ?
   - Que faire en cas d'apparition de symptômes de sevrage ?
3. Quels schémas de sevrage peut-on suivre dans la pratique, tenant compte du contexte belge ?
   - Morphine (à libération modifiée)
   - Oxycodone (à libération modifiée)
   - Tramadol
   - Fentanyl sous forme de dispositif transdermique

1. Pourquoi effectuer un sevrage des opioïdes ?

Au cours de ces dix dernières années, la consommation d'opioïdes a énormément augmenté en Belgique. Environ 10% de la population consomme au moins un des médicaments suivants, pour diverses raisons : tramadol, tilidine, oxycodone, patchs de fentanyl ou piritramide. La Belgique suit en cela une tendance mondiale. Vu les nombreux effets indésirables des opioïdes, cette tendance constitue une menace pour la santé publique.

En 2017, le tramadol, la tilidine, l'oxycodone, les patchs de fentanyl et le piritramide représentaient 80% de la consommation totale de tous les opioïdes remboursés vendus en pharmacie. La quantité totale consommée (calculée en millions de DDD, *defined daily doses*) de ces 5 médicaments a augmenté de 82% entre 2006 et 2017. En particulier la consommation (calculée en millions de DDD, *defined daily doses*) de tramadol (+114%), de fentanyl (+81%) et d'oxycodone (+248%) a très fortement augmenté au cours de cette période, tandis que la consommation de tilidine (-17%) a diminué et que la consommation de piritramide (+4%) est restée plus ou moins stable. Le nombre de patients ayant pris au moins un de ces médicaments a augmenté de 88%, atteignant 1.104.485 assurés[1].

Le rôle des opioïdes dans le traitement des douleurs aiguës et des douleurs cancéreuses est bien connu. Cette connaissance est extrapolée à tort aux *douleurs chroniques non cancéreuses*. Par « douleurs chroniques non cancéreuses », on entend tout état douloureux qui persiste ou récidive pendant plus de 3 mois et qui n'est pas associé à un cancer. Il s'agit d'un syndrome douloureux multifactoriel dont le développement et l'évolution est déterminée par des facteurs biologiques, psychologiques et sociaux[5, 10].

Pourquoi effectuer un sevrage progressif des opioïdes (« *tapering* ») **en cas de douleurs chroniques non cancéreuses ?**

1. Un nombre croissant de synthèses méthodiques montrent qu'il existe **peu de preuves scientifiques** en faveur de la supériorité d'un traitement prolongé par opioïdes (y compris le tramadol) par rapport à d'autres traitements analgésiques dans les douleurs chroniques non cancéreuses[8, 11, 12]. Il existe davantage de preuves en faveur des interventions non pharmacologiques, telles que la thérapie cognitivo-comportementale, les programmes d'exercices physiques et les programmes d'autogestion (apprenant au patient à gérer sa douleur)[7, 11, 12].

> En janvier 2021, à l'instigation de l'*European Pain Federation (EFIC)* et avec la collaboration et le soutien de 9 autres organisations européennes, des recommandations ont été publiées sur l'utilisation des opioïdes dans les douleurs chroniques non cancéreuses. Ces recommandations s'appuient sur les recommandations scientifiquement fondées les plus récentes (provenant de synthèses méthodiques de RCT ou d'études observationnelles), ainsi que sur des guides de pratique clinique (étayés par des données indirectes, des RCT, des études de cas, des études cas-témoins ou une expertise clinique). Voici les principales recommandations :
> - Optimisez d'abord les traitements non opioïdes, tels que les interventions non médicamenteuses (p.ex. exercices, physiothérapie, traitement psychologique) et les analgésiques non opioïdes.
> - Ne prescrivez pas d'opioïdes dans les syndromes douloureux chroniques primaires (c'est-à-dire les douleurs nociplastiques, telles que migraines, céphalées de tension, syndrome du côlon irritable ou fibromyalgie).
> - Les opioïdes ne constituent pas un traitement de premier choix pour les syndromes douloureux chroniques secondaires (c'est-à-dire les douleurs nociceptives et/ou neuropathiques). Des traitements non médicamenteux ou des analgésiques non opioïdes sont à privilégier.
> - Un essai de traitement aux opioïdes est recommandé lorsque les traitements non médicamenteux et les analgésiques non opioïdes s'avèrent inefficaces ou sont mal tolérés, contre-indiqués ou non disponibles.

2. Il existe de plus en plus de preuves attestant que les opioïdes sont **nocifs** à long terme, surtout à fortes doses[5]:

   - L'effet analgésique des opioïdes diminue avec le temps en raison du phénomène de tolérance,
   - ils peuvent induire une dépendance psychique et physique (avec risque de surdoses) et une hyperalgésie (« hyperalgésie induite par les opioïdes »).

   > L'hyperalgésie induite par les opioïdes (HIO) est un syndrome clinique observé chez les patients exposés de manière prolongée aux opioïdes, qui se traduit par une augmentation de la sensibilité à la douleur, augmentation liée à la prise d'opioïdes. Cliniquement, l'HIO se manifeste par :
   > - une augmentation de l'intensité de la douleur au fil du temps.
   > - l'extension de la douleur au-delà de la zone initialement douloureuse.
   > - une hypersensibilité à des stimuli douloureux externes.
   >
   > Des méthodes ont été développées dans le cadre d'études cliniques pour mesurer l'hyperalgésie chez les patients, mais jusqu'à présent, il n'existe pas de bonne méthode pour l'évaluation quantitative sensorielle de l'hyperalgésie induite par les opioïdes spécifiquement.

   - Le risque d'autres effets indésirables augmente également avec l'augmentation des doses : apnée du sommeil, hypogonadisme, dysfonctionnement sexuel, immunosuppression, sédation, euphorie, risque accru de chutes, fractures, nausées et vomissements, constipation, occlusion intestinale, dépression respiratoire, hypotension orthostatique et mortalité accrue.
     Environ 80% des personnes exposées de manière prolongée aux opioïdes dans le cadre d'un *traitement de douleurs chroniques non cancéreuses* présentent au moins 1 effet indésirable[2].
   - Bien que l'on ne puisse pas définir de valeur-seuil exacte, plusieurs guidelines indiquent que la prise quotidienne de plus de 90 mg de morphine orale (ou la dose équivalente d'autres opioïdes) augmente considérablement le risque d'effets indésirables, sans qu'il y ait un bénéfice supplémentaire[4, 5, 9]. Cela ne veut pas dire que de faibles doses ne peuvent pas provoquer des effets indésirables. Ce constat souligne plutôt que l'administration de doses élevées de

morphine en cas de contrôle insuffisant de la douleur n'est pas une bonne stratégie dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses.

3. Plusieurs synthèses méthodiques ont montré qu'après le sevrage de l'opioïde, **la douleur perçue n'avait pas augmenté**, ou avait même diminué, par rapport à la douleur perçue pendant le traitement. Le sevrage progressif de l'opioïde améliore en outre les capacités fonctionnelles générales et la qualité de vie.[2]

4. Un obstacle important est que de nombreux patients préfèrent continuer à prendre leur(s) opioïde(s) afin d'éviter les **symptômes de sevrage** désagréables qui peuvent être associés à l'abandon progressif des opioïdes (voir « Plus d'infos »). Les patients craignent également des douleurs non contrôlées une fois que les opioïdes ont été arrêtés. Or le sevrage des opioïdes ne va pas nécessairement de pair avec de tels effets.

   Les symptômes de sevrage peuvent être très divers :

Les symptômes de sevrage sont les suivants :
- Sudations
- Rhinorrhée
- Nausées
- Diarrhée
- Crampes abdominales
- Piloérection
- Dilatation des pupilles
- Agitation, tremblements
- Tachycardie
- Anxiété
- Anhédonie
- Insomnie
- Envie de reprendre des opioïdes

2. Comment effectuer un sevrage des opioïdes en cas de douleurs chroniques non cancéreuses ?

Existe-t-il des guides de pratique clinique ?

Il n'existe pas de guides de pratique clinique en Belgique ni aux Pays-Bas.[3] En 2016, « un guideline » a été publié aux États-Unis par les *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), suivi d'un guideline canadien en 2017.[4, 5] L'*Australian Prescriber* (2019) et le *Red Whale* (2020) ont publié un article de synthèse qui propose des schémas de sevrage permettant aux médecins généralistes d'entreprendre le sevrage progressif d'opioïdes chez les patients atteints de douleurs chroniques non cancéreuses.[2, 7] Les interventions destinées à réduire la consommation d'opioïdes étant hétérogènes et les études à ce sujet étant de faible qualité, il n'est pas possible de comparer l'efficacité de ces interventions, qui incluent notamment des protocoles de sevrage des opioïdes.[6] En général, on s'appuie sur l'avis d'experts. Les schémas de sevrage progressif présentés ci-dessous sont basés sur les guidelines précités, adaptés au contexte belge. Ils ne constituent pas un guide de pratique clinique, mais offrent un outil au médecin généraliste pour la réduction progressive des opioïdes.
Un schéma de sevrage sera toujours établi en fonction de l'avis du patient et de l'objectif fixé au départ : vise-t-on une réduction de la dose ou un arrêt complet de l'opioïde ? Le sevrage prend du temps et il est difficile d'en prévoir l'évolution en raison de la variabilité interindividuelle.

Dans quel cas et chez quels patients doit-on procéder à l'arrêt progressif des opioïdes ?

Il faut envisager de diminuer progressivement ou d'arrêter les opioïdes dans les situations suivantes[7] :

- L'objectif fixé au début du traitement opioïde, à savoir la réduction de la douleur et l'amélioration des capacités fonctionnelles, n'est pas atteint.
- La pathologie sous-jacente n'est plus présente (p.ex. prothèse après arthrose de la hanche).
- Les avantages des opioïdes ne l'emportent pas sur les effets indésirables.
- On soupçonne que le médicament est vendu ou utilisé par d'autres personnes que le patient.
- Le patient prend plus de 90 mg de morphine (ou une dose équivalente) par jour sans être suivi par un spécialiste. Il ne faut

pas oublier d'additionner tous les opioïdes (y compris le tramadol et la codéine) pris quotidiennement par le patient (c.-à-d. comprimés/gélules, sirop, patchs) pour calculer la dose quotidienne totale.[13]
- Le patient appartient aux groupes à haut risque suivants ou présente les pathologies suivantes :
  - **Contre-indication absolue à l'utilisation d'opioides** : femmes enceintes, syndrome d'apnées du sommeil.
  - **Risque accru de toxicité** : personnes de plus de 65 ans, syndrome d'apnées du sommeil, insuffisance rénale et/ou hépatique, polypharmacie (p.ex. benzodiazépines).
  - **Risque accru de dépendance/surdose** : antécédents de surdose, antécédents de toxicomanie, internement ou troubles mentaux.

Il est préférable de s'adresser à un centre spécialisé dans les cas suivants :

- Le patient prend plus de 300 mg de morphine par jour (ou doses équivalentes).
- En présence d'indices sérieux de dépendance et d'abus d'opioïdes.

La dépendance se caractérise par :
- une tolérance : des doses plus élevées d'un médicament sont nécessaires pour obtenir le même effet souhaité
- des symptômes de sevrage : les symptômes apparaissent lors de tentatives de réduction ou d'arrêt du traitement médicamenteux.

Dans plusieurs cas, l'oxycodone a été associée à un état de dépendance après seulement 1 mois de prise. Parmi les patients qui continuent de prendre des opioïdes au-delà de 3 mois de traitement, 50% en prennent encore après 1 an.[7]
Les situations suivantes doivent faire évoquer une dépendance aux opioïdes :
- Utilisation prolongée dans le cadre de douleurs chroniques non cancéreuses.
- Troubles psychiatriques ou traumatisme émotionnel important.
- Antécédents personnels ou familiaux de toxicomanie.
- Le patient dit avoir perdu son ordonnance, prend des doses plus élevées que ce qui avait été convenu, demande (d'urgence) une nouvelle ordonnance plus tôt que prévu.
- La famille se dit préoccupée par l'utilisation d'opioïdes.
- Refus de discuter de la consommation d'opioïdes.
- Nomadisme médical pour obtenir des prescriptions d'opioïdes.
- Altération du fonctionnement social (interactions sociales, problèmes sur le lieu de travail).
- Refus d'être orienté vers un spécialiste pour prendre en charge le problème sous-jacent.

Quelles sont les règles de base ?

- **Vérifier la motivation du patient.** Avant de commencer un sevrage progressif, il faut prendre le temps d'explorer les attentes du patient. La décision d'arrêter l'opioïde doit être assumée par le patient. Il revient au médecin de le soutenir dans cette démarche en assurant un bon suivi et en proposant un plan de gestion de la douleur (sans médicament opioïde) soigneusement mis au point.[2, 5] En l'absence de telles conditions, les chances de réussite sont faibles.
- **Optez si possible pour une approche pluridisciplinaire.** Il a été démontré qu'une collaboration pluridisciplinaire bien coordonnée entre le patient, le médecin généraliste, le pharmacien, le psychologue, le kinésithérapeute et le spécialiste de la douleur réduit l'intensité de la douleur et améliore les éventuels symptômes dépressifs.[2, 5]
- **Un suivi régulier est nécessaire.** Selon l'évolution, l'apparition de symptômes de sevrage et la situation individuelle du patient, il peut être nécessaire de ralentir le rythme de sevrage ou de faire une pause.
- **Fixez des objectifs intermédiaires réalistes.** Le sevrage progressif est réussi tant que le patient progresse, c'est-à-dire qu'il atteint les objectifs intermédiaires visés (par exemple, le patient a bien supporté la nouvelle réduction de dose du plan de sevrage, qui n'a pas eu d'impact négatif sur ses capacités fonctionnelles, voire même un effet positif). Ceci est déterminé individuellement. Il est important de souligner que le fait de ne pas atteindre un objectif ne doit pas être ressenti comme un échec mais que cela fait partie du processus. Un objectif non atteint doit inciter à réévaluer le plan de sevrage. Les chances de réussite sont plus grandes lorsque le patient bénéficie, en plus d'un soutien professionnel, du soutien de sa famille et de ses amis.
- **Le sevrage progressif est un processus qui demande du temps et de la patience.** Il se peut que certains patients ne parviennent pas à arrêter complètement l'opioïde, mais toute réduction de dose est bénéfique. L'arrêt de l'opioïde ne doit pas toujours être l'objectif final. Si les conditions ne sont pas idéales pour la poursuite du plan de sevrage, on peut décider de *suspendre le sevrage et le reprendre plus tard.* La motivation du patient est essentielle.
- **Attendez-vous à des symptômes de sevrage et préparez-y le patient.** *Plus le sevrage est lent, moins le risque est grand, mais*

il n'est jamais tout à fait exclu. En présence de symptômes de sevrage, il faut envisager d'ajuster la vitesse de sevrage. Voir également le chapitre « Que faire en cas de symptômes de sevrage ».

- **Augmentation des douleurs et hyperalgésie.** Le *sevrage* peut entraîner une augmentation temporaire de la douleur et une hyperalgésie. Il est important que le médecin ou le pharmacien souligne que ces symptômes s'améliorent dans la plupart des cas en 1 à 2 semaines. Les symptômes peuvent parfois persister pendant des semaines, voire des mois, mais cela concerne principalement les personnes ayant été exposées aux opioïdes pendant longtemps et ayant développé une dépendance aux opioïdes.
- **En cas de doute, demandez l'avis d'un spécialiste de la douleur.**
- **Utilisez des schémas de sevrage clairs et des piluliers adaptés, résultant d'une concertation entre médecin et pharmacien.**

Quelle rythme de sevrage choisir ?

Il n'existe pas de base scientifique solide pour déterminer la vitesse de sevrage optimale.[2, 5] Le sevrage se fera de préférence suffisamment lentement pour réduire autant que possible les symptômes de sevrage : d'autant plus lentement que la durée d'utilisation est longue ou que la dose utilisée est forte.
Les intervalles de temps et le pourcentage des paliers de décroissance posologique varient dans les différents guides de pratique clinique.[2, 4, 5, 6] Nous nous appuyons ici essentiellement sur l'outil « *The Opioid Taper Decision Tool »*, qui est basé sur le *guideline des CDC* (2016).[6] Les termes suivants sont généralement utilisés : « *slowest taper »*, de *« slower taper* », « *faster taper »* en « *rapid taper* ».

Tableau : aperçu des différents rythmes de sevrage possibles

SLOWEST **extrêmement progressif**	**SLOWER** **progressif**	**FASTER** **assez rapide**	**RAPID** **rapide**
Schéma de sevrage sur plusieurs années	Schéma de sevrage sur plusieurs mois voire années	Schéma de sevrage sur quelques semaines	Schéma de sevrage sur quelques jours
Réduction de **2 à 10%** de la dose initiale **toutes les 4 à 8 semaines**.	Réduction de **5 à 20%** de la dose initiale **toutes les 4 semaines.**	Réduction de **10 à 20%** de la dose initiale **chaque semaine.**	Commencer par réduire de **20 à 50% de la dose initiale**, puis réduire de **10 à 20% chaque jour**.
Envisagez ce schéma chez les patients qui prennent **depuis des années déjà de fortes doses d'opioïdes à longue durée d'action.**	**Il s'agit du schéma de sevrage le plus couramment utilisé.**	Ce schéma peut être appliqué **en cas d'exposition aux opioïdes < 3 mois**, ou si l'objectif de **l'essai de traitement** aux opioïdes (voir Plus d'infos) n'est pas atteint.	Ce schéma peut s'avérer nécessaire en cas d'apparition d'effets indésirables graves, en cas de surdose par exemple. Vu le risque accru de symptômes de sevrage, il est préférable de réaliser ce schéma **sous la surveillance d'un spécialiste**.

Bien que ce ne soit l'objet de cet article, voici comment réaliser un **essai de traitement** aux opioïdes en cas de douleurs, selon la ressource « *Opioids Aware* », développée par le *Royal College of Anaesthetists* du Royaume-Uni :

- Délimitez clairement, en concertation avec votre patient, les objectifs que vous souhaitez atteindre en initiant le traitement aux opioïdes : réduction évaluable de la douleur et objectif fonctionnel (p.ex. amélioration du sommeil, reprise du travail, ...)
- Si les douleurs sont continues, instaurez un essai pendant 1 à 2 semaines ; en cas de douleurs intermittentes, le traitement d'essai doit être suffisamment long pour traiter 2 à 3 épisodes de douleur.
- Utilisez une préparation à courte durée d'action, avec des doses fixes de 5 à 10 mg de morphine (ou équivalent).
- Si une dose unique de 20 mg de morphine *à libération immédiate* ne réduit pas la douleur, il est peu probable que les opioïdes aient un effet bénéfique à plus long terme.
- Évaluez régulièrement, en étant attentif aux effets indésirables, les objectifs fixés et le calendrier exact de prise des doses.
- En l'absence d'amélioration ou en cas d'amélioration inférieure à 30%, il est peu probable qu'un traitement prolongé aux opioïdes soit efficace.
- Si une amélioration des douleurs est observée, ce bénéfice doit être évalué en fonction de l'objectif fonctionnel fixé et des effets indésirables.
- Toutes ces données sont soigneusement consignées dans le dossier.

Doit-on privilégier une préparation à libération immédiate ou à libération modifiée?

D'après le guideline des CDC et le guideline canadien, **il est préférable de remplacer autant que possible les opioïdes oraux à libération normale (*immediate release*, IR) par des préparations à libération modifiée (*modified release*, MR)** selon un schéma posologique fixe, ce qui réduit les moments de prise à 1 ou 2 fois par jour, et réduit aussi la préoccupation cognitive (càd le temps passé à se focaliser sur le traitement opoïde)[5] Les patients peuvent être réticents à cette approche, car les opioïdes à courte durée d'action ayant un effet plus rapide, ils peuvent donner au patient l'impression d'avoir un contrôle sur la douleur ressentie. Les fluctuations continues des concentrations plasmatiques des opioïdes à courte durée d'action (utilisés de manière irrégulière) augmentent les symptômes de sevrage et ralentissent le processus de sevrage.[5]

Des préparations à libération normale **peuvent toutefois être envisagées à la fin d'un plan de sevrage**, lorsque les préparations à libération modifiée (MR) sont utilisées à leur plus faible dose disponible, mais que le patient ne parvient pas à franchir l'étape vers un arrêt complet du traitement opioïde (les comprimés MR n'étant pas sécables).

Dans les schémas de sevrage proposés dans le présent article, il a été décidé par consensus, et conformément au guideline des CDC et au guideline canadien, de passer à des préparations à libération modifiée (MR) pour faciliter la gestion du sevrage. La prise est ainsi limitée à 2 doses toutes les 12 heures, ce qui rend le sevrage progressif moins complexe et entraîne moins de fluctuations des concentrations plasmatiques. Cela réduit le risque d'un éventuel effet « flash » (une brève sensation de plaisir que le patient ressent parfois peu après avoir pris l'opioïde).
La pratique qui consiste à passer d'une préparation à libération normale à une préparation à libération prolongée (MR) est encore peu étayée actuellement. Les guidelines mentionnés ci-dessus s'appuient sur les avis d'experts, qui divergent.[5]
Le guide de sevrage « Handreiking afbouw opioïden » récemment publié par l'IVM (Instituut Verantwoord Medicijngebruik, mars 2021) propose à la fois des schémas de sevrage pour les préparations d'opioïdes à libération normale (IR) et les préparations à libération prolongée (MR). Le choix entre ces deux types de préparations est déterminé par la raison du sevrage, la présence ou l'absence de douleurs, la dose et la durée d'utilisation, une comorbidité éventuelle et la préférence du patient.[14]

Qu'en est-il des dispositifs transdermiques de fentanyl et de buprénorphine ?

Dispositifs transdermiques de fentanyl

Pour le sevrage du fentanyl, il est préférable de réduire progressivement jusqu'à la plus faible dose disponible sous forme de patch, à savoir 12,5 µg/heure. Il existe suffisamment de préparations commerciales en Belgique pour permettre un rythme de sevrage progressif (« *slower taper* »), qui consiste à réduire par paliers de 5-20%.Une fois atteinte la plus faible dose disponible sous forme de patch (12,5 µg/h), on peut passer à une préparation opioïde orale à libération modifiée, par exemple

l'oxycodone, en suivant la stratégie de rotation des opioïdes (voir dispositifs transdermiques de fentanyl). Pour la stratégie de rotation des opioïdes, la liste d'équivalence peut être utilisée (**Tableaux 8a et 8b du Répertoire**), en demandant éventuellement l'avis d'un spécialiste de la douleur.

Dispositifs transdermiques de buprénorphine

Le sevrage des patchs de buprénorphine est un peu plus compliqué. Si l'on veut appliquer le rythme de sevrage progressif (« *slower taper* »), il n'existe pas de préparations commerciales intermédiaires permettant de réduire la dose par paliers de 5 à 20% (par exemple entre 70 et 52,5 µg/1h et entre 52,5 et 35 µg/1h). Des dispositifs à libération modifiée sur 7 jours sont disponibles à l'étranger, à des doses plus faibles (5, 10, 15 et 20 µg/h), ce qui permettrait un rythme de sevrage progressif. **Mais ce n'est donc pas le cas en Belgique.** Par conséquent, **le CBIP est d'avis que le sevrage progressif des patchs de buprénorphine se fait de préférence par le biais d'un spécialiste de la douleur, ce qui permet un meilleur suivi, et non en première ligne.**

Dans la pratique des soins palliatifs et dans certaines cliniques de la douleur, les patchs sont parfois coupés, en usage*off-label*, afin de pouvoir réduire (ou augmenter) plus progressivement les doses. Une telle méthode est toutefois déconseillée dans les RCP et les guides de pratique clinique. Voir plus loin, sous « **+ plus d'infos** ».

La rotation d'un patch de buprénorphine vers une préparation orale à libération modifiée n'étant pas sans risque (les doses étant plus élevées), une telle rotation se fera de préférence sous la surveillance d'un spécialiste.

Les patchs actuels de buprénorphine et de fentanyl sont des patchs matriciels, ce qui signifie que d'un point de vue galénique, leur découpage est possible (contrairement aux patchs de type réservoir).[14]
Le guide de sevrage « Handreiking afbouw opioïden » de l'IVM (Instituut Verantwoord Medicijngebruik, mars 2021) indique que les patchs de buprénorphine et de fentanyl peuvent être découpés pour permettre un retrait progressif. L'IVM signale aussi que cette pratique n'est pas étayée par des preuves scientifiques. Aux Pays-Bas cependant, des préparations plus faiblement dosées sont disponibles, avec des concentrations intermédiaires. En Belgique, pour rendre possible un sevrage progressif, il faudrait découper les patchs en 4 ou en 8 ; impossible alors de garantir un dosage exact. Autre incertitude : que faut-il faire avec les parties restantes du patch ? Peut-on les conserver pour les réutiliser (et si oui, comment et pendant combien de temps), ou doit-on les jeter ?
Si le patch est quand même découpé, le médecin généraliste ou le pharmacien se trouve dans une zone grise, tant sur le plan médico-légal (usage off-label) que sur le plan médical (risques, garantie du bon dosage ?).
Vu les incertitudes et le manque de fondements scientifiques, il a été décidé par consensus de ne pas recommander le découpage des patchs et d'orienter, pour le sevrage des patchs de buprénorphine, vers un spécialiste de la douleur. Pour le sevrage du fentanyl, un schéma est proposé, dans lequel une rotation d'opioïdes est effectuée une fois atteinte la plus faible dose disponible (voir Fentanyl sous forme de dispositif transdermique).

Que faire en cas d'utilisation concomitante de plusieurs opioïdes ?

Si le patient prend simultanément **plusieurs opioïdes**, on peut opter de **réduire progressivement chaque opioïde séparément** ou de **leur substituer 1 préparation opioïde orale à libération modifiée**. Dans ce dernier cas, il importe de calculer la dose quotidienne totale d'équivalent morphine, en utilisant des tableaux de rotation des opioïdes (tels que les **Tableaux 8a et 8b** du Répertoire). L'avantage de cette approche est que les schémas posologiques s'en trouvent simplifiés. Le choix pour l'une ou l'autre approche dépend de l'expérience et des préférences du patient : ainsi, on peut par exemple commencer par réduire progressivement l'opioïde ayant le moins d'effet selon le patient. Cet opioïde pourra être réduit plus facilement, ce qui peut donner confiance au patient anxieux quant à l'évolution du sevrage.[5]

Que faire en cas d'apparition de symptômes de sevrage ?

Au cours du retrait progressif, des symptômes de sevrage peuvent apparaître ou une augmentation temporaire de la douleur peut être observée. En général, les symptômes de sevrage disparaissent en 1 à 2 semaines, mais en cas d'exposition prolongée aux opioïdes (pendant plusieurs mois voire années), ces symptômes peuvent parfois persister pendant des semaines, voire des mois.[2] On peut éventuellement ajouter du paracétamol ou un AINS (ou en augmenter la dose) pendant une courte période, comme traitement analgésique non opioïde. Si une étape du sevrage n'est pas tolérée, il est préférable de faire une pause et de maintenir la dose précédente du schéma de sevrage jusqu'à ce que le patient soit prêt à reprendre le

retrait progressif, éventuellement à un rythme plus lent. **Il faut absolument éviter de revenir en arrière et de réaugmenter la dose d'opioïdes au-delà de la dose de l'étape précédente.**
Des symptômes de sevrage plus sévères peuvent parfois nécessiter des traitements médicamenteux complémentaires.

La clonidine (Catapressan®, voir Répertoire 1.1.2.), à raison de 0,15 à 0,60 mg/jour en 2 à 3 prises par voie orale, réduit les symptômes de sevrage par son action sympatholytique (usage *off-label*). La clonidine a également un effet analgésique.[2] Principaux effets indésirables de la clonidine : sédation, sécheresse buccale, nausées, constipation, vertiges, céphalées, dépression, troubles du sommeil, dysfonction érectile, hypotension orthostatique et hypertension de rebond en cas d'arrêt brutal du traitement. En cas d'effet insuffisant, il convient de demander l'avis d'un spécialiste de la douleur. En milieu spécialisé, des anxiolytiques ou des antipsychotiques sont parfois aussi utilisés temporairement à faible dose, dans la dernière étape du sevrage.

3. Quels schémas d'arrêt progressif peut-on suivre dans la pratique, tenant compte du contexte belge ?

Lorsque l'on tente d'appliquer les schémas de sevrage ci-dessus dans le contexte belge (situation au mois de mars 2021), on est rapidement confronté au fait que l'on ne dispose pas, en Belgique, d'une préparation commerciale à libération modifiée pour chaque étape de décroissance posologique. Il est donc difficile de réaliser un plan de sevrage conformément aux guides de pratique clinique disponibles.

Afin d'offrir un outil de travail concret au médecin et au pharmacien, nous présentons ici quelques schémas simplifiés qui se rapprochent autant que possible des schémas proposés dans les guides de pratique clinique, pour la morphine MR, l'oxycodone MR, le tramadol MR et le fentanyl TD. Ces schémas ont été révisés par plusieurs spécialistes de la douleur belges. **Ils servent de point de repère, mais ne constituent pas une directive.**

Mode d'emploi des tableaux :

- Dans la troisième colonne, cherchez la dose quotidienne que le patient prend actuellement ; c'est le point de départ de son schéma de sevrage.
- Pour les différents paliers de décroissance posologique, nous nous sommes efforcés de proposer autant que possible des **réductions de dose comprises entre 5 et 20%**, comme dans le système de sevrage progressif le plus couramment utilisé (« *slower taper* »).
- Il a été décidé d'utiliser **uniquement des préparations à libération modifiée** pendant le sevrage. Comme indiqué plus haut, on peut aussi procéder différemment, mais cela rend le schéma de sevrage plus complexe.
- Nous proposons pour les formes orales une **posologie de 2 prises par jour** afin que la dose soit la plus régulière possible sur 24 heures, ce qui limite les fluctuations des concentrations plasmatiques. Exception faite pour le tramadol, disponible sous forme de préparation à prise unique/24 heures (Tramium®). Pour des réductions de dose comprises entre 5 et 20%, on peut utiliser la préparation précitée ou administrer une dose différente le matin et le soir lors de certaines étapes intermédiaires. Dans ce dernier cas, la dose la plus élevée sera prise le soir, afin de garantir une nuit de sommeil optimale.
- **Chaque situation doit être évaluée individuellement.** Certaines étapes intermédiaires peuvent éventuellement être sautées, mais les réductions de dose dépasseront alors 20%. On peut parfois aussi opter de suspendre temporairement le plan de sevrage. Il est important de discuter chaque étape de manière approfondie avec le patient. Il est déconseillé d'associer une préparation à libération modifiée avec une préparation à libération immédiate.
- En raison de la complexité du plan de sevrage, il est recommandé que le médecin et le pharmacien se consultent et utilisent des **piluliers hebdomadaires**. Ceci permet également d'utiliser le nombre de comprimés disponibles le plus efficacement possible et de réduire le coût.
- La **morphine à libération modifiée** n'est pas disponible sous forme de préparations à 5 mg, ce qui entrave le sevrage vers la fin de la décroissance posologique. Nous proposons donc **une rotation, à partir de 80 mg de morphine, vers l'oxycodone MR**, qui permet une décroissance plus progressive de doses à libération modifiée, de sorte que le palier de réduction de 5 à 20% peut être maintenu.
- Les **dispositifs transdermiques de fentanyl** sont remplacés par l'oxycodone **MR une fois que la plus faible dose disponible sous forme de patch a été atteinte** (voir ci-dessus).
- Afin de rendre possible le passage de 2x 5 mg à 5 mg d'oxycodone MR, **l'intervalle posologique est élargi de 12 heures à 24 heures. Des étapes intermédiaires sont éventuellement possibles** : 5 mg d'oxycodone MR toutes les 14 heures, 16 heures, 18 heures, 20 heures, 22 heures. La durée de ces étapes intermédiaires peut être discutée avec le patient. **Une fois**

la dose réduite à 5 mg d'oxycodone MR sur 24 heures, on peut envisager d'arrêter la préparation. Ceci requiert un suivi adéquat, cette étape d'arrêt complet pouvant être difficile psychologiquement.

Morphine MR (à libération modifiée)

Périodicité	Préparation	Dose (mg/24 heures)	Moment de la prise (2x/jour)	Préparations commercialisées (mg/compr)	Remarques
	Morphine MR (PO)	200	08:00 20:00	100 100	
4 semaines		180	08:00 20:00	60 + 30 60 + 30	
4 semaines		160	08:00 20:00	60 + 10 + 10 60 + 10 + 10	
4 semaines		140	08:00 20:00	60 + 10 60 + 10	
4 semaines		120	08:00 20:00	60 60	
4 semaines		100	08:00 20:00	30 + 10 + 10 30 + 10 + 10	
4 semaines		80	08:00 20:00	30 + 10 30 + 10	
4 semaines	**Oxycodone MR (PO)***	50	08:00 20:00	20 + 5 20 + 5	50 mg d'oxycodone/jour équivaut à 75 mg de morphine/jour
4 semaines		40	08:00 20:00	20 20	
4 semaines		30	08:00 20:00	10 + 5 10 + 5	
4 semaines		20	08:00 20:00	10 10	
4 semaines		10	08:00 20:00	5 5	
4 semaines		5	08:00	5	

*** On effectue une rotation pour l'oxycodone parce que ce médicament est disponible sous davantage de dosages, ce qui permet une réduction plus progressive, par plus petits paliers. On peut toutefois opter de poursuivre le sevrage avec des préparations de morphine MR, mais il ne sera pas toujours possible de réduire la dose par paliers de 5-20%, p.ex. pour passer d'une dose de 80 à une dose de 60 mg de morphine MR.**

Oxycodone MR (à libération modifiée)

Périodicité	Préparation	Dose (mg/24 heures)	Moment de la prise (2x/jour)	Préparations commercialisées (mg/compr)	Remarques
	Oxycodone MR (PO)	**100**	08:00 20:00	40 + 10 40 + 10	
4 semaines		**90**	08:00 20:00	40 + 5 40 + 5	
4 semaines		**80**	08:00 20:00	40 40	
4 semaines		**70**	08:00 20:00	20 + 10 + 5 20 + 10 + 5	
4 semaines		**60**	08:00 20:00	20 + 10 20 + 10	
4 semaines		**50**	08:00 20:00	20 + 5 20 + 5	
4 semaines		**40**	08:00 20:00	20 20	

4 semaines		**30**	08:00 20:00	10 + 5 10 + 5	
4 semaines		**20**	08:00 20:00	10 10	
4 semaines		**10**	08:00 20:00	5 5	
4 semaines		**5**	08:00	5	

Tramadol MR (à libération modifiée)

Périodicité	Préparation	Dose (mg/24 heures)	Moment de la prise (2x/jour)	Préparations commercialisées (mg/compr)	Remarques
	Tramadol MR (PO)	400	08:00 20:00	200 200	Alternative: Tramium® gélules 2x200 mg 1x/jour
4 semaines		350	08:00 20:00	150 200	Alternative: Tramium® 150+200mg gélules 1x/jour
4 semaines		300	08:00 20:00	150 150	Alternative: Tramium® gélules 2x150 mg 1x/jour
4 semaines		250	08:00 20:00	100 150	Alternative: Tramium® gélules 100+150mg 1x/jour
4 semaines		200	08:00 20:00	100 100	Alternative: Tramium® gélules 200 mg 1x/jour
4 semaines		150	08:00 20:00	50 100	Alternative: Tramium® gélules 150 mg 1x/jour
4 semaines		100	08:00 20:00	50 50	Alternative: Tramium® gélules 100 mg 1x/jour
4 semaines		50	20:00	50	

Fentanyl sous forme de dispositif transdermique (TD)

Périodicité	Préparation	Dose (mg/72 heures)	Moment de la prise (TD toutes les 72h, PO 2x/j)	Préparations commercialisées (µg/h)	Remarques
4 semaines	**Fentanyl (TD)**	100	08:00	100	
4 semaines		87.5	08:00	75 + 12,5	
4 semaines		75	08:00	75	

4 semaines		62.5	08:00	50 + 12,5	
4 semaines		50	08:00	50	
4 semaines		37.5	08:00	25 + 12,5	
4 semaines		25	08:00	25	
4 semaines		12.5	08:00	12,5	
4 semaines	**Oxycodone MR (PO)**	20	08:00 20.00	10 10	Le fentanyl à 12,5 µg/h équivaut à 20 mg d'oxycodone MR
4 semaines		10	08:00 20.00	5 5	
4 semaines		5	08:00	5	

Sources

1 INAMI rapport du jury. L'usage rationnel des opioïdes en cas de douleur chronique. Réunion de consensus du 6 décembre 2018. Source: https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_texte_long_20181206.pdf

2 NPS Medicinewise. 5 steps to tapering opioids for patients with chronic non-cancer pain. January 2020. Sourcehttps://www.nps.org.au/news/5-steps-to-tapering-opioids

3 Instituut Verantwoord Medicijngebruik. Opioïden – voorschrijvers en apothekers. E-learning. Dernière consultation: 27 octobre 2020.

4 Dowell D et al. CDC Guideline for Prescribing opioids for chronic pain – United States 2016. JAMA 2016; 315(15): 1624-1645. DOI: 10.1001/jama.2016.1464

5 Murphy L et al. Guidance on opioid tapering in the context of chronic pain: evidence, practical advice and frequently asked questions. CPJ/RCP March/april 2018, vol 151, no. 2. DOI: 10.1177/1715163518754918

6 Frank JW et al. Patient outcomes in dose reduction or discontinuation of long-term opioid therapy, a systematic review. Ann Intern Med 2017; 167:181-191. DOI: 10.7326/M17-0598

7 Red Whale. Chronic pain: opiates.Source:www.gpcpd.com (dernière consultation le 4 janvier 2021).

8 Stannard C. Where now for opioids in chronic pain. Drugs and Therapeutics bulletin 2018; 56 (10): 118-22

9 Busse JW et al. Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain. CMAJ 2017; 189: E659-66. doi: 10.1503/cmaj.170363

10 World Health Organisation. ICD-11. Source:https://icd.who.int/dev11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/1581976053 (dernière consultation le 31 mars 2021).

11 Häuser W et al. European clinical practice recommendations on opioids for chronic noncancer pain – part 1: role of opioids in the management of chronic noncancer pain. Eur J Pain 2021; 00: 1-20. DOI: 10.1002/ejp.1736

12 Krcevski-Škvarc N et al. European clinical practice recommendations on opioids for chronic noncancer pain – part 2: special situations. Eur J Pain. 2021;00:1-17. DOI: 10.1002/ejp.1744 DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31948-8

13 Darnall BD et al. International Stakeholder Community of Pain Experts and Leaders Call for an Urgent Action on Forced Opioid Tapering. Pain Med 2019;20 (3): 429-433. DOI: 10.1093/pm/pny228.

14 Instituut Verantwoord Medicijngebruik (IVM). Handreiking afbouw opioïden. IVM, maart 2021. Source https://www.medicijngebruik.nl/over-ivm/nieuws/4650/handreiking-zorgverleners-voor-afbouw-opioiden-beschikbaar (dernière consultation le 03 juin 2021).

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.