



Les opiacés dans la douleur arthrosique du sujet âgé

Session de Rhumatologie - Gériatrie sous l'égide du groupe AGRhum

Docteur Pierre-Emmanuel CAILLEAUX

30 mars 2023



Conflit d'intérêt

Le Docteur Cailleaux ne déclare pas de conflit d'intérêt en lien avec les travaux présentés.



Enjeux

Les conséquences socioéconomiques de l'arthrose en France.
Étude COART¹ France

Financial cost of osteoarthritis in France -The "COART" France Study

ARTHROSE

- 2^{ème} cause de **handicap** ♂ > 50 ans.
- **Prévalence** :
 - 10 % pop.mondiale
 - 17 % en France (DGS) dont 50 % symptomatiques
 - 4,6 .10⁶ de Cs / an
- **Incidence** ↑ avec l'âge.
- APA : 1,5 million en 2025

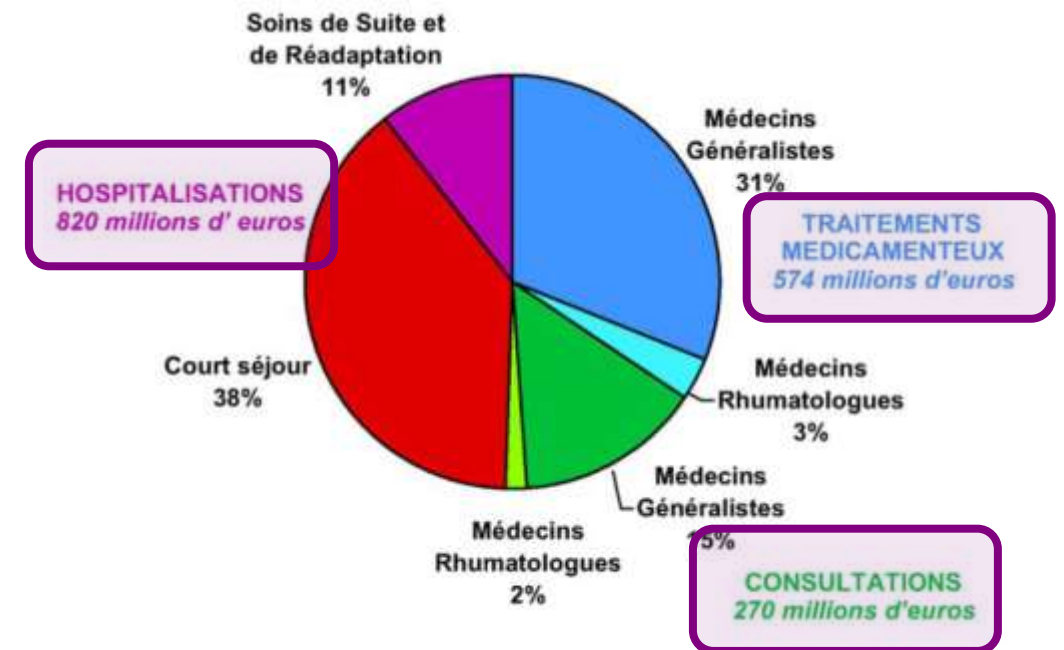


Fig. 1. Répartition des postes de coûts directs annuels de l'arthrose.

Phénotypes d'arthrose

	Post-traumatic (acute or repetitive)	Metabolic	Ageing	Genetic
Age	Young (<45 years)	Middle-aged (45–65 years)	Old (>65 years)	Variable
Main causative feature	Mechanical stress	Mechanical stress, adipokines, hyperglycaemia, oestrogen/ progesterone imbalance	AGE, chondrocyte senescence	Gene related
Main site	Knee, thumb, ankle, shoulder	Knee, hand, generalised	Hip, knee, hand	Hand, hip, spine
Intervention	Joint protection, joint stabilisation, prevention of falls, surgical interventions	Weight loss, glycaemia control, lipid control, hormone replacement therapy	No specific intervention, sRAGE/AGE breakers	No specific intervention, gene therapy

Adapted from Bijlsma, Berenbaum, Lafeber. The Lancet 2011

Tableau 1
Lien épidémiologique entre arthrose et quelques comorbidités fréquentes du sujet âgé.

Pathologie	Résultats	Référence
Démence	OR 1,2 [1,03–1,39] toute arthrose	Weber et al. [3]
Mortalité cardio-vasculaire	OR 1,71 [1,49–1,98] toute arthrose	Nüesch et al. [4]
Diabète	OR 1,41 [1,21–1,65] toute arthrose OR 2,1 [1,10–3,80] arthroplastie	Louati et al. [5] Schett et al. [6]
Hypertension artérielle	OR 1,49 [1,26–1,77] gonarthrose symptomatique	Zhang et al. [9]
Dyslipidémie	OR 1,98 [1,43–2,75] toute arthrose OR 2,27 [1,33–3,89] gonarthrose	Baudart et al. [7]
Obésité sarcopénique	OR 3,51 [2,15–5,75] arthrose radiographique	Lee et al. [8]

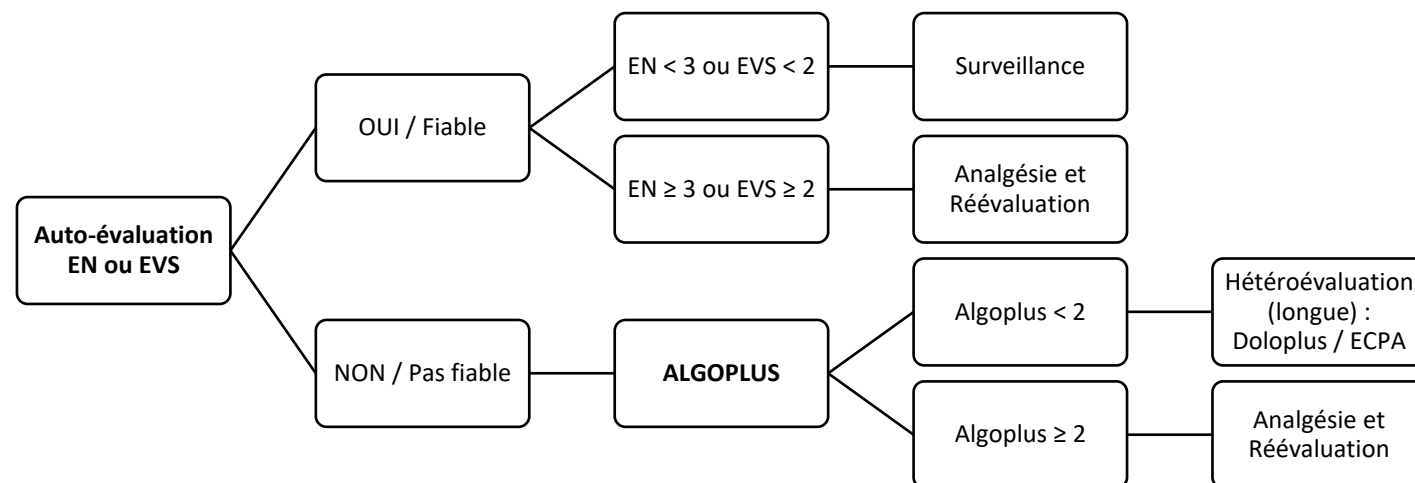
OR: Odds ratio. Les résultats sont exprimés en OR avec leur intervalle de confiance à 95 %. Les résultats des métaanalyses présentées sont tous statistiquement significatifs.

Repères en douleur du sujet âgé

Prévalence chez les PA :

- 25 à 50 % à domicile
- 45 à 80% chez les PA institutionnalisées

Conséquences : altération IADL/ADL, dépression, troubles cognitifs, etc.



Courtesy of M. Piccoli

→ Altérations fonctions supérieures

Troubles de la communication

Mémoire : capacité d'anticipation de la résolution



Les opiacés et le sujet âgé ?

Table 5. Clinical Outcomes of the Use of Opioids in Patients with Impaired Renal Function³¹

Opioid	T _{1/2}	T _{1/2} Metabolites	Clinical Outcomes of Decreased Renal Function	Recommendation	Evidence Level
Morphine	↑	↑↑	Increased active metabolites M3G and M6G may lead to long-lasting respiratory depression	Dosage ↓	Ia
Oxycodone	↑	↑	Clearly reduced renal clearance of parent compound and metabolites	Dosage ↓	Ib
Hydromorphone	↑	↑↑	Accumulation of metabolites described	Dosage ↓	IIb
Fentanyl TD	↑	↑	Decreased renal clearance in the elderly	Dosage ↓	IIb
Buprenorphine TD	=	=	No clinically relevant changes	Adjust ±	IIa
Methadone	↑	↑	Not extensively evaluated in patients with renal impairment Use with caution	Dosage ↓	IV

T_{1/2}, half life; M3G, morphine-3-glucuronide; M6G, morphine-6-glucuronide.

Table 4. Effect of Reduced Hepatic Function On Pharmacokinetics of Opioids²⁸

Opioid	T _{1/2}	Plasma Concentration of Metabolites	Comment	Recommendations	Evidence Level
Morphine	↑	↓	M6G↓	Dosage ↓	IIb
Oxycodone	↑	↑		Dosage ↓	IIb
Hydromorphone	?	?	No data available	Dosage ↓	IV
Fentanyl TD	↑	?		Dosage ↓	III
Buprenorphine TD	↑	↓	Low activity metabolites	Dosage ↓	IIb
Methadone ²⁹	↑	?	No data available	No dosage change	IIb

T_{1/2}, half life; M6G, morphine-6-β-glucuronide (active metabolite of morphine); ?, unknown; TD, transdermal.

EULAR recommendations for the health professional's approach to pain management in inflammatory arthritis and osteoarthritis

EULAR evidence based recommendations for the management of hip OA

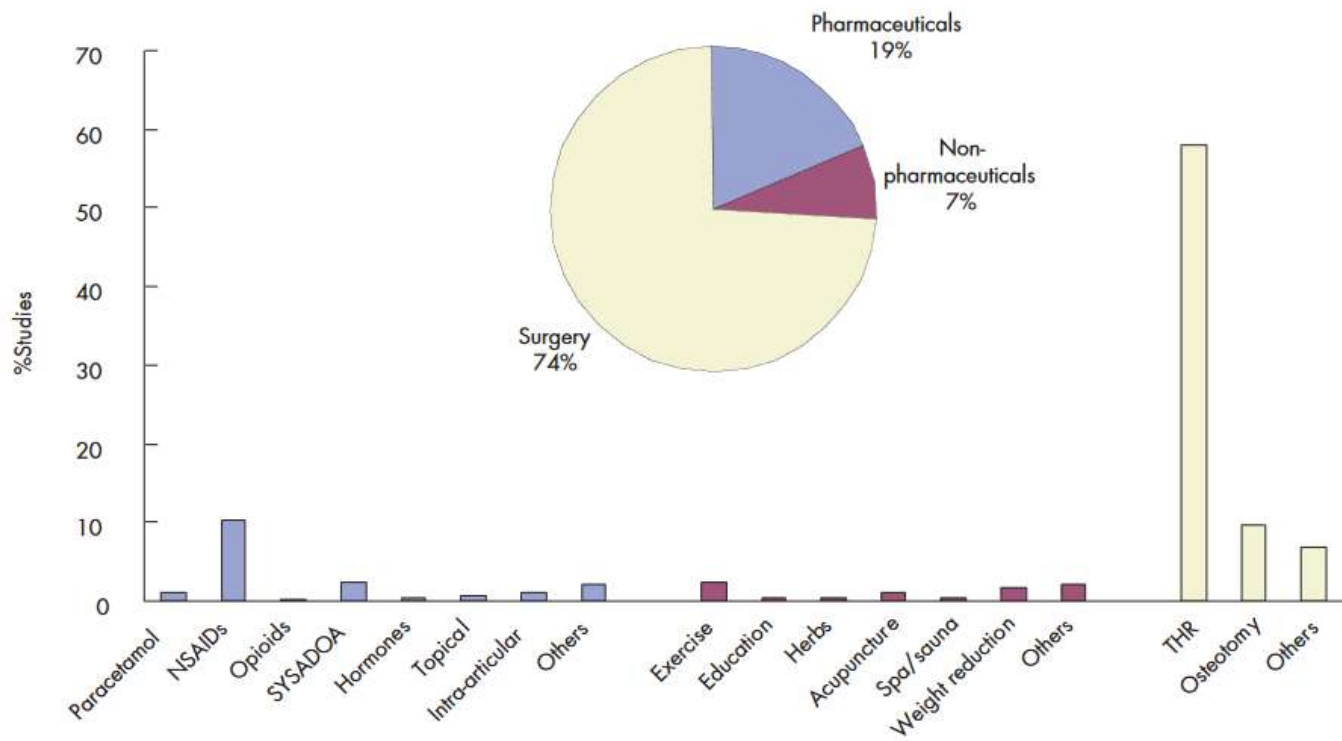


Figure 1 Interventions for hip osteoarthritis from the general literature search. SYSADOA, symptomatic slow acting drugs for OA; THR, total hip replacement.

671

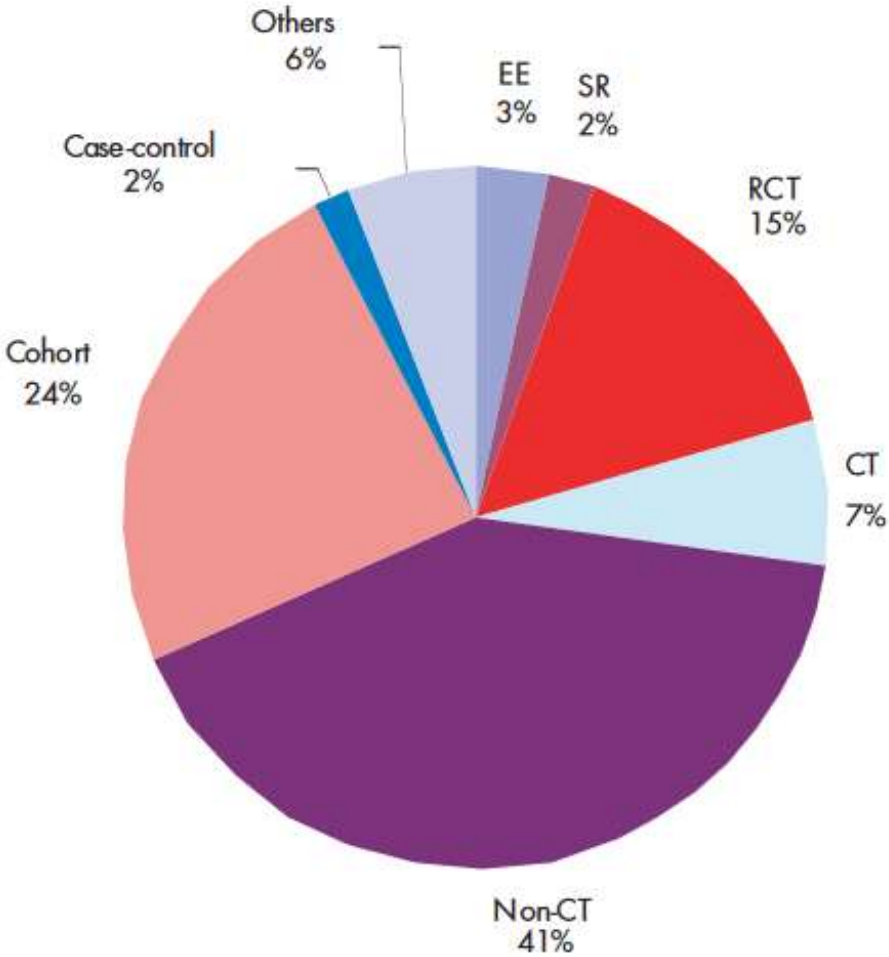


Figure 2 Study designs for hip OA from the general literature search. EE, economic evaluation; SR, systematic review; RCT, randomised controlled trial; CT, controlled trial.

Opioid analgesics, with or without paracetamol, are useful alternatives in patients in whom NSAIDs, including COX-2 selective inhibitors (coxibs), are contraindicated, ineffective, and/or poorly tolerated

Table 3 Evidence of efficacy—pooled effect size (ES) and number needed to treat (NNT)

Intervention	Studies			ES _{pain} (95% CI)	ES _{function} (95% CI)	NNT (95% CI)
	Category*	No	Duration			
Education	Ib	1	24 months	–	–	–
Weight loss	III	12	–	–	–	–
NSAIDs	Ia	14	1–20 weeks	0.69 (0.12 to 1.26)	–	4 (3 to 6)
Opioids	Ib	1	4 weeks	0.78 (0.38 to 1.18)	0.78 (0.26 to 1.30)	NS
Chondroitin sulphate	Ib	1	6 months	–	–	–
Avocado soybean unsaponifiable	Ib	2	6–12 months	0.31 (–0.64 to 1.26)	0.52 (–0.36 to 1.40)	–
Diacerhein	Ib	1	3 years	0.00 (–0.17 to 0.17)	0.00 (–0.17 to 0.17)	–
Hyaluronic acid	III	3	3–12 months	–	–	–
Intra-articular steroid	Ib	1	3 months	–	–	NS
Osteotomy	III	9	2–20 years	–	–	–
THR	III	118	2–20 years	–	–	–

Table 4 Evidence of safety—pooled relative risk (RR*) and 95% confidence interval (CI)

Intervention†	Adverse events	RR (95% CI)	Category of evidence
Opioids+paracetamol v paracetamol	GI upset/constipation	14.00 (1.86 to 105.16)	RCT

Zhang W et al. Ann Rheum Dis 2005

American College of Rheumatology 2012 Recommendations for the Use of Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapies in Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee

Table 6. Pharmacologic recommendations for the initial management of hip OA*

We conditionally recommend that patients with hip OA should use one of the following:

Acetaminophen
Oral NSAIDs
Tramadol

Intraarticular corticosteroid injections

We conditionally recommend that patients with hip OA should not use the following:

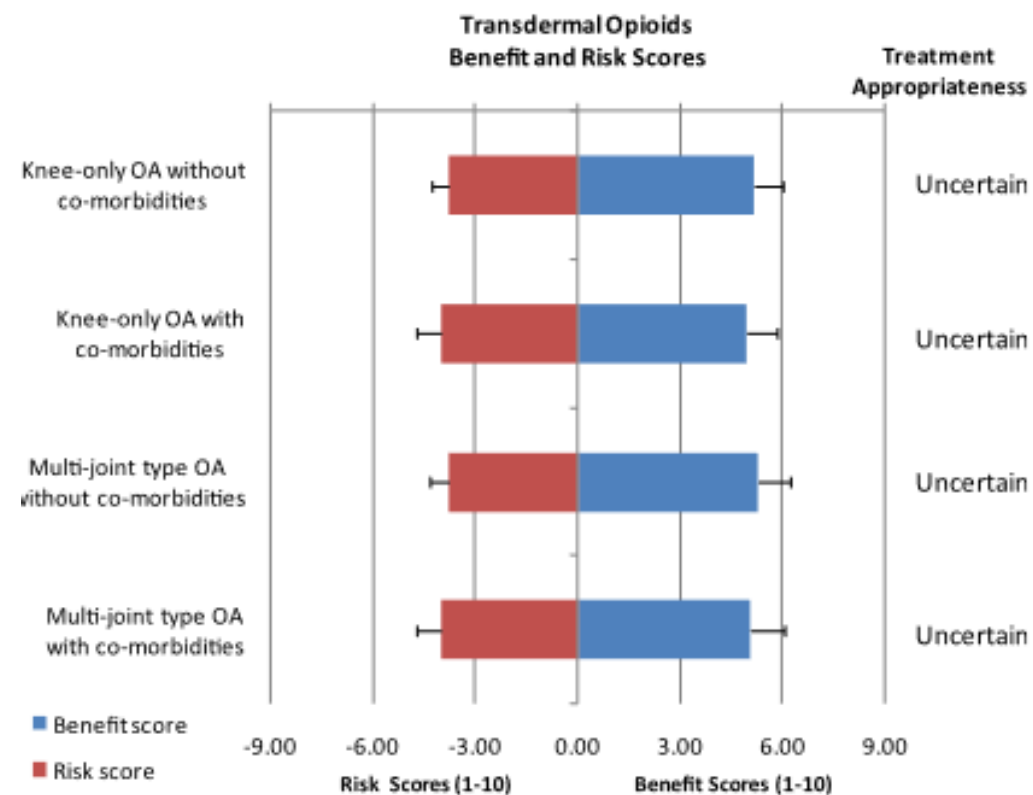
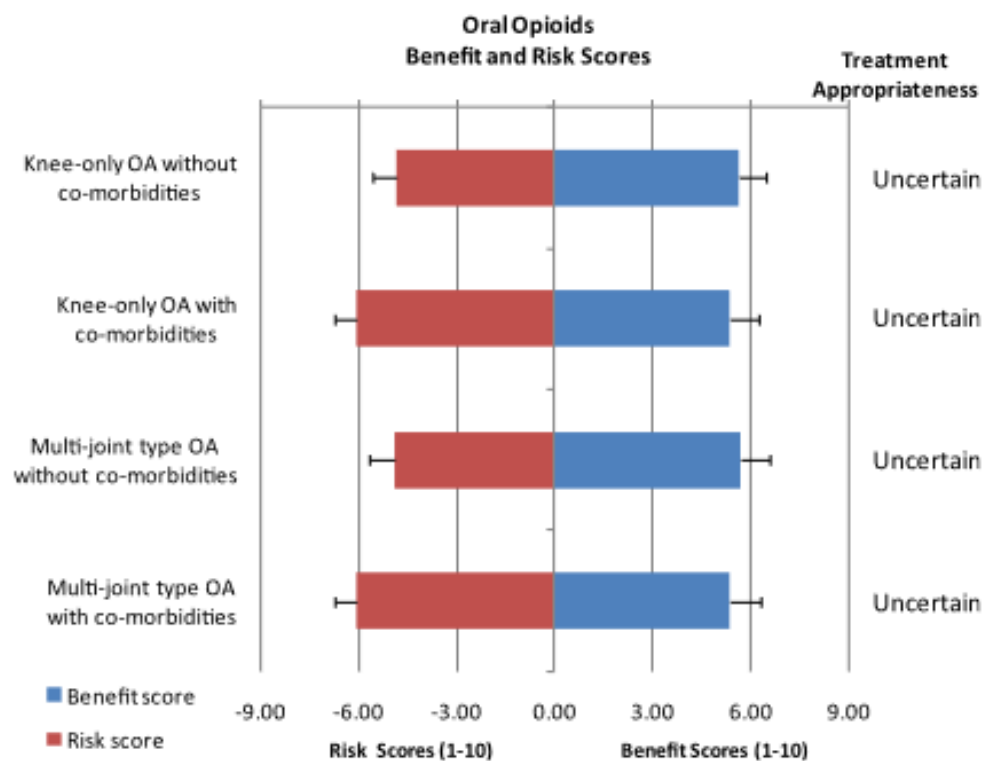
Chondroitin sulfate
Glucosamine

We have **no recommendation** regarding the use of the following:

Topical NSAIDs
Intraarticular hyaluronate injections
Duloxetine
Opioid analgesics

Hochberg 2012

OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis



Effect Size de douleur (SMD)
0,36 (0,26-0,47) à 0,51 (0,01-1,01)

0,22 (0,03-0,42) à 0,36 (0,26-0,47)

Recommandations de la Société française de rhumatologie sur la prise en charge pharmacologique de la gonarthrose[☆]

Les opioïdes faibles, seuls ou en association au paracétamol, peuvent être proposés à visée antalgique (Cat 1A Force A) et doivent être prescrits en tenant compte des comorbidités et après information des effets indésirables (Cat 4 Force D)

La prescription d'opioïdes forts doit être réservée aux patients ayant une contre-indication à la chirurgie du genou, en cas d'échec ou de contre-indication aux autres traitements, en tenant compte des comorbidités, et après information des effets indésirables (Cat 4 Force D)

OPIACES (II et III)

- **Effet modeste** (cite Avouac 2007 et da Costa 2014)
- Pas de supériorité antalgique (Krebs SPACE)
- Effets secondaires jugés importants

TRAMADOL

- **Mortalité dans l'année** (Patients OA prescription 22j Zeng JAMA 2019)
- Efficacité modeste seul ou associé au PARACETAMOL
- Sous couvert de davantage d'effets indésirables (da Costa Cochrane 2019)

M-A dédiée aux opiacés dans l'arthrose (Avouac 2007)

18 contrôlées vs PLACEBO

13 ± 18 mois

3 244 patients

ES modéré à important sur **l'intensité de la douleur** : 0,78 (0,59-0,98)

Faible effet sur la **fonction** 0,31 (0,24-0,39)

Seules 4 études contre autre antalgique

Bénéfices limités par les effets indésirables

Nausées 30 %

Constipation 23 %

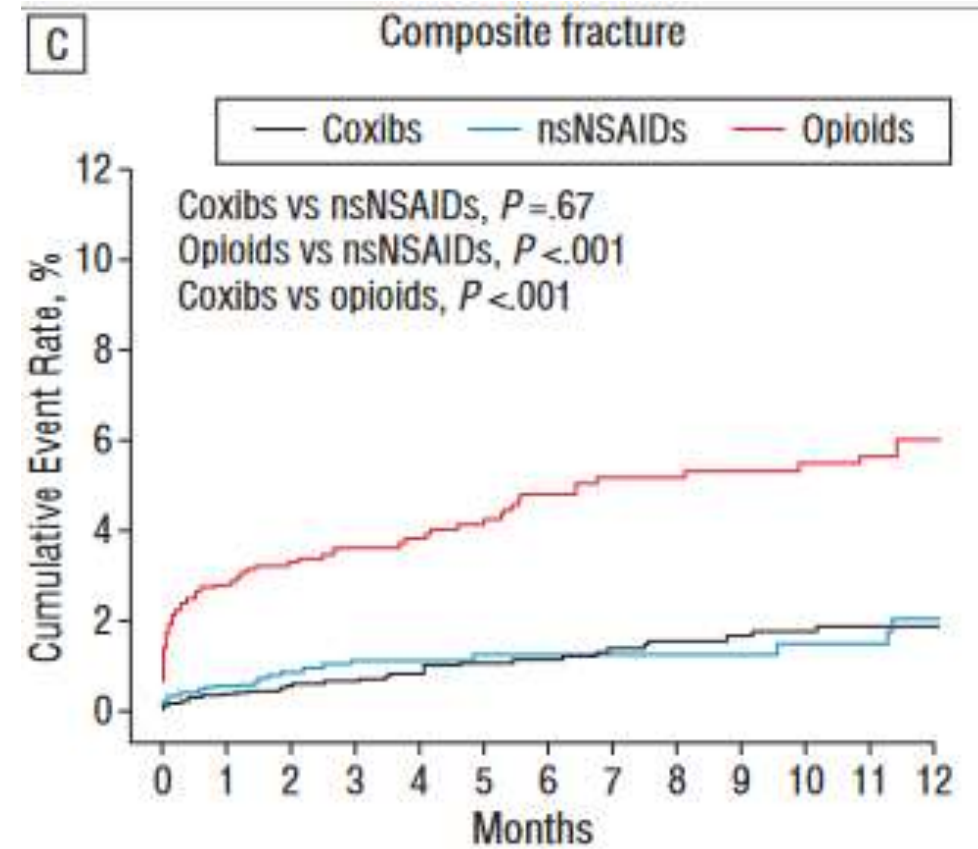
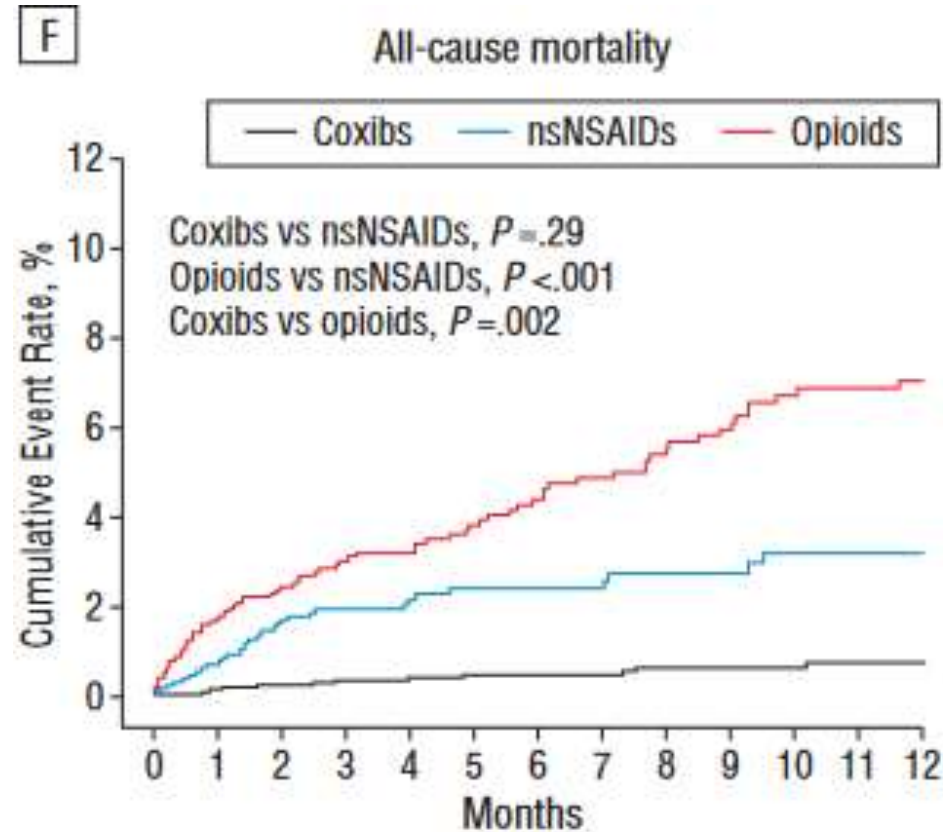
Somnolence 18 %

Vomissements 13 %

25 % vs 7% d'abandon (plus important sur palier III)

In Preceding Year	nsNSAIDs (n=4280)	Coxibs (n=4280)	Opioids (n=4280)
Osteoarthritis diagnosis ^b	3836 (89.6)	3705 (86.6)	3893 (91.0)
Rheumatoid arthritis diagnosis ^b	444 (10.4)	575 (13.4)	387 (9.0)
Age, mean (SD), y	80.2 (7.0)	80.2 (6.9)	79.8 (7.1)

- Medicare 1999 – 2005
- Exclusion des utilisateurs dans 180 j avant inclusion
- TI (/1 000 PA)



Et nos sujets gériatriques ?

- Pas de recommandations spécifiques à l'arthrose chez le sujet âgé
- Durées de suivi limitées
- Jusque-là les études (MA surtout) sont peu conclusives
- Limites : **Effets indésirables** (abandon...) et **efficacité modérée**

MAIS :

AGS et NICE recommandent d'éviter les AINS chez le sujet âgé

AGS sur les opiacés : risque de dépendance faible dans cette population

**Quelles études sur les opiacés ont été construites pour les SA arthrosiques ?
vs placebo ou autre médicament ?**

Méthodologie

Revue systématique

Période : 20 ans (2002-2022)

Type d'étude : essais, études cliniques, obs.

Exclusion : revues, métaanalyses, case-report

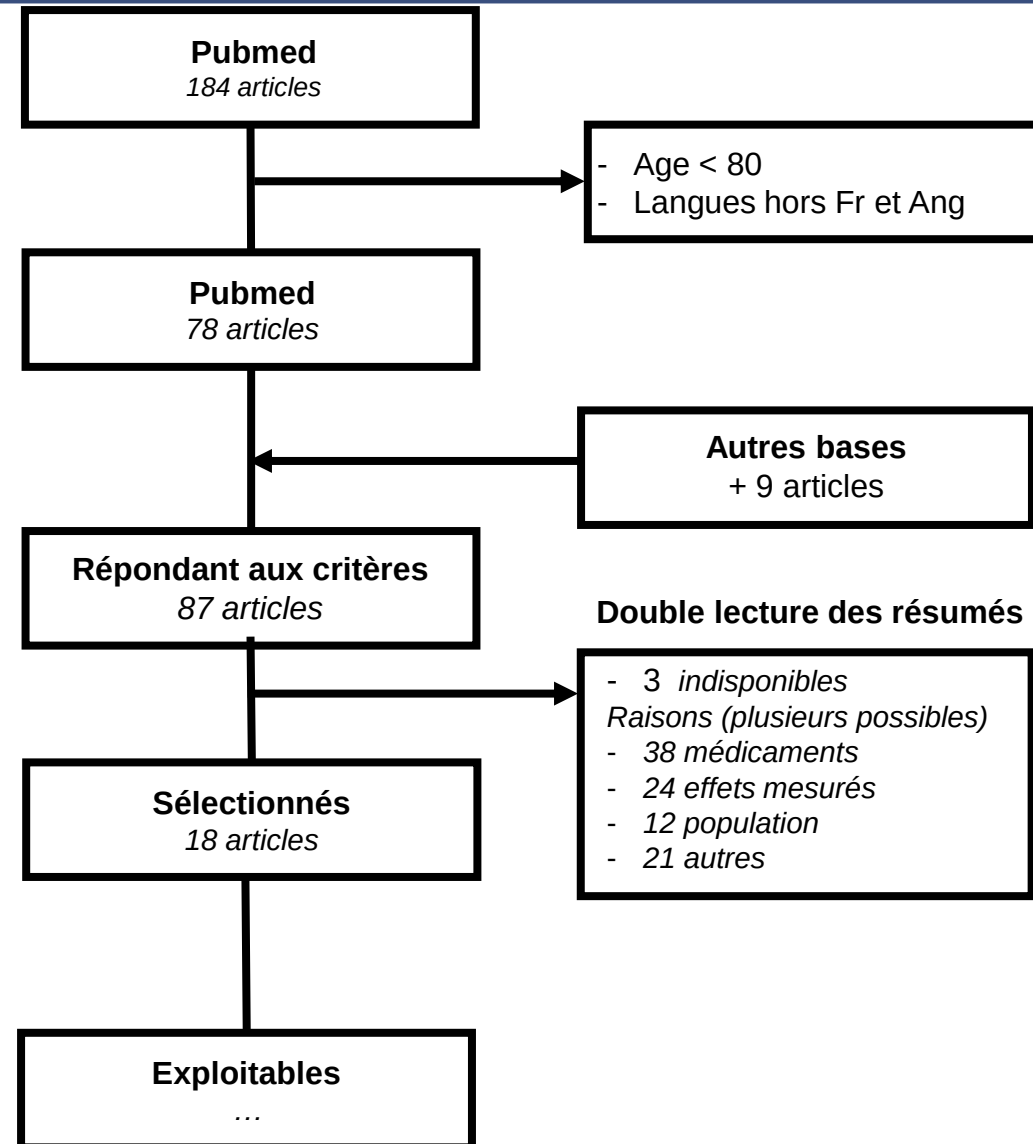
Moteurs : Pubmed, EMBase, Scopus

Equation :

Opioides + Arthrose + Sujet âgé

Pas de limite sur le type de médicaments, sa galénique, la localisation de l'arthrose

Morphine	IV, oral, rectal
Oxycodone	Oral
Hydromorphone	IV, oral
Fentanyl	Transdermal, IV, submucosal
Buprenorphine	Transdermal, sublingual, IV
Methadone	IV, oral



Timbres de FENTANYL et évolution structurale

71 ±7 ans DUROGESIC titré de 12,5 à 50 µg max

Allocation n = 65/55/54 patients par bras

Table 4. X-Ray Evaluation

KL grade (from 0 to 4)	Loxoprofen	Tramadol/ acetaminophen	Transdermal fentanyl	<i>p</i> value
Average of KL grade before treatment	2.9±1.1 (1-4)	3.1±1.5 (1-4)	3.2±1.6 (1-4)	0.12
Average of KL grade 12 wks after treatment	3.0±1.4 (1-4)	3.0±1.6 (1-4)	3.2±1.4 (1-4)	0.22
Average of joint space before treatment (mm)	6.76	6.53	6.52	0.18
Average of space 12 wks after treatment (mm)	6.65	6.48	6.35	0.11
Apparent progressive change of OA (number of patients)	0	0	3*	0.02

KL, Kellgren-Lawrence; OA, osteoarthritis.

**p*<0.02 compared with loxoprofen and tramadol/acetaminophen.

Opiacés et lombalgies : une meilleure qualité de vie ?

N = 1871	Unweighted number of participants (%)	
	Non-opioid user (N = 1181)	Opioid user (N = 690)
50–65	466 (39.5)	301 (43.6)
66–85	397 (33.6)	147 (21.3)

HRQoL

Mental Component Score (MCS)

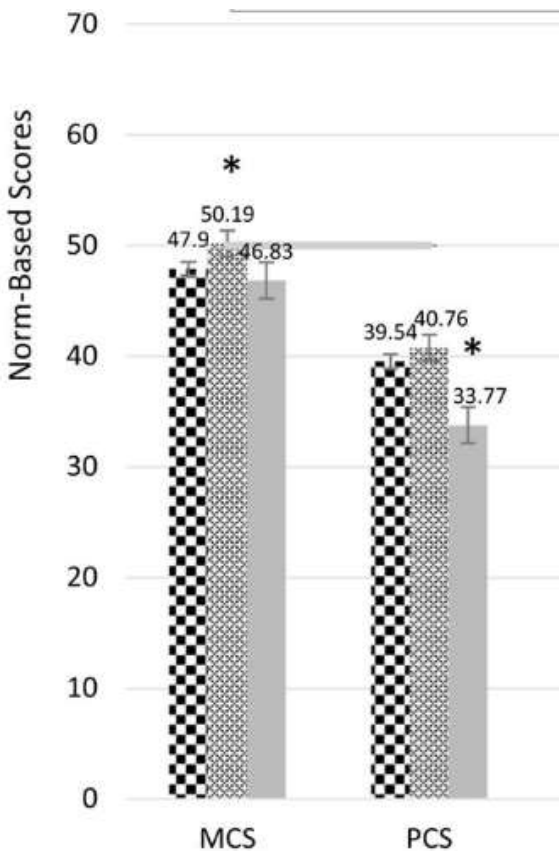
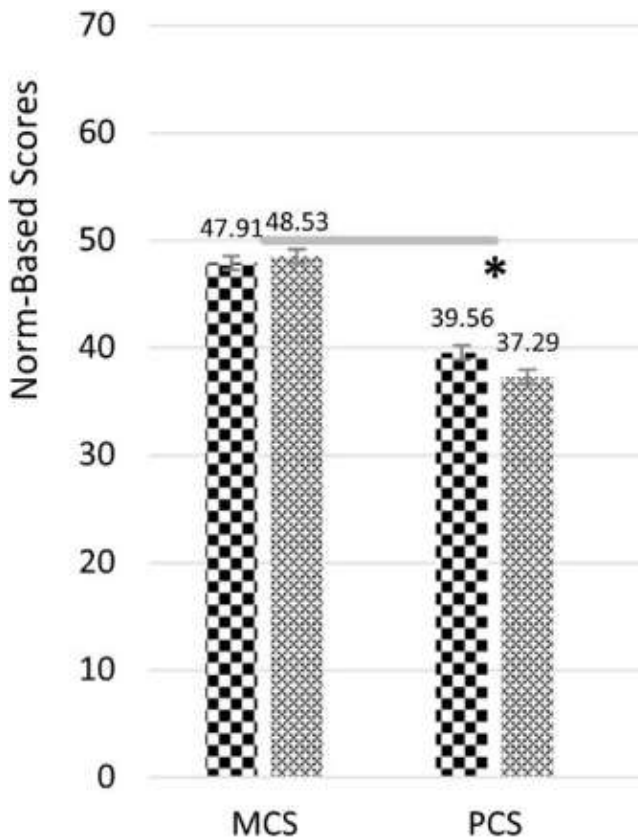
Physical Component Score (PCS)

A baseline et à 1 an

Aucun effet sur la qualité de vie

Le PCS baisse à MCS stable à 1an

Usage court terme améliore un peu le MCS



La naltrexone au secours des effets secondaires de la morphine ?

- Recul 1 mois
- Age median 57 ans (28-83)
- Même effet douleur / WOMAC / EI

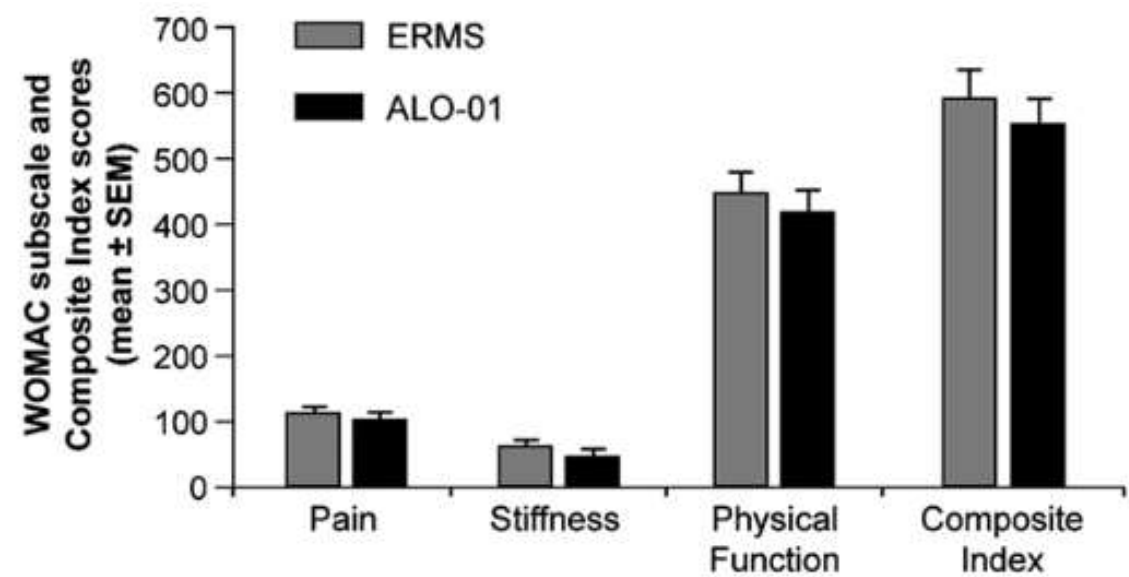


Figure 6. Mean Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) subscale and composite index scores on day 14 of periods 2 and 4 combined.

ADVERSE EVENT N (%)	OPEN-LABEL ERMS (N = 111)	DOUBLE-BLIND	
		ERMS (N = 71)	ALO-01 (N = 71)
Constipation	52 (46.8)	9 (12.7)	11 (15.5)
Nausea	45 (40.5)	6 (8.5)	7 (9.9)
Somnolence	32 (28.8)	6 (8.5)	7 (9.9)
Vomiting	27 (24.3)	3 (4.2)	6 (8.5)
Dizziness	23 (20.7)	5 (7.0)	1 (1.4)
Headache	18 (16.2)	6 (8.5)	3 (4.2)
Dry mouth	17 (15.3)	1 (1.4)	0 (0.0)
Pruritus	16 (14.4)	1 (1.4)	1 (1.4)
Fatigue	10 (9.0)	0 (0.0)	2 (2.8)
Pruritus generalized	7 (6.3)	2 (2.8)	0 (0.0)
Muscle spasms	6 (5.4)	3 (4.2)	3 (4.2)

Facteurs associés à une utilisation continue d'opiacés avant arthroplastie

Factors associated with continuous use of opioids before TJR

Covariates	OR* (95% CI), continuous vs never use of opioids			pers
	Total cohort	THR cohort	TKR cohort	
Index TJR				
TKR vs THR	0.73 (0.71, 0.76)	—	—	
Demographics				3)
Index year				
2010 vs 2014	1.62 (1.19, 2.20)	1.59 (0.94, 2.67)	1.65 (1.13, 2.42)	
2011 vs 2014	1.38 (1.33, 1.44)	1.36 (1.26, 1.47)	1.40 (1.32, 1.47)	
2012 vs 2014	1.35 (1.30, 1.41)	1.38 (1.28, 1.48)	1.34 (1.27, 1.41)	
2013 vs 2014	1.10 (1.06, 1.15)	1.12 (1.04, 1.19)	1.10 (1.04, 1.15)	
Age	0.97 (0.97, 0.97)	0.97 (0.97, 0.98)	0.97 (0.96, 0.97)	
Gender				
Female vs male	1.10 (1.06, 1.14)	1.17 (1.10, 1.24)	1.06 (1.02, 1.11)	
Race				
African American vs White	2.14 (2.01, 2.28)	2.41 (2.14, 2.72)	2.05 (1.90, 2.21)	
Others† vs White	0.52 (0.48, 0.57)	0.59 (0.49, 0.71)	0.52 (0.47, 0.57)	
Region				
West vs NorthEast	1.98 (1.88, 2.08)	1.87 (1.72, 2.04)	2.05 (1.92, 2.19)	
South vs NorthEast	1.89 (1.80, 1.98)	1.82 (1.69, 1.96)	1.95 (1.84, 2.06)	
MidWest vs NorthEast	1.51 (1.43, 1.58)	1.52 (1.40, 1.64)	1.50 (1.41, 1.59)	
Others vs NorthEast	0.30 (0.17, 0.52)	0.54 (0.23, 1.27)	0.20 (0.09, 0.44)	
Pain-related conditions				
Falls	1.12 (1.06, 1.19)	1.00 (0.91, 1.11)	1.31 (1.21, 1.41)	
Migraine	0.83 (0.79, 0.87)	0.73 (0.66, 0.80)	0.88 (0.83, 0.94)	
Neuropathy	1.30 (1.26, 1.35)	1.41 (1.33, 1.49)	1.25 (1.20, 1.30)	
Back pain	2.32 (2.24, 2.39)	2.23 (2.10, 2.37)	2.34 (2.25, 2.43)	
Hip fracture	0.63 (0.54, 0.75)	0.65 (0.53, 0.80)	0.86 (0.63, 1.16)	
Other fracture	1.32 (1.25, 1.39)	1.04 (0.96, 1.13)	1.75 (1.63, 1.88)	

Les laisser ou arrêter brutalement ?

- 199 836 patients
- 56,9 ±12,4 ans
- Aucun effet sur overdose / suicide si arrêt brutal (AD) vs dose stable
- Décroissance associée à une faible (0,15%) augmentation absolue du risque d'overdose ou de suicide comparé à un dosage stable.

→ Peu conclusif mais rassurant

Baseline characteristic	Patients, No. (%)				
	Full cohort		Treatment group ^a		
	Patients (N = 199 836) ^b	Eligible episodes (N = 415 123) ^b	Stable dosage (n = 332 121)	Taper (n = 42 246)	Abrupt discontinuation (n = 6886)
Male	90 177 (45.1)	189 491 (45.6)	152 330 (45.9)	18 052 (42.7)	3347 (48.6)
Age, y					
18-44	31 713 (15.9)	54 935 (13.2)	41 093 (12.4)	5588 (13.2)	1105 (16.0)
45-64	115 198 (57.6)	244 651 (58.9)	196 934 (59.3)	24 068 (57.0)	3628 (52.7)
≥65	52 924 (26.5)	115 537 (27.8)	94 094 (28.3)	12 590 (29.8)	2153 (31.3)

Table 2. Adjusted Cumulative Incidence at Month 10 for Each Treatment Strategy and Absolute Risk Differences and Risk Ratios for Primary, Secondary, and Stratified Analyses

Outcome	% (95% CI)					Risk ratio [vs stable dosage] (95% CI)	
	Adjusted cumulative incidence			Absolute risk difference (vs stable dosage)		Taper	Abrupt discontinuation
	Stable dosage	Taper	Abrupt discontinuation	Taper	Abrupt discontinuation		
Primary composite outcome (opioid overdose or suicide)							
Intention-to-treat approach	0.96 (0.92 to 0.99)	1.10 (0.99 to 1.22)	1.28 (0.93 to 1.38)	0.15 (0.03 to 0.26)	0.33 (−0.03 to 0.74)	1.15 (1.04 to 1.27)	1.34 (0.97 to 1.79)
Per-protocol approach	0.93 (0.89 to 0.96)	1.15 (1.02 to 1.29)	1.03 (0.64 to 1.47)	0.22 (0.10 to 0.36)	0.10 (−0.29 to 0.54)	1.24 (1.11 to 1.39)	1.11 (0.69 to 1.58)
Secondary outcomes (intention-to-treat approach)							
Opioid overdose	0.35 (0.33 to 0.37)	0.41 (0.34 to 0.48)	0.44 (0.23 to 0.69)	0.06 (−0.01 to 0.13)	0.09 (−0.11 to 0.35)	1.16 (0.99 to 1.37)	1.26 (0.68 to 2.03)
Suicide	0.63 (0.60 to 0.66)	0.73 (0.65 to 0.83)	0.98 (0.62 to 1.36)	0.10 (0.01 to 0.20)	0.35 (−0.01 to 0.72)	1.16 (1.01 to 1.30)	1.55 (0.99 to 2.13)

Durée de traitement et effets secondaires

- Tolérance du tramadol LP dans l'arthrose
- **202 OA** 70 % sous analgésiques 50 % sous AINS
- **66 ± 11 ans**
- **49 % d'effets secondaires** dont 2/3 liés au traitement
- Surtout nausées et vomissements
- Pas de signes d'accoutumance ou abandon

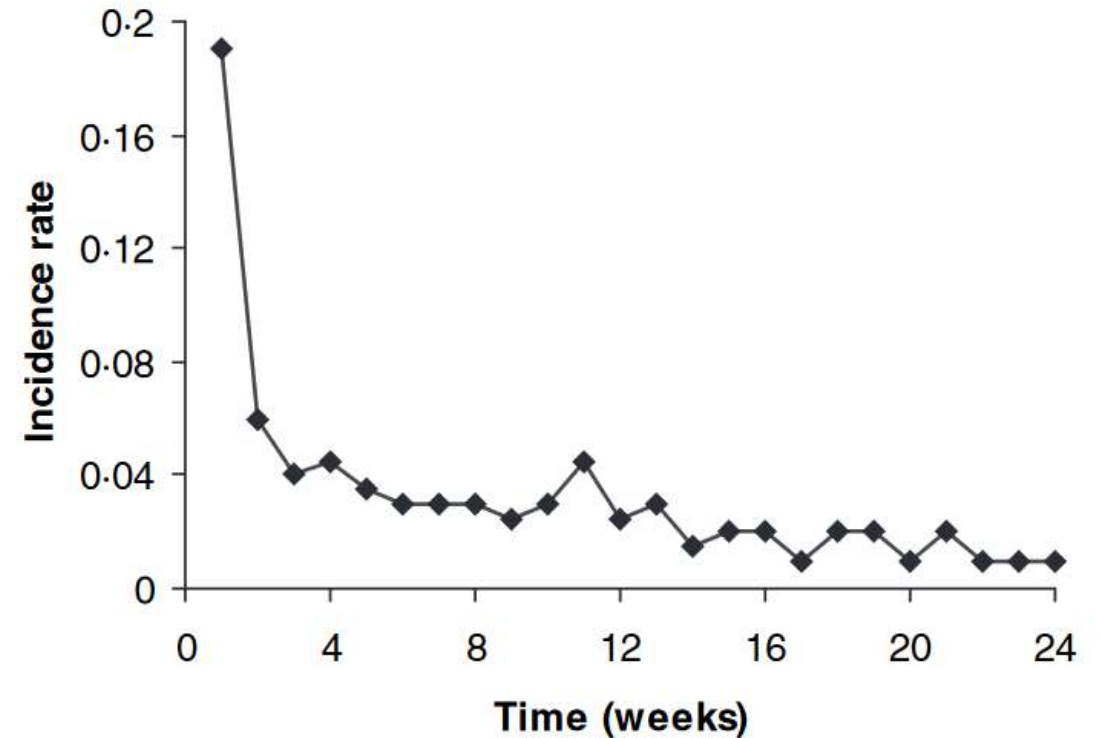


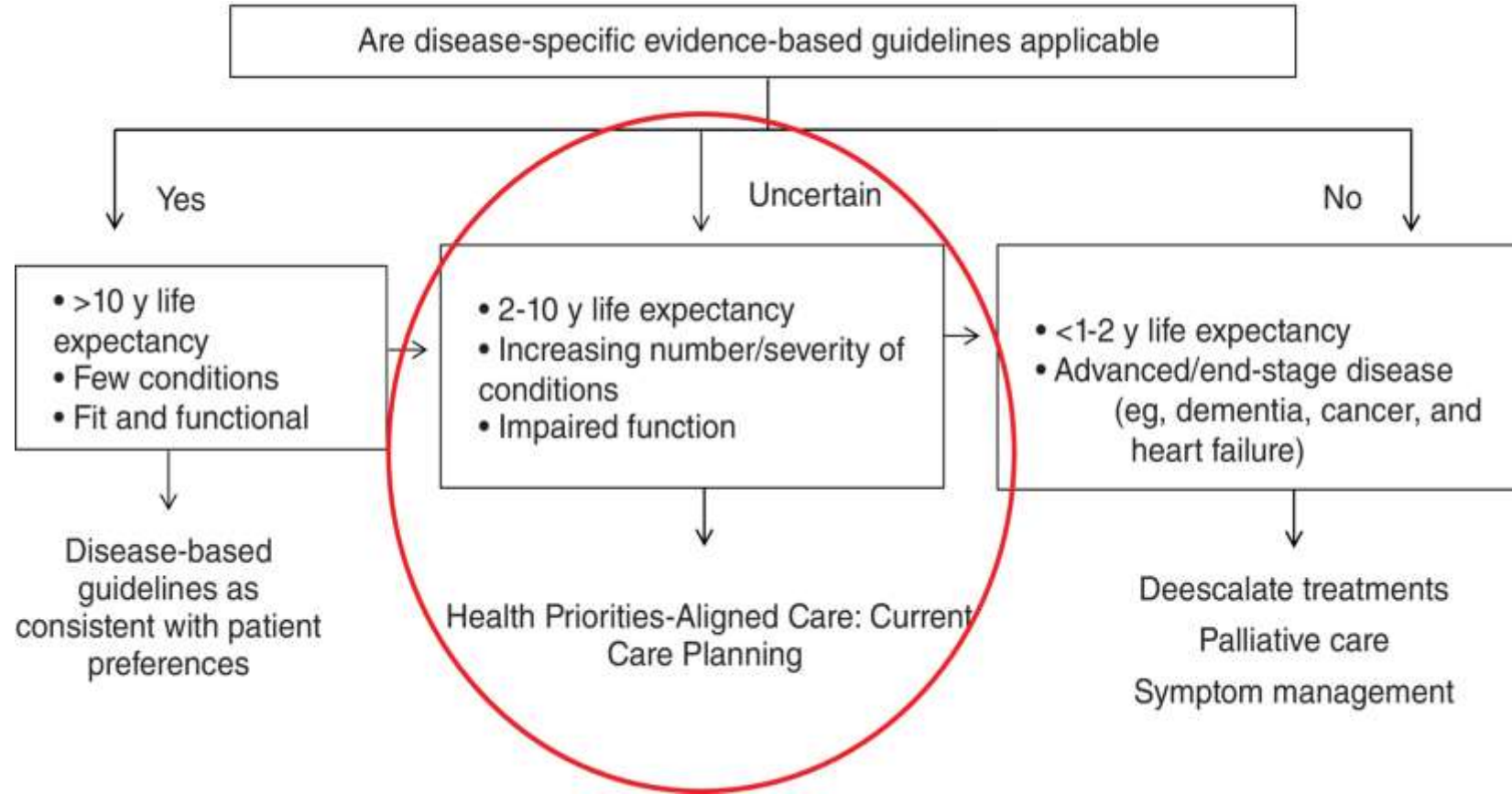
Fig. 4. Incidence rate of drug-related adverse events vs. treatment duration (weeks).

Tenir dans la durée

- 12 mois
- 240 patients
- Douleur aussi bien gérée avec que sans
- Intensité douloureuse de fond meilleur chez les non-opiacés group over 12 months (overall P = .03)
- Effets secondaires plus fréquents dans le groupe opiacés (overall P = .03)

Characteristic	Opioid Group, No. (%) (n = 120)	Nonopioid Group, No. (%) (n = 120)
Age, y		
Mean (SD)	56.8 (13.3)	59.7 (14.0)
Median (IQR)	59.5 (46.5-67.0)	64.0 (53.0-69.0)

Quelle attitude ?



Finalement

- Apport scientifique faible même si l'on rajoute la littérature > 20 ans

→ Expertise / art médical

- **Les opiacés ont une efficacité sur la douleur et non la fonction dans l'arthrose, à court terme chez des sujets non gériatriques**
- Profil de patient :
 - Si : **échec** des autres thérapeutiques pharmacologiques
 - **Sauf si** risque de rétention d'urine, polymédication, confus, dénutri (xérostomie), ou à risque d'occlusion
 - **Mais** Le risque de **dépendance n'est pas au premier plan**
 - **LI** > LP > Timbres qui sont peut-être mieux tolérés mais de dosage moins maniable et de volume de distribution variable
 - Ne pas méconnaître le temps de **l'arthroplastie**
 - Attention cependant aussi à la **sous-utilisation** en absence de contrôle douloureux.
- **Nécessite un suivi rapproché à l'initiation dans cette indication.**

Messages

- **Evitez les opiacés dans l'arthrose**
- **Préférez les palier III**
- **Profil des patients à risque**
- **Se fonder sur l'expérience**
- **Ne pas oublier de traiter cependant, ni de proposer une chirurgie**



Remerciements :

- Dr E. Maheu
- Membres du groupe AGRhum
- † Dr Ph. Bréville
- Dr Matthieu Piccoli
- CIPEG (Pr Jeandel)



Docteur P.-E.CAILLEAUX
CHU de Rouen – Inserm 1073



Merci de votre attention