



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -  
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

**UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1**

**FACULTE DE MEDECINE LYON EST**

Année 2014

N°

**ÉTAT DES LIEUX ET PROPOSITION DE RECOMMANDATIONS :**

***L'addiction aux opioïdes forts chez l'adulte douloureux  
chronique non cancéreux***

THÈSE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1

Et soutenue publiquement le **14 octobre 2014**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

**SEROT Jeanne-Marie**

Née le 16/04/1985 à Semur-en-Auxois (21)

# UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

---

. Président de l'Université	François-Noël GILLY
. Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales	François-Noël GILLY
. Secrétaire Général	Alain HELLEU

## **SECTEUR SANTE**

UFR DE MEDECINE LYON EST	Doyen : Jérôme ETIENNE
UFR DE MEDECINE LYON SUD – CHARLES MERIEUX	Doyen : Carole BURILLON
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES (ISPB)	Directrice: Christine VINCIGUERRA
UFR D'ODONTOLOGIE	Directeur : Denis BOURGEOIS
INSTITUT DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE READAPTATION	Directeur : Yves MATILLON
DEPARTEMENT DE FORMATION ET CENTRE DE RECHERCHE EN BIOLOGIE HUMAINE	Directeur : Pierre FARGE

## **SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIES**

UFR DE SCIENCES ET TECHNOLOGIES	Directeur : Fabien de MARCHI
UFR DE SCIENCES ET TECHNIQUES DES ACTIVITES PHYSIQUES ET SPORTIVES (STAPS)	Directeur : Claude COLLIGNON
POLYTECH LYON	Directeur : Pascal FOURNIER
I.U.T.	Directeur : Christian COULET
INSTITUT DES SCIENCES FINANCIERES ET ASSURANCES (ISFA)	Directeur : Véronique MAUME-DESCHAMPS
I.U.F.M.	Directeur : Régis BERNARD
CPE	Directeur : Gérard PIGNAULT

## Faculté de Médecine Lyon Est Liste des enseignants 2013/2014

### Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 2

Chatelain	Pierre	Pédiatrie (surnombre)
Cochat	Pierre	Pédiatrie
Cordier	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Etienne	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Guérin	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Kohler	Rémy	Chirurgie infantile
Mauguière	François	Neurologie
Ninet	Jacques	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillessement ; médecine générale ; addictologie
Peyramond	Dominique	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
Philip	Thierry	Cancérologie ; radiothérapie
Raudrant	Daniel	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Rudigoz	René-Charles	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

### Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 1

Baverel	Gabriel	Physiologie
Blay	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
Denis	Philippe	Ophthalmologie
Finet	Gérard	Cardiologie
Fouque	Denis	Néphrologie
Gouillat	Christian	Chirurgie digestive
Guérin	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
Laville	Maurice	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Lehot	Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Martin	Xavier	Urologie
Mellier	Georges	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Michallet	Mauricette	Hématologie ; transfusion
Miossec	Pierre	Immunologie
Mornex	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Perrin	Gilles	Neurochirurgie
Ponchon	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Pugeat	Michel	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Revel	Didier	Radiologie et imagerie médicale
Rivoire	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
Scoazec	Jean-Yves	Anatomie et cytologie pathologiques
Vandenesch	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

### Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Première classe

André-Fouet	Xavier	Cardiologie
Barth	Xavier	Chirurgie générale
Bastien	Olivier	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence

Berthezene	Yves	Radiologie et imagerie médicale
Bertrand	Yves	Pédiatrie
Beziat	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Boillot	Olivier	Chirurgie digestive
Borson-Chazot	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Breton	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chassard	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Chevalier	Philippe	Cardiologie
Claris	Olivier	Pédiatrie
Colin	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Colombel	Marc	Urologie
D'Amato	Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Delahaye	François	Cardiologie
Descotes	Jacques	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Disant	François	Oto-rhino-laryngologie
Douek	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
Ducerf	Christian	Chirurgie digestive
Durieu	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Edery	Charles	Génétique
Fauvel	Jean-Pierre	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Gaucherand	Pascal	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Guenot	Marc	Neurochirurgie
Herzberg	Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Honorat	Jérôme	Neurologie
Jegaden	Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Lachaux	Alain	Pédiatrie
Lermusiaux	Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Lina	Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Lina	Gérard	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Mertens	Patrick	Anatomie
Mion	François	Physiologie
Morel	Yves	Biochimie et biologie moléculaire
Morelon	Emmanuel	Néphrologie
Moulin	Philippe	Nutrition
Négrier	Claude	Hématologie ; transfusion
Négrier	Marie-Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie
Neyret	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Nicolino	Marc	Pédiatrie
Nighoghossian	Norbert	Neurologie
Ninet	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Obadia	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Ovize	Michel	Physiologie
Picot	Stéphane	Parasitologie et mycologie
Rode	Gilles	Médecine physique et de réadaptation
Rousson	Robert-Marc	Biochimie et biologie moléculaire
Roy	Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ruffion	Alain	Urologie
Ryvin	Philippe	Neurologie
Scheiber	Christian	Biophysique et médecine nucléaire
Terra	Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Thivolet-Bejui	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
Tilikete	Caroline	Physiologie
Touraine	Jean-Louis	Néphrologie

Truy	Eric	Oto-rhino-laryngologie
Turjman	Francis	Radiologie et imagerie médicale
Vallée	Bernard	Anatomie
Vanhems	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Zoulim	Fabien	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

## Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Seconde Classe

Allouachiche	Bernard	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Argaud	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
Aubrun	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Badet	Lionel	Urologie
Bessereau	Jean-Louis	Biologie cellulaire
Boussel	Loïc	Radiologie et imagerie médicale
Braye	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
Calender	Alain	Génétique
Chapet	Olivier	Cancérologie ; radiothérapie
Chapurlat	Roland	Rhumatologie
Cottin	Vincent	Pneumologie ; addictologie
Cotton	François	Anatomie
Dalle	Stéphane	Dermato-vénéréologie
Devouassoux	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
Di Fillipo	Sylvie	Cardiologie
Dubernard	Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Dumontet	Charles	Hématologie ; transfusion
Dumortier	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Fanton	Laurent	Médecine légale
Faure	Michel	Dermato-vénéréologie
Fourneret	Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
Gillet	Yves	Pédiatrie
Girard	Nicolas	Pneumologie
Gleizal	Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Gueyffier	François	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Guibaud	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
Guyen	Olivier	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Hot	Arnaud	Médecine interne
Jacquin-Courtois	Sophie	Médecine physique et de réadaptation
Janier	Marc	Biophysique et médecine nucléaire
Javouhey	Etienne	Pédiatrie
Jullien	Denis	Dermato-vénéréologie
Kodjikian	Laurent	Ophtalmologie
Krolak Salmon	Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Lejeune	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mabrut	Jean-Yves	Chirurgie générale
Merle	Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Monneuse	Olivier	Chirurgie générale
Mure	Pierre-Yves	Chirurgie infantile
Nataf	Serge	Cytologie et histologie
Pignat	Jean-Christian	Oto-rhino-laryngologie
Poncet	Gilles	Chirurgie générale
Raverot	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ;

Richard	Jean-Christophe	gynécologie médicale
Rossetti	Yves	Réanimation ; médecine d'urgence
Rouvière	Olivier	Physiologie
Saoud	Mohamed	Radiologie et imagerie médicale
Schaeffer	Laurent	Psychiatrie d'adultes
Schott-Pethelaz	Anne-Marie	Biologie cellulaire
Souquet	Jean-Christophe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Vukusic	Sandra	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Wattel	Eric	Neurologie
		Hématologie ; transfusion

### **Professeur des Universités - Médecine Générale**

Letrilliart	Laurent
Moreau	Alain

### **Professeurs associés de Médecine Générale**

Flori	Marie
Zerbib	Yves

### **Professeurs émérites**

Bérard	Jérôme	Chirurgie infantile
Boulangier	Pierre	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Bozio	André	Cardiologie
Chayvialle	Jean-Alain	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Daligand	Liliane	Médecine légale et droit de la santé
Droz	Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
Floret	Daniel	Pédiatrie
Gharib	Claude	Physiologie
Itti	Roland	Biophysique et médecine nucléaire
Kopp	Nicolas	Anatomie et cytologie pathologiques
Neidhardt	Jean-Pierre	Anatomie
Petit	Paul	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Rousset	Bernard	Biologie cellulaire
Sindou	Marc	Neurochirurgie
Tissot	Etienne	Chirurgie générale
Trepo	Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Trouillas	Paul	Neurologie
Trouillas	Jacqueline	Cytologie et histologie

### **Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers**

#### **Hors classe**

Benchaib	Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Bringuier	Pierre-Paul	Cytologie et histologie
Bui-Xuan	Bernard	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Davezies	Philippe	Médecine et santé au travail
Germain	Michèle	Physiologie
Hadj-Aissa	Aoumeur	Physiologie
Jouvet	Anne	Anatomie et cytologie pathologiques

Le Bars	Didier	Biophysique et médecine nucléaire
Lièvre	Michel	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Normand	Jean-Claude	Médecine et santé au travail
Persat	Florence	Parasitologie et mycologie
Pharaboz-Joly	Marie-Odile	Biochimie et biologie moléculaire
Piaton	Eric	Cytologie et histologie
Rigal	Dominique	Hématologie ; transfusion
Sappey-Marinier	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
Timour-Chah	Quadiri	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

### **Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Première classe**

Ader	Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
Barnoud	Raphaëlle	Anatomie et cytologie pathologiques
Bontemps	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
Bricca	Giampiero	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Cellier	Colette	Biochimie et biologie moléculaire
Chalabreysse	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
Charbotel-Coing-Boyat	Barbara	Médecine et santé au travail
Collardeau Frachon	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
Cozon	Grégoire	Immunologie
Dubourg	Laurence	Physiologie
Escuret Poncin	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Franco-Gillioen	Patricia	Physiologie
Hervieu	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
Jarraud	Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Kolopp-Sarda	Marie Nathalie	Immunologie
Lasset	Christine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Laurent	Frédéric	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Lesca	Gaëtan	Génétique
Maucort Boulch	Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Meyronet	David	Anatomie et cytologie pathologiques
Peretti	Noel	Nutrition
Pina-Jomir	Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
Plotton	Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
Rabilloud	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ritter	Jacques	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Roman	Sabine	Physiologie
Streichenberger	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
Tardy Guidollet	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire
Tristan	Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Vlaeminck-Guillem	Virginie	Biochimie et biologie moléculaire
Voiglio	Eric	Anatomie
Wallon	Martine	Parasitologie et mycologie

### **Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers**



## Seconde classe

Buzluca Dargaud	Yesim	Hématologie ; transfusion
Charrière	Sybil	Nutrition
Duclos	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Phan	Alice	Dermato-vénéréologie
Rheims	Sylvain	Neurologie (stag.)
Rimmele	Thomas	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence (stag.)
Schluth-Bolard	Caroline	Génétique
Thibault	Hélène	Physiologie
Vasiljevic	Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques (stag.)
Venet	Fabienne	Immunologie

## Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale

Farge	Thierry
Figon	Sophie
Lainé	Xavier

## **Le Serment d'Hippocrate**

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

# REMERCIEMENTS

---

À Monsieur le Professeur Mohamed SAOUD, pour avoir accepté de présider mon jury de thèse, mais aussi pour votre bienveillance et votre disponibilité tout au long de ce travail, ainsi que pour la confiance que vous m'accordez.

À Monsieur le Professeur Fabien ZOULIM, d'avoir bien voulu juger mon travail. Votre service m'a fait découvrir le plaisir de travailler dans un hôpital général, avec une équipe accueillante et compétente.

À Monsieur le Professeur Frédéric AUBRUN, d'avoir accepté avec enthousiasme de participer à mon jury et de donner une valeur transversale à ce travail.

À Monsieur le Docteur Philippe LACK, de m'avoir proposé ce sujet de thèse et accompagné dans la maturation de ce travail. Pour votre accueil, votre bonne humeur et votre humour sans limite. Vous m'avez accompagné dans mes premiers pas en addictologie.

À Monsieur le Docteur Philippe JOUBERT, pour m'avoir aidé à trouver la place du psychiatre en addictologie, pour m'avoir donné confiance en moi, pour m'avoir accompagné sur d'autres projets, merci Chef !

À Monsieur le Docteur Sylvain ICETA, pour m'avoir guidée dans ce centre hospitalier lointain mais néanmoins sympathique, pour m'avoir montré le chemin des services, pour avoir finalisé ma formation d'interne, pour m'avoir prouvé que je pouvais devenir un vrai docteur, merci pour tout et j'espère à très bientôt.

À tous les services qui m'ont formée, qui ont enrichi la pratique et la clinique que j'emploie au quotidien, aux médecins et aux équipes de N2, Pierre Janet, Louise Labé, pédopsychiatrie de Saint Cyr au Mont d'or, l'ITTAC, Lyon Sud, au Dr HOESTLAND, au Dr REBOUL, au Dr BOISSONNET, au Dr RHEIMS, au Dr WEISSBROD, au Dr PARRIAUD-MARTIN, au Dr CHATEAU-FRILLOUX, au Dr AURAY, au Dr CARRIER, au Dr GRISI, au Dr FORGEARD, au Dr RENARD, au Dr BIED et au Dr TRAD.

Au service d'addictologie de la Croix-Rousse, où a eu lieu pour moi la révélation d'une pratique qui rend addict. Au Dr AUGUSTIN-NORMAND, au Dr DAVID, au Dr LEJEUNE, au Dr DUVERNAY, à Serge, à Claudine, à Frédéric, à Clara, à Maria, à Malika et Magalie. Un grand merci pour votre accueil chaleureux.

À ma promotion de co-internes. À mes chers co-internes de stage : À Anne-Fleur et son sourire, à Maxime pour ses larmes aux yeux à l'idée d'être invité à ma soutenance, sa personnalité unique au monde... À Guillaume mon co-interne guerrier (King of the North !), volontaire, intéressé, pour ta gentillesse et ta bienveillance à mon égard, je te souhaite le meilleur pour le début de ton internat !

À Ludivine, au fiston Jojo la fripouille. À ma Sarounette, à ton soutien et ta présence au quotidien, à tes lectures, à nos sorties, tu es une amie comme on les aime, ne change rien !

À mes amis qui sont loin mais que je suis loin d'oublier. À Fanny et notre soutien mutuel pendant l'externat. À Hoda, ma sœur de cœur. À Sandra et à nos galères respectives qui nous rendent plus fortes !

À Aurélie, co-interne de l'extrême, amie avant tout, tu m'as toujours poussé à faire de grandes choses, à me dépasser, un grand merci. Je n'ai pas le moindre doute sur le fait que nos routes se croiseront encore longtemps !

À mes parents et leur disponibilité de tout instant, leur soutien implicite et explicite. À ma mère, ses redoutables remarques et relectures, à sa patience au moment de la dernière ligne droite. À mon père, pour m'avoir montré l'exemple sans faire exprès. À Julien, pour l'expertise Word 2010 de dernière minute, à Svetlana et leurs petites Adèle et Amélie. À ceux qui ont pu me faire l'honneur de leur présence le jour de la soutenance, à toute ma grande famille.

À Diane et Christian, pour avoir nourri mes neurones avec goût et chaleur.

À Adrien, ma plus belle rencontre, pour avoir rendu ma vie plus douce et plus légère...

# RÉSUMÉ

---

La douleur chronique non cancéreuse est une problématique de santé publique et constitue un enjeu de soin épineux. La chronicité signe une résistance thérapeutique, qui complique les modalités de prise en charge et incite les praticiens à entrer dans une escalade du soin qui peut s'avérer nocive. Les opioïdes forts (ou antalgiques de palier 3 selon la classification de l'OMS) dans ce contexte en sont un exemple et leur usage reste controversé, notamment par rapport au risque de survenue d'une addiction iatrogène. Des recommandations officielles françaises n'existent pas à l'heure actuelle sur l'addiction aux antalgiques de palier 3 chez l'adulte douloureux chronique.

Ce travail de thèse a pour objet de proposer des recommandations de prise en charge selon deux temps : la prévention de l'apparition de l'addiction aux antalgiques de palier 3 en cas d'indication d'opioïdes forts pour le traitement de la douleur chronique non cancéreuse chez l'adulte et la prise en charge de l'addiction survenue dans ce cadre thérapeutique.

A travers une mise au point des connaissances actuelles sur la douleur chronique non cancéreuse, les opioïdes forts et l'addiction, ainsi qu'une lecture des recommandations internationales et françaises, nous proposons des outils pratiques tels qu'un contrat de soin, une fiche d'information et des outils de repérage. Deux algorithmes de prise en charge sont également développés, l'un intéressant le temps préventif de cette addiction (relatif à l'initiation et la surveillance de ce risque addictif), l'autre centré sur le temps curatif (avec trois modalités thérapeutiques envisageables : sevrage, contrat de soin renforcé et traitement de substitution aux opiacés).

# TABLE DES MATIERES

---

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>PARTIE I – LA DOULEUR CHRONIQUE NON CANCEREUSE ET LES OPIOIDES FORTS</b> .....	<b>2</b>
<i>I - DOULEUR CHRONIQUE</i> .....	3
I.1-Définition de la douleur .....	3
I.1.a-Douleur aiguë.....	3
I.1.b-Douleur chronique .....	3
I.1.c-Syndrome douloureux chronique .....	4
I.2-Épidémiologie de la douleur chronique .....	6
I.3-Physiologie de la douleur.....	7
I.3.a-De la périphérie à la moelle épinière .....	7
I.3.b-De la moelle épinière au tronc cérébral et au thalamus.....	8
I.3.c-Du thalamus au cortex cérébral .....	9
I.3.d-Mécanismes endogènes de modulation de la douleur.....	10
I.4-Mécanismes physiopathologiques de la douleur .....	12
I.4.a-Douleur nociceptive .....	12
I.4.b-Douleur neuropathique.....	13
I.4.c-Douleur psychogène ou sine materia .....	13
I.5-Psychopathologie de la douleur chronique et comorbidités psychiatriques .....	13
I.5.a-Psychopathologie .....	13
I.5.b-Comorbidités psychiatriques .....	16
<i>II-ANTALGIQUES DE PALIER 3</i> .....	17
II.1-Pharmacologie, classification des morphiniques.....	17
II.1.a-Définition-Structure.....	17
II.1.b-Mécanismes et sites d'action .....	19
II.1.c-Propriétés pharmacodynamiques des opioïdes.....	20
II.1.d-Classification des opioïdes.....	21
II.1.e-Présentation des opioïdes forts et des antagonistes.....	22
II.1.f-Implications cliniques et thérapeutiques.....	29
II.2-Histoire de l'opium et des morphiniques .....	32
II.2.a-Pavot et opium .....	32
II.2.b-Médecine et opium : de l'Antiquité à l'Âge d'Or musulman.....	33
II.2.c-Commerce de l'opium et pandémie de toxicomanie .....	35
II.2.d-Opium médicinal, morphine et dommages collatéraux.....	36
II.2.e-Le 20 <sup>ème</sup> siècle et les opiacés .....	40
II.3-Recommandations et pratiques actuelles .....	40
II.3.a-Historique des législations .....	40
II.3.b-Prise en charge de la douleur chronique non cancéreuse .....	41
II.3.c-Réglementation et surveillance sanitaire des médicaments opiacés .....	43
<b>PARTIE II - ADDICTION AUX OPIOIDES FORTS</b> .....	<b>46</b>
<i>I-Généralités sur l'addiction</i> .....	47
I.1-Définitions et critères diagnostiques .....	47
I.1.a-Étymologie .....	47
I.1.b-Critères diagnostiques.....	47
I.2-Epidémiologie, comorbidités psychiatriques et facteurs de vulnérabilité.....	51
I.2.a-Données du rapport OFDT 2013 .....	51
I.2.b-Comorbidités psychiatriques .....	54
I.2.c-Facteurs de risque et de vulnérabilité .....	55
I.3-Physiopathologie : circuit de la récompense.....	56
I.4-Psychopathologie des addictions.....	58
I.4.a-Les concepts cognitivo-comportementaux .....	59

I.4.b-Le modèle de la recherche de sensations .....	59
I.4.c-Les modèles psychanalytiques .....	60
<i>II-Le cas de l'addiction aux opioïdes forts</i> .....	61
II.1-Critères spécifiques de l'addiction aux opioïdes forts .....	62
II.1.a-Les critères de Portenoy .....	62
II.1.b-Les critères de Savage : les 4 CS .....	62
II.2-Épidémiologie : mythe ou réalité ? .....	63
II.2.a-L'exemple des États-Unis .....	63
II.2.b-La morphine dans le monde et en Europe .....	66
II.2.c-Épidémiologie : Incidence et Prévalence .....	68
II.3-Outils de repérage et de surveillance .....	69
II.3.a-Choix de l'outil .....	70
II.3.b-Avant initiation du traitement opiacé au long cours .....	70
II.3.c-Au cours du suivi .....	71
II.3.d-Contrats de soin et toxicologie urinaire .....	72
II.4-Diagnostics différentiels .....	73
II.4.a-Gestion de la douleur inadéquate .....	73
II.4.b-Fragilité cognitive ou psychiatrique .....	73
II.4.c-Auto médication .....	73
II.4.d-Détournement .....	73
<b>PARTIE III - RECOMMANDATIONS DE PRISE EN CHARGE</b> .....	<b>75</b>
<i>I-État des lieux de la prise en charge de l'addiction aux opioïdes forts chez l'adulte douloureux chroniques non</i> <i>cancéreux en France</i> .....	76
I.1-Épidémiologie .....	76
I.2-Recommandations françaises .....	78
<i>II-Guidelines : État des lieux dans le monde</i> .....	80
II.1-Par pays .....	81
II.2-Intérêts et limites à la transposition de ses guidelines en France .....	88
II.2.a-Intérêts .....	88
II.2.b-Limites .....	89
<i>III-Proposition de recommandations françaises</i> .....	90
III.1-Prévention : avant l'addiction .....	90
III.1.a-Prévention primaire : Préalables à l'initiation thérapeutique .....	90
III.1.b-Prévention secondaire : Modalités de suivi .....	91
III.2-Curatif : traitement de l'addiction installée .....	95
<b>CONCLUSIONS</b> .....	<b>99</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>102</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>109</b>
<i>Annexe 1 - Opioid risk tool</i> .....	110
<i>Annexe 2 - SOAPP-R : Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain-Revised</i> .....	111
<i>Annexe 3 - Diagnosis, Intractability, Risk, ans Efficacy Score</i> .....	113
<i>Annexe 4 - The CAGE ou CAIGE-AID</i> .....	114
<i>Annexe 5 - COMM : Current Opioid Misuse Measure</i> .....	115
<i>Annexe 6 - ORT : Opioid Risk Tool, traduit en français</i> .....	117
<i>Annexe 7 - Information préalable à l'initiation d'un traitement par opioïdes forts pour le traitement de</i> <i>douleurs chroniques</i> .....	118
<i>Annexe 8 - Proposition de contrat de soin</i> .....	120
<i>Annexe 9 - COMM : Current Opioid Misuse Measure, traduction française</i> .....	121
<i>Annexe 10 - Contrat de soin renforcé</i> .....	123

# TABLE DES ILLUSTRATIONS

---

Figure 1 - Modèle biopsychosocial de la douleur.....	4
Figure 2 - Structure de la morphine .....	18
Figure 3 - Théorie des processus opposants.....	30
Figure 4 - Fleur de pavot et pavot scarifié.....	33
Figure 5 - Fumerie d'opium en Chine .....	35
Figure 6 - Publicités pour le sirop de Mrs Winslow .....	37
Figure 7 - Flacon d'héroïne BAYER.....	39
Figure 8 - Estimation du nombre de consommateurs réguliers de substances psychoactives parmi les 11-75 ans, en France métropolitaine, 2011.....	52
Figure 9 - Estimation du nombre d'expérimentateurs et d'usagers de substances psychoactives dans l'année parmi les 18-64 ans, en France métropolitaine, 2010 (en %).....	52
Figure 10 - Circuit de récompense .....	57
Figure 11 - Nombre total de prescriptions d'opioïdes dispensés par les pharmacies américaines entre 1991 et 2010.....	64
Figure 12 - Nombre de décès par overdose involontaire impliquant les antalgiques opioïdes, la cocaïne et l'héroïne.....	64
Figure 13 - Nombre de décès par overdose (volontaire et involontaire) dû à des analgésiques opioïdes selon la classe médicamenteuse.....	65
Figure 14 - Distribution de la consommation de morphine dans le monde en 2009.....	66
Figure 15 - Consommation de morphine en Europe .....	68
Figure 16 - Evolution du pourcentage de patients suivis pour une dépendance aux opiacés antalgiques inclus dans la file active des patients dépendants aux opiacés, de 2011 à 2013, d'après le rapport d'activité du CSAPA de la Croix-Rousse (Centre Hospitalo-Universitaire de Lyon).....	89
Figure 17 - Algorithme de surveillance du risque addictif dans le cadre d'une thérapie par opioïdes forts chez l'adulte douloureux chronique non cancéreux .....	94
Figure 18 - Algorithme de prise en charge de l'addiction iatrogène aux opioïdes forts chez l'adulte douloureux chronique non cancéreux .....	97
Tableau 1 - Tableau récapitulatif du syndrome douloureux chronique.....	5
Tableau 2 - Classification des opioïdes selon leur origine, propriété et activité .....	18
Tableau 3 - Classification des opioïdes selon leur efficacité antalgique.....	21
Tableau 4 - Classification des opioïdes selon leur mécanisme d'action.....	22
Tableau 5 - Opioïdes forts et antagonistes opioïdes, dénomination commune internationale (DCI) et spécialités disponibles en France.....	23
Tableau 6 - Tableau d'équianalgésie des opioïdes .....	32
Tableau 7 - Critères CIM-10 de dépendance, 1994.....	48
Tableau 8 - Critères DSM-IV de dépendance à une substance, 1994 .....	49
Tableau 9 - Critères diagnostiques du trouble d'utilisation d'une substance selon le DSM-5, 2013.....	50
Tableau 10 - Critères diagnostiques du trouble addictif.....	51
Tableau 11 - Critères de Savage .....	63
Tableau 12 - Pourcentage de patients entrés dans un programme de soins pour mésusage d'opioïdes, par pays et par type d'opioïde mésusé.....	67
Tableau 13 - Récapitulatif des recommandations de prise en charge des patients douloureux chroniques traités par opioïdes forts.....	82
Tableau 14 - Indications de traitement par analgésiques opioïdes au long cours selon les pathologies.....	83
Tableau 15 - Sélection des opioïdes selon une approche par étape.....	84



# LISTE DES ABREVIATIONS

---

5-HT3R : Récepteur 5-Hydroxytryptamine

ABC : Addiction Behaviors Checklist

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMPA : Acide  $\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-Méthylisoxazole-Propionate

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

APA : American Psychiatric Association

ASA : American Society of Anesthesiologists

ASIPP : American Society of Interventional Pain Physicians

ASOS : Antalgiques, Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées

ATV : Aire Tegmentale Ventrale

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BPI : Brief Pain Assessment

CAARUD : Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de risques pour Usagers de Drogues

CAIGE : Cut down, Annoyed, Guilty, Eye-opener-(Adapted to Include Drugs)

CAIGE-AID : Cut down, Annoyed, Guilty, Eye-opener

CCK : Cholécystokinine

CCO : Commission Consultative de contrôle de l'Opium

CDC : Centers for Disease Control and Prevention

CEDR : Cercle d'Étude de la Douleur en Rhumatologie

CEIP : Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance

CIDN : Contrôles Inhibiteurs Diffus Nociceptifs

CIM : Classification Internationale des Maladies

CGRP : Calcitonin Gene-Related Peptide

CNCP : Chronic Non Cancer Pain

CNSP : Commission Nationale de Sécurité du Médicament et des Psychotropes

COMM : Current Opioid Misuse Measure

CSAPA : Centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie

DCNC : Douleur Chronique Non Cancéreuse

DIRE : Diagnosis, Intractability, Risk, Efficacy

DOR : Delta Opioid Receptor

DRAMES : Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders

GABA : Acide  $\gamma$ -Aminobutyrique

HAS : Haute Autorité de Santé

HIO : Hyperalgésie Induite par les Opioides

IASP : International Association for the Study of Pain

IRSNA : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline

KA : Kaïnate

KOR : Kappa Opioid Receptor

M3G : Morphine 3 Glucuronide

M6G : Morphine 6 Glucuronide  
MIF : Melanocyte Inhibiting Factor  
MOR : Mu Opioid Receptor  
NCHS : National Center for Health Statistics  
NMDA : N-Méthyl-D-Aspartate  
NOTS : Notifications Spontanées  
NPPF : Neuropeptide FF  
NRM : Noyau Raphé Magnus  
OFDT : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies  
OICS : Organe Internationale de Contrôle des Stupéfiants  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
OPEMA : Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire  
OPPIDUM : Observation des Produits psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse  
OR : Odds Ratio  
ORL1 : Opioid Receptor-Like 1  
ORT : Opioid Risk Tool  
OSIAP : Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible  
PADT : Pain Assessment and Documentation Tool  
PDUQ : Prescription Drug Use Questionnaire  
PMQ : Pain Medicine Questionnaire  
POMI : Prescription Opioid Misuse Index  
RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire  
SCS : Spinal Cord Stimulation  
SGPA : Substance Grise Périacqueducale  
SINTES : Système d'Identification National des Toxiques et Substances  
SNC : Système Nerveux Central  
SOAPP-R : Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain-Revised  
SSS : Sensation Seeker Scale  
TENS : Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation  
TEP : Tomographie par Émission de Positons  
TREND : Tendances Récentes et Nouvelles Drogues  
TSO : Traitement de Substitution aux Opiacés  
VIP : Vasoactive Intestinal Peptide

# INTRODUCTION

---

La douleur est un problème de santé publique majeur, motif fréquent de consultation. Pathologie résistante lorsqu'elle devient chronique, la douleur interroge quant aux modalités de prise en charge, en termes de bénéfices/risques induits.

La place des opioïdes forts dans le traitement de ces douleurs chroniques non cancéreuses est encore débattue, mais ils sont très utilisés dans le monde pour cette indication. Un des risques associés à cette thérapie, dans ce champ bien particulier de la douleur chronique, est la survenue d'une addiction iatrogène, quel que soit le terrain préexistant.

Il existe une multitude d'études sur le sujet, mais les limites concernant l'épidémiologie, les connaissances des mécanismes physiopathologiques liés aux opioïdes sont nombreuses. Cependant, les chiffres sont éloquentes quant aux conséquences d'une mauvaise gestion de ces traitements, notamment aux États-Unis avec l'explosion des décès par overdose involontaire impliquant des opioïdes, qui évolue en parallèle au nombre croissant de prescriptions...

Devant ces constatations et l'observation d'une problématique grandissante dans les centres de soins d'addictologie, notre travail de thèse a pour objectif d'apporter une aide au praticien à travers une proposition de recommandations françaises concernant le risque d'addiction aux antalgiques de palier 3 en cas de douleur chronique non cancéreuse.

Dans une première partie, nous évoquerons les bases théoriques relatives à la douleur chronique non cancéreuse de l'adulte et aux antalgiques de palier 3. La deuxième partie de ce travail sera consacrée au phénomène addictif, en précisant les spécificités liées à l'addiction aux opioïdes forts.

Enfin, dans une troisième partie, nous citerons les différentes recommandations mondiales existantes sur la conduite à tenir dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses. À partir de ces travaux, nous proposerons des recommandations destinées à aider le clinicien dans son exercice, composées d'outils pratiques et de deux algorithmes de prise en charge.

# **PARTIE I – LA DOULEUR CHRONIQUE NON CANCEREUSE ET LES OPIOIDES FORTS**

---

# **I - DOULEUR CHRONIQUE**

## **I.1-Définition de la douleur**

### ***I.1.a-Douleur aiguë***

La *douleur* est une plainte extrêmement fréquente en médecine et son histoire est aussi ancienne que celle de l'humanité. Il s'agit d'un message d'alerte qui a pour but de signaler à l'individu que son intégrité physique est menacée, mais lorsqu'elle dure et résiste dans le temps, elle devient délétère et aliénante pour le sujet.

L'IASP (International Association for the Study of Pain) propose de définir la *douleur* comme une « expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, liée à une lésion tissulaire existante ou potentielle, ou décrite en termes évoquant une telle lésion » (1). Cette définition est également reconnue par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) et fait consensus sur le plan international (2).

Cette caractérisation de la douleur a l'avantage de mettre sur un même plan les dimensions sensorielles et affectives, et ainsi de légitimer les douleurs sans lésions, autrement appelées « sine materia ». Le terme d'expérience quant à lui renvoie à la notion de perception, de vécu et à la subjectivité de chaque personne : la douleur est donc ce que le sujet en dit.

### ***I.1.b-Douleur chronique***

La *douleur chronique* est qualifiée par l'OMS par sa caractéristique « permanente ou récurrente » et sa durée « supérieure à 6 mois » (3). L'ASA (American Society of Anesthesiologists) introduit la notion de répercussions majeures et multiples sur le vécu de l'individu, le caractère envahissant de la douleur et l'absence de maladie évolutive (4). L'IASP quant à elle prend en compte à la fois la durée (3 mois) et le caractère approprié ou non de la douleur (5).

Nous retiendrons dans ce travail la définition proposée par l'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé) (6) qui s'inspire des différentes définitions citées ci-dessus :

***« Une douleur chronique est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, liée à une lésion tissulaire existante ou potentielle, ou décrite en termes évoquant une telle lésion, évoluant depuis plus de 3 à 6 mois et/ou susceptible d'affecter de façon péjorative le comportement ou le bien-être du patient, attribuable à toute cause non maligne. »***

Cette définition donne un repère temporel au passage à la chronicité, souligne les répercussions affectives, cognitives et comportementales délétères pour le sujet, et précise le caractère non évolutif de la pathologie sous-jacente.

L'ANAES présente un modèle conceptuel biopsychosocial de la douleur et insiste sur l'aspect multidimensionnel : « Quel que soit son mécanisme initiateur, somatique, neurologique ou psychologique, la douleur proprement dite [...] est un phénomène complexe dont la perception fait intervenir quatre composantes interactives : sensori-discriminative, affective et émotionnelle, cognitive et enfin comportementale. L'ensemble de ces dimensions est lui-même sous l'influence de facteurs environnementaux, professionnels, familiaux, sociaux et culturels, passés ou présents (modèle conceptuel biopsychosocial de la douleur) ». Ce modèle insiste sur la notion de prise en charge globale du sujet douloureux, qui va au-delà du simple symptôme douleur que l'on peut retrouver dans un modèle biomédical.

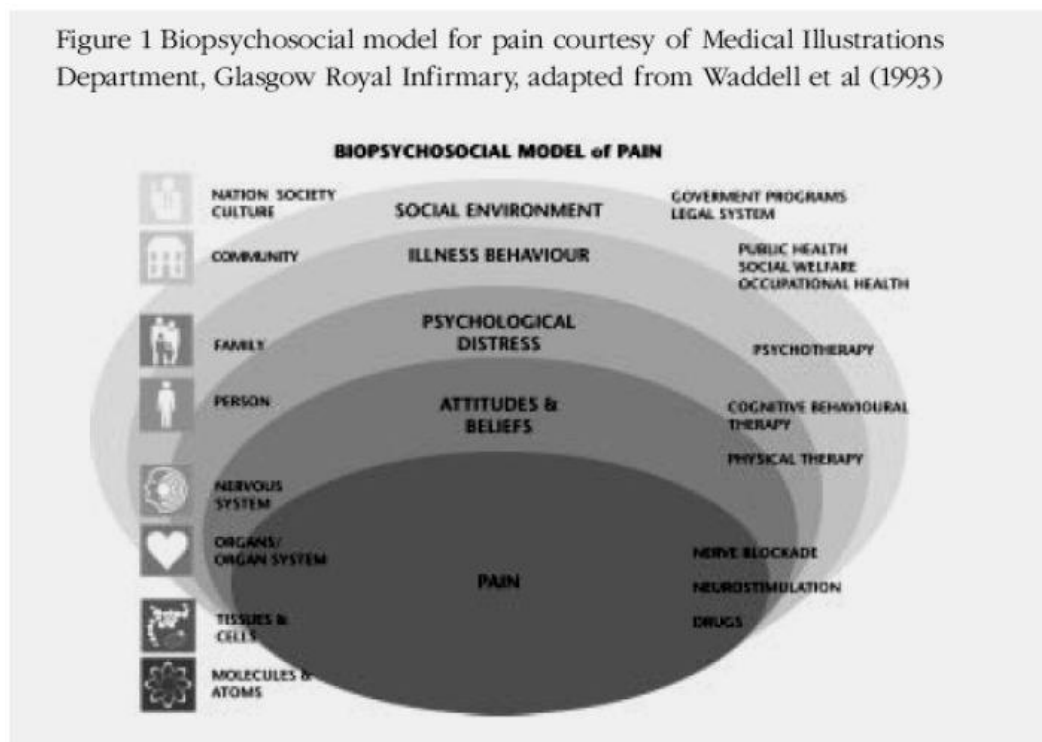


Figure 1 - Modèle biopsychosocial de la douleur, d'après la Haute Autorité de Santé. Douleur chronique (7).

### ***1.1.c-Syndrome douloureux chronique***

En 50 ans, la conception de la douleur chronique a beaucoup évolué et a abouti à la notion de *syndrome douloureux chronique*. Ce concept va au-delà de la notion de durée et met en avant la complexité du phénomène douloureux chronique. Celui-ci devient ainsi une maladie à part entière.

Cette notion de « douleur-maladie » est retrouvée dès 1940 (8). Sternbach écrit en 1974 « la douleur chronique détruit l'individu physiquement, psychologiquement et socialement » (9).

L'HAS (Haute Autorité de Santé) définit le *syndrome douloureux chronique* (qu'elle ne différencie pas de la douleur chronique) comme « **un syndrome multidimensionnel, lorsque la douleur exprimée, quelles que soient sa topographie et son intensité, persiste ou est récurrente, au-delà de ce qui est habituel pour la cause initiale présumée, répond insuffisamment au traitement, ou entraîne une détérioration significative et progressive des capacités fonctionnelles et relationnelles du patient** » (7).

L'ASA propose la définition suivante : le *syndrome de douleur chronique* peut-être défini comme une douleur persistante qui peut concorder avec les données somatiques et qui est associée à au moins deux des conditions suivantes :

- une régression significative et progressive de la capacité fonctionnelle et relationnelle dans les activités de la vie journalière, au domicile comme au travail,
- une demande excessive de recours à des médicaments ou à des procédures médicales souvent invasives tout en reconnaissant leur inefficacité à soulager,
- un trouble de l'humeur (dépression, anhédonie, alexithymie, ...),
- un sentiment de révolte et de revendication ou au contraire de résignation et d'impuissance, souvent accompagné d'une hostilité envers les soignants, traduisant l'incapacité de s'adapter à la situation (10).

**Tableau 1 - Tableau récapitulatif du syndrome douloureux chronique, d'après EMC, Douleur chronique et psychiatrie, 2000 (11).**

<b>Plainte douloureuse :</b>	-douleur permanente depuis plus de 6 mois -origine physiopathologique actuelle incertaine -nombreux antécédents de traitements inefficaces -handicap fonctionnel exagéré -conduite médicamenteuse toxicomaniaque
<b>Comportement anormal vis-à-vis de la maladie :</b>	-conviction somatique de la maladie -désir de chirurgie -déli des conflits interpersonnels -déli des perturbations émotionnelles -humeur dépressive admise comme réactionnelle
<b>Symptomatologie dépressive :</b>	-fatigabilité -perte des intérêts -troubles de l'attention -insomnie -humeur dépressive
<b>Facteurs de renforcement :</b>	-éviter d'activités néfastes -attention, sollicitude de l'entourage -avantages secondaires financiers
<b>Contexte socio-familial :</b>	-modèle de douleur chronique -antécédents familiaux de dépression ou d'alcoolisme

Ce concept de *syndrome douloureux chronique* permet d'entrevoir une prise en charge et une vision des praticiens qui passent d'un modèle biomédical (traitement d'un symptôme douleur, soin de courte durée) à une véritable maladie à part entière nécessitant une prise en charge pluridisciplinaire.

Ces définitions, bien qu'elles diffèrent sur la durée, leurs caractéristiques, soulignent toutes l'aspect complexe et multidimensionnel de la douleur.

## **I.2-Épidémiologie de la douleur chronique**

L'épidémiologie est difficile à évaluer en population générale pour plusieurs raisons : on retrouve des variations des échantillons étudiés, des méthodes différentes utilisées pour recueillir les données, et enfin, une incertitude quant à la définition même de la douleur chronique.

Ospina et Harstall (12) (5) ont effectué une revue de la littérature sur la prévalence de la douleur chronique à partir de 14 études menées entre 1991 et 2002 au Royaume Uni, en Australie, au Canada, en France, en Israël, aux Pays-Bas, en Ecosse, en Espagne, en Suède, ainsi que d'une étude multinationale menée par l'OMS. On retrouve une prévalence de la douleur chronique (définie selon les critères de l'IASP) qui varie de 11,5 % à 55,2 % en moyenne. La douleur chronique grave (définie par l'implication de fortes limitations) affecterait 11 % des adultes de la population générale.

A travers cette revue, on note que :

- la prévalence augmente avec l'âge,
- touche plus les femmes que les hommes,
- les trois étiologies les plus fréquentes (hormis les origines cancéreuses) sont les rachialgies, les céphalées et les arthralgies.

L'enquête STOPNET de 2004 (13) a estimé la prévalence de la douleur chronique et neuropathique dans la population générale française à partir de questionnaires postaux. Sur les 23 712 questionnaires exploités (à partir d'un échantillon représentatif de 30 155 questionnaires envoyés à des individus âgés de 18 ans ou plus), l'étude retrouve une prévalence de 31,7 % de douleurs chroniques quotidiennes évoluant depuis plus de trois mois. La prévalence est plus élevée chez les femmes, elle augmente avec l'âge et varie selon le statut professionnel.



La douleur chronique est donc un phénomène fréquent en population générale, nous allons maintenant en détailler la physiologie.

### **I.3-Physiologie de la douleur**

Le terme de nociception a été introduit par Sherrington au début du XXème siècle (14). Il s'agit de l'ensemble des phénomènes permettant la transmission et l'intégration au niveau du système nerveux central d'un stimulus douloureux via l'activation des récepteurs de la douleur.

Nous allons maintenant retracer la formation et le parcours du message nociceptif, en suivant les voies neuro-anatomiques de la douleur, en allant successivement de la périphérie à la moelle épinière (où a lieu la naissance du message nociceptif), de la moelle épinière au tronc cérébral et au thalamus (où s'effectue la transmission du message nociceptif à travers les voies ascendantes), et enfin du thalamus au cortex cérébral (où la douleur acquiert son caractère conscient). Nous évoquerons ensuite les différents mécanismes endogènes de modulation de la douleur.

#### ***1.3.a-De la périphérie à la moelle épinière***

La naissance du message nociceptif et l'initiation de sa transmission met en jeu des récepteurs périphériques spécifiques, les fibres nociceptives et les substances algogènes.

#### **-Les récepteurs :**

Au niveau périphérique, les récepteurs de la douleur, appelés nocicepteurs, s'activent en cas de stimulation de nature thermique, chimique, électrique ou mécanique, d'intensité suffisamment élevée pour menacer l'intégrité de l'organisme (15–17).

Il existe des mécanorécepteurs, activés par les stimulations mécaniques, retrouvés principalement au niveau de la peau et des viscères, en lien avec les fibres A $\delta$  et A $\beta$ . Il existe également des nocicepteurs polymodaux qui répondent aux stimuli mécaniques, thermiques et chimiques, et sont retrouvés en majorité au niveau musculaire, tendineux et articulaire, reliés aux fibres C.

Ces différents nocicepteurs ont la capacité de déclencher des potentiels d'action et codent proportionnellement à l'intensité du stimulus. Ils sont dotés d'une capacité de sensibilisation : plus ils sont stimulés, plus le seuil d'activation diminue et plus leur activité augmente.

### **-Les fibres nociceptives :**

Les fibres nociceptives sont des terminaisons nerveuses des neurones afférents primaires, dont les noyaux sont situés dans les corps cellulaires qui forment les ganglions rachidiens.

Une fois créé à partir du nocicepteur, le message chemine le long des fibres nerveuses du premier neurone (ou protoneurone), et pénètre par son intermédiaire dans les cornes postérieures de la moelle épinière où a lieu le premier contact neuronal. Le message est ensuite transmis au deuxième neurone (deutoneurone ou neurone de projection) qui traverse la moelle épinière et gagne le cordon antérolatéral controlatéral pour former la voie ascendante spinothalamique.

### **-Les substances algogènes :**

Les lésions tissulaires et l'inflammation entraînent la production de médiateurs qui favorisent la sensibilisation des fibres afférentes périphériques.

Les neurotransmetteurs et les neuromodulateurs périphériques sont nombreux. Ils sont libérés à partir des tissus lésés, des cellules sanguines et à partir des terminaisons des fibres afférentes (substance P, CGRP ou peptide lié au gène de la calcitonine) (17).

Parmi ces substances on retrouve également la bradykinine, les prostaglandines, l'histamine...

### ***1.3.b-De la moelle épinière au tronc cérébral et au thalamus***

La transmission du message nociceptif créé chemine à travers les voies ascendantes pour rejoindre le tronc cérébral et le thalamus.

### **-La transmission de l'influx nerveux :**

Au niveau de la corne dorsale postérieure, la transmission a lieu par une libération dans l'espace synaptique de peptides (substance P, neurokinines A, CGRP, somatostatine, CCK et VIP) et des acides aminés excitateurs (glutamate, aspartate).

On distingue différents types de récepteurs au glutamate :

-les récepteurs AMPA et KA, reliés à des canaux sodiques, d'activation rapide et impliqués dans la transmission excitatrice rapide.

-les récepteurs NMDA, liés à l'entrée du calcium dans la cellule, d'activation beaucoup plus lente, et impliqués dans des modifications neuronales à long terme.

### **-Voies ascendantes :**

Une multiplicité des faisceaux ascendants, reliés à de nombreuses aires cérébrales, sont impliqués dans les différentes composantes de la douleur : la douleur n'est pas dépendante d'un système unique et il n'existe pas un centre spécifique de la douleur.

Deux voies nerveuses ascendantes principales jouent un rôle dans la transmission à l'étage supra-spinal de la douleur (15) :

-une voie latérale rapide, le *faisceau néo-spino-thalamique* qui se projette sur le noyau ventro-postéro-latéral du thalamus. Le thalamus contient ainsi le troisième neurone et le deuxième relais des voies de projection de la douleur. Cette voie est la voie de la nociception sensori-discriminative.

-une voie médiane lente, le *faisceau paléo-spino-réticulo-thalamique* qui se projette sur la substance réticulée et sur les noyaux intralaminaires du thalamus (thalamus non spécifique), qui se projettent ensuite sur le cortex préfrontal et les structures limbiques. C'est cette voie qui serait à l'origine des aspects émotionnels, cognitifs et affectifs dans ces douleurs chroniques. Cette voie est la voie de la nociception non discriminative (douleur sourde, mal systématisée). On retrouve également des terminaisons neuronales dans :

-l'aire parabrachiale latérale du tronc cérébral, qui contribue aux aspects émotionnels et végétatifs de la douleur (réactions de peur et d'anxiété par la stimulation du noyau central et de l'amygdale, et les comportements de défense et d'agressivité par la stimulation d'un noyau de l'hypothalamus).

-la substance périaqueducule ventrolatérale du tronc cérébral, qui contribue à la genèse des réactions de défense accompagnant une stimulation douloureuse. Elle provoque également des réactions somatiques spécifiques intégrées dans un système de rétrocontrôle du stress, des réactions de défense et de nociception.

### ***1.3.c-Du thalamus au cortex cérébral***

Nous arrivons ensuite au niveau des aires corticales, à partir desquelles le caractère douloureux devient conscient et la localisation de la douleur est possible (représentation corporelle corticale avec l'homunculus sensitif). Il concerne trois zones corticales principales :

-le *cortex somesthésique* : représenté par l'aire somesthésique primaire et secondaire. Il reçoit les axones des noyaux thalamiques, et à travers la somatotopie de la voie néo-spino-thalamique, permet une représentation de la carte de l'hémicorps controlatéral (homunculus sensitif), qui n'est pas proportionnel à la taille réelle des organes mais à la proportion des récepteurs dans chaque organe.

-le *cortex préfrontal* : la projection des voies thalamiques dans cette aire corticale est responsable du caractère désagréable de la douleur, des affects qui l'accompagnent, et contribue également à la réponse comportementale.

-le *système limbique* : la projection réticulée rejoint les aires limbiques (cortex orbito-frontal, cingulaire antérieur, insulaire antérieur et l'amygdale temporale) dont le rôle est la mémorisation de la douleur. Le système limbique permet un comportement ultérieur adapté à des stimulations nociceptives potentiellement nocives (éviter, fuite, anticipation...) et participe à la réaction émotionnelle à la douleur. Il s'agit du phénomène d'apprentissage et de renforcement négatif.

Ces voies correspondent au cheminement du message nociceptif. A travers tout son parcours, ce message est amené à subir des modulations à trois niveaux, que nous allons aborder.

### ***1.3.d-Mécanismes endogènes de modulation de la douleur***

Il s'agit du domaine de la douleur qui a connu les plus grandes avancées récentes dans la compréhension du phénomène (18). Son dérèglement peut être à la source de certaines douleurs chroniques et résulter d'une baisse de l'inhibition ou d'une augmentation de l'excitation centrale. Cette modulation implique de nombreux neurotransmetteurs et une grande variété de récepteurs.

A chaque relais synaptique de la voie de la nociception, l'information peut subir des influences inhibitrices et excitatrices (analgésiques ou nociceptives), étape qui peut être modulée de façon pharmacologique. On distingue trois niveaux endogènes de modulation de la douleur, représentés par les mécanismes spinaux, les mécanismes descendants, et la modulation des centres supérieurs du système nerveux central.

#### **-Mécanismes spinaux :**

##### *La théorie du portillon de Melzack et Wall :*

Il s'agit d'un mécanisme de modulation de l'information nociceptive dès son entrée dans la moelle (19). Les auteurs de cette théorie expliquent le phénomène selon lequel, la stimulation sélective des grosses fibres afférentes A $\beta$  bloque les petites fibres A $\delta$  et C dans la substance gélatineuse des cornes postérieures de la moelle. Ainsi, la stimulation sélective des fibres afférentes non nociceptives diminue la douleur par une diminution de l'influx nociceptif à son entrée dans la moelle. Cette inhibition est segmentaire, et ne concerne que le territoire du dermatome concerné.

C'est dans ce cadre théorique qu'est employée la stimulation électrique transcutanée (TENS). Cependant, bien qu'elle soit efficace, les effets antalgiques obtenus sont souvent limités au segment stimulé (20).

### *Système opioïde :*

Le système opioïde est représenté par des peptides opioïdes et des récepteurs aux opioïdes (21). Il est largement distribué dans le système nerveux central et en périphérie.

Il existe 3 types de récepteurs aux opioïdes : les récepteurs  $\mu$ ,  $\delta$  et  $\kappa$ .

Les opioïdes endogènes, découverts en 1975, sont les neuromédiateurs les plus connus. Formés de moins de 10 acides aminés, ils sont appelés enképhalines, formés de 15 à 30 acides aminés, ils sont appelés endorphines. Les opioïdes endogènes se fixent aux récepteurs opioïdes et miment l'action de la morphine en bloquant les réponses nerveuses aux stimuli nociceptifs. Ils sont sécrétés lors des situations de stress physiologique ou psychologique, d'un effort ou d'une émotion intenses.

Les endorphines ont de nombreux effets (antalgiques, anxiolytiques, euphorisant, hypnagogiques) et agissent sur les systèmes digestif, cardiaque, respiratoire, hormonal, immunitaire...

### *Peptides activateurs :*

Certains peptides présents dans l'ensemble du système nerveux ont une action pro-algique et anti-opioïde, ce qui leur procure un rôle d'antagoniste endogène du système opioïde. Le système nerveux central synthétise et libère ces molécules suite à une prise de toute substance capable de stimuler les récepteurs opioïdes. Les principales molécules anti-opioïdes sont la cholécistokinine-8 (CCK-8), le neuropeptide FF (NPFF), la melanocyte inhibiting factor (MIF) et la nociceptine (aussi appelée orphanine FQ).

Les opioïdes endogènes et les peptides activateurs participent à l'homéostasie de la douleur.

### **-Mécanismes descendants : les contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs (CIDN) :**

Ce concept a été proposé à la fin des années 1970 par Le Bars et collègues (22). Ils expliquent qu'une stimulation douloureuse conduit l'information nociceptive vers les centres supérieurs par la voie spinothalamique et conduit par la même occasion des afférences vers différents centres du tronc cérébral, dont la substance grise périaqueducule (SGPA) et les noyaux du raphé magnus (NRM), qui envoient à leur tour des efférences inhibitrices vers les différents segments spinaux et peuvent ainsi produire une inhibition diffuse.

La douleur ne serait donc pas uniquement déclenchée par des processus excitateurs, mais par la perception d'un contraste entre les activités de neurones excitateurs et inhibiteurs.

Un rôle potentiel du déficit de ces CIDN est évoqué pour expliquer la fibromyalgie (18).

### **-La modulation des centres supérieurs du système nerveux central (SNC) :**

Des études récentes suggèrent un rôle prédominant du système nerveux central, notamment au sujet des composantes sensorielle et émotive (perception de la douleur) (18).

Un exemple parlant est celui des lobotomies frontales utilisées pour soulager les patients en phase terminale (23). La dissociation ainsi obtenue chirurgicalement entre le lobe frontal (pensée rationnelle) et le système limbique (émotions), entraîne une dissociation entre l'intensité et le caractère désagréable de la douleur : le patient juge ainsi sa douleur aussi intense qu'auparavant, mais ne la juge plus désagréable.

On retrouve des études récentes sur l'effet de l'analgésie induite par hypnose visant à réduire ou augmenter la perception de l'aspect désagréable de la douleur induite par des stimulations thermiques (24). L'activité cérébrale est objectivée par TEP (Tomographie par émission de positons). Les chercheurs retrouvent également une dissociation entre les centres responsables des activités rationnelles et émotives, effet qui serait identique à une lobotomie réversible, mais ici induite par la suggestion de l'hypnose.

D'autres études suggèrent que la plasticité cérébrale participe à la perception de la douleur et suggère un rôle prépondérant des centres supérieurs dans la modulation de la douleur, ainsi que l'influence des facteurs cognitifs et émotionnels (18).

La physiologie de la douleur est complexe et sa compréhension encore incomplète. Néanmoins, d'un point de vue physiopathologique on distingue trois grands types de douleurs.

#### **1.4-Mécanismes physiopathologiques de la douleur**

On distingue trois grands types de mécanisme douloureux (11) :

##### ***1.4.a-Douleur nociceptive***

Les douleurs nociceptives sont liées à un excès de stimulation des nocicepteurs. Dans ces douleurs, le processus pathologique active au niveau périphérique le système physiologique de transmission des messages nociceptifs. L'information née au niveau des récepteurs est transmise vers les structures centrales.

Sur le plan sémiologique, cette douleur s'exprime selon un rythme mécanique ou inflammatoire. L'examen clinique peut provoquer cette douleur et l'imagerie permet de documenter la lésion en cause.

Il s'agit du mécanisme le plus habituel.

#### ***1.4.b-Douleur neuropathique***

Ces douleurs de désafférentation sont secondaires à une lésion d'un nerf périphérique (qui peut être secondaire à une section, amputation, zona...). La lésion des fibres afférentes périphériques perturbe alors l'équilibre des systèmes inhibiteurs et modifie l'excitabilité des neurones supraspinaux.

Sur le plan sémiologique, on retrouve une composante clinique continue à type de brûlure, fulgurante ou intermittente, à type de décharge électrique, ou dysesthésique à type de fourmillements ou de picotements. L'examen clinique retrouve des troubles de la sensibilité : hypoesthésie, anesthésie, allodynie ou hyperpathie.

Dans ce cas, les antalgiques périphériques ou anti-inflammatoires sont inutiles, on préférera employer des traitements d'action centrale ou des techniques de neurostimulation.

#### ***1.4.c-Douleur psychogène ou sine materia***

Ce diagnostic est évoqué en cas de négativité du bilan clinique et paraclinique. Bien que sa nature puisse être suspectée, son diagnostic est souvent tardif, ce qui montre sa ressemblance avec des douleurs périphériques.

Certains auteurs suggèrent que cette douleur ne devrait pas être un diagnostic d'élimination, mais résulter d'une sémiologie psychopathologique positive (11).

Divers cadres psychiatriques peuvent être évoqués devant ce type de douleur : la conversion hystérique, les états anxieux, la dépression masquée et l'hypochondrie.

### **1.5-Psychopathologie de la douleur chronique et comorbidités psychiatriques**

#### ***1.5.a-Psychopathologie***

Il existe différents modèles explicatifs de la douleur chronique (25). Au début du siècle, la théorie psychodynamique de l'hystérie formulée par Freud émet l'hypothèse de douleurs indépendantes des lésions organiques. Ensuite sont apparus la conceptualisation de la douleur comme équivalent dépressif, et le modèle psychosocial proposé par le psychiatre de liaison George Engel, qui ont permis de mieux appréhender le syndrome douloureux chronique.

On distingue classiquement les syndromes douloureux à composante organique dominante et les syndromes douloureux chroniques à composante psychique dominante.

Dans le syndrome douloureux à *composante organique dominante*, les manifestations psychiques sont secondaires à la douleur, tandis que dans le syndrome douloureux chronique à

*composante psychique dominante*, la douleur (qui peut avoir un début ponctuel ou s'aggraver progressivement) est l'expression somatique d'une souffrance psychique liée à un événement traumatique, il n'y a pas d'organicité.

Les douleurs peuvent être *mixtes*, dans ce cas il existe de façon concomitante une organicité vraie et une psychopathologie indépendante de la douleur. C'est-à-dire que la douleur à point de départ organique peut venir aggraver voire même décompenser une psychopathologie sous-jacente qui deviendra alors un facteur renforçant la douleur. Un cercle vicieux s'installe.

Au cours des syndromes douloureux à composante psychique dominante, les symptômes organiques sont mis au premier plan par les patients et la part psychique du trouble est déniée, souvent avec hostilité (11). Les symptômes évoluent de manière périodique, souvent en lien avec leur histoire. On nommera ici l'hystérie, les troubles anxieux, les psychoses et les troubles psychosomatiques avec alexithymie.

#### **-L'hystérie :**

Les troubles conversifs peuvent s'exprimer par des troubles algiques. Ils débutent chez le sujet jeune le plus souvent, de façon contemporaine à des situations conflictuelles qu'il ne peut gérer. La maladie devient refuge, notamment à travers la recherche des bénéfices secondaires (matériels chez l'homme, affectifs chez la femme). Le risque principal de ce trouble est la iatrogénie secondaire à de multiples interventions.

#### **-Les troubles anxieux :**

L'anxiété pourrait avoir un rôle dans la genèse et l'entretien des douleurs. Cette hypothèse est appuyée par l'efficacité des molécules anxiolytiques et des techniques de relaxation. On sait que l'attente anxieuse de la douleur (ou anxiété anticipatoire) abaisse le seuil de tolérance de la douleur, tandis que l'angoisse non liée à la douleur n'influence pas la perception de la douleur. L'anxiété peut engendrer une tension musculaire et des céphalées de tension.

#### **-Les psychoses :**

L'hypochondrie en psychodynamie tient une position charnière entre névrose et psychose.

Dans l'hypochondrie « névrotique », le patient est à l'écoute du fonctionnement de ses organes et exprime son angoisse de la maladie ou de la mort au moindre malaise ou à la moindre sensation cénesthésique. Dans l'hypochondrie « psychotique » ou délirante, les revendications sont centrées sur des préoccupations somatiques délirantes. On peut citer le classique syndrome de



Cotard, mélancolie délirante, qui associe des manifestations délirantes à thème de négation d'organe, de damnation et d'immortalité.

Enfin, dans la schizophrénie, la douleur est exprimée de manière distordue. En effet, le schizophrène peut exprimer sa douleur par une construction délirante, ou un vécu persécutif et serait donc à risque de ne pas reconnaître sa douleur réelle. Ces patients expriment peu leur douleur, et on retrouve peu de patients schizophrènes dans les populations de douloureux chroniques. Il ne s'agit donc pas d'une diminution de la sensation douloureuse, mais d'une diminution de la discrimination sensorielle.

#### **-Les troubles psychosomatiques avec alexithymie :**

Ce concept est basé sur l'implication au moins partielle dans l'apparition, la symptomatologie ou l'évolution de troubles organiques très divers. Toute émotion normale déclenche des répercussions somatiques transitoires, endocriniennes, neurovégétatives, qui persistent et engendrent des lésions organiques. Les symptômes psychosomatiques peuvent être uniques et isolés, ou différer et toucher des organes différents.

L'alexithymie est un concept rattaché aux maladies psychosomatiques. Il s'agit de la difficulté à exprimer verbalement ses émotions. Ce terme rejoint la pensée opératoire de P. Marty. Dans ces deux concepts, le discours est factuel, les termes affectifs sont rares et la vie fantasmatique est très pauvre. Les somatisations témoignent d'une cassure de l'élaboration psychique et d'un défaut de symbolisation.

Le passage de la phase aiguë à la phase chronique des douleurs peut se décomposer en trois étapes :

-La première étape correspond à l'apparition de la douleur aiguë, secondaire à un traumatisme. À travers cette douleur vont émerger des facteurs psychosociaux prédictifs de la chronicisation des lombalgies. Parmi ces « yellow flags » (signaux d'alarme), on retrouve notamment (26) :

- des problèmes émotionnels tels que l'anxiété et la dépression,
- des attitudes et représentations inappropriées par rapport aux douleurs,
- des comportements douloureux inappropriés,
- des problèmes liés au travail,

-La deuxième phase est associée à un déconditionnement physique, liée à une kinésiophobie (peur de déclencher une douleur par mouvement). Le patient douloureux se sent en permanence menacé par cette sensation douloureuse, l'angoisse devient omniprésente, l'idée que cette douleur

pourrait engendrer un véritable handicap et une incapacité à reprendre une activité normale sans douleur.

-Lors de la troisième phase, le déconditionnement physique fait place au déconditionnement psychique au-delà du délai normal de guérison : le sujet accepte son statut de malade et ses conséquences, les facteurs psychosociaux vont consolider l'incapacité à reprendre le travail et l'altération du quotidien.

Les thérapies cognitivo-comportementales s'appliquent à travailler sur les pensées et croyances liées à la douleur, et sur les comportements d'évitement et de repli qui en découlent.

### ***1.5.b-Comorbidités psychiatriques***

La comorbidité psychiatrique est très fréquente chez les douloureux chroniques, notamment les troubles dépressifs et l'anxiété (25). Plusieurs hypothèses peuvent expliquer cette association fréquente :

- une relation causale unidirectionnelle : l'un des troubles induit l'autre.
- un partage de causes communes entre douleur chronique et trouble psychiatrique.
- une hypothèse de pathoplastie : douleur chronique et troubles psychiatriques s'influencent mutuellement.

Les données épidémiologiques varient d'une étude à l'autre, notamment parce que comorbidités psychiatriques et douleur chronique partagent des caractéristiques communes en termes de diagnostic. Ainsi, on retrouve une prévalence de 31 % à 100 % de dépression chez les patients douloureux chroniques (27). On estime la prévalence de l'anxiété dans la douleur chronique de 15 % à 40 %, selon les études.

On retrouve également un risque de suicide ou de pensées suicidaires supérieur à la population générale en cas de douleur chronique (28). Les facteurs de risque de suicide dans les douleurs chroniques (qui se rajoutent aux facteurs de risque de suicide en population générale) sont (29) :

-les caractéristiques de la douleur : les douleurs sévères, la localisation de la douleur (les douleurs du dos sont plus à risque, les douleurs neuropathiques présentent un risque faible). La fibromyalgie est associée à un risque élevé de suicide.

-les comorbidités psychiatriques : la dépression, l'anxiété, et l'abus de substance augmentent le risque suicidaire. Une étude canadienne rapporte un taux de suicide par opioïdes prescrits dans les cas de douleurs chroniques de 52 %.

-Les facteurs psychologiques : troubles du sommeil, désir d'échapper à la douleur, catastrophisme de la douleur, évitement, déficit en résolution de problèmes, désespoir et impuissance.

Il est important de noter que la comorbidité psychiatrique chez les douloureux chroniques est un facteur de mauvais pronostic thérapeutique.

L'évaluation psychiatrique est donc un temps indispensable en cas de douleur chronique, étant donné l'importance de la part des comorbidités psychiatriques et leur conséquence (résistance au traitement et risque suicidaire). Ce temps est complémentaire de l'approche pharmacologique par antalgiques.

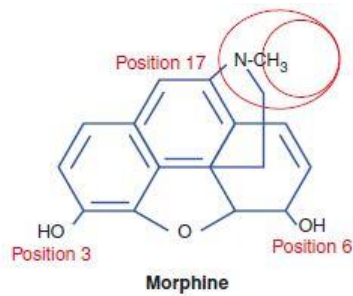
## **II-ANTALGIQUES DE PALIER 3**

### **II.1-Pharmacologie, classification des morphiniques**

#### ***II.1.a-Définition-Structure***

Le terme opioïde désigne toute substance endogène ou synthétique qui produit des effets similaires à la morphine et qui est bloqué par un antagoniste (30). Le terme d'opiacés, plus ancien, désigne les substances morphiniques qui ont une structure non peptidique.

L'opium, recueilli à partir du latex du pavot, est composé de nombreux alcaloïdes naturels, dont la morphine, la codéine, la thébaine, la noscapine et la papavérine. La morphine est un dérivé phénanthrène qui possède deux anneaux aliphatiques, qui lui confèrent une structure en T. La substitution des groupements hydroxylés ou azotés de la morphine permet de créer des dérivés morphiniques.



Nom de l'opioïde	Radical et position			Autres modifications
	3	6	17	
Morphine	-OH	-OH	-CH <sub>3</sub>	-
Héroïne	-OCOCH <sub>3</sub>	-OCOCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-
Hydromorphone	-OH	=O	-CH <sub>3</sub>	(a)
Codéine	-OCH <sub>3</sub>	-OH	-CH <sub>3</sub>	-
Oxycodone	-OCH <sub>3</sub>	=O	-CH <sub>3</sub>	(a) (b)
Nalbuphine	-OH	-OH	-CH <sub>2</sub>	(a) (b)
Buprénorphine	-OH	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub>	-
Naloxone	-OH	=O	-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(a) (b)
Naltrexone	-OH	=O	-CH <sub>2</sub>	(a) (b)

Figure 2 - Structure de la morphine, d'après EMC, Pharmacologie des opioïdes, 2011 (30).

Les opioïdes peuvent être classés selon leur origine (naturels, semi-synthétiques, synthétiques), leur action pharmacologique sur les récepteurs (agonistes purs, agonistes partiels, agonistes-antagonistes) ou leur activité (forte, intermédiaire, faible).

Tableau 2 - Classification des opioïdes selon leur origine, propriété et activité, d'après EMC, Pharmacologie des opioïdes, 2011 (30).

Classification des différents opioïdes.		
Origine de l'opioïde	Propriété	Activité
<i>Naturels</i>	<i>Agonistes purs</i>	<i>Forte</i>
Morphine	Morphine	Morphine
Codéine	Fentanyl	Fentanyl
Thébaïne	Hydromorphone	Hydromorphone
Noscapine		
<i>Semi-synthétiques</i>	<i>Agonistes partiels</i>	<i>Intermédiaire</i>
Héroïne	Buprénorphine	Buprénorphine
Dérivés de la thébaïne		Nalbuphine
Dihydromorphone		
<i>Synthétiques</i>	<i>Agoniste-antagonistes</i>	<i>Faible</i>
Benzomorphanes	Pentazocine	Codéine
Phénylpipéridines (fentanyl et dérivés, péthidine, mépéridine)	Nalbuphine	Dextropropoxyphène
Diphénylpropylamine (méthadone)		
	<i>Activité mixte</i>	
	Péthidine	
	Tramadol	
	Tapentadol	

Activité mixte : un opioïde ayant aussi un autre mécanisme d'action expliquant son action analgésique.

### ***II.1.b-Mécanismes et sites d'action***

Il existe quatre types de récepteurs opioïdes :  $\mu$  (ou MOR),  $\delta$  (ou DOR),  $\kappa$  (ou KOR) et ORL1 (Opioid Receptor Like 1). Aucun médicament à ce jour ne cible le récepteur ORL1, dont l'implication est très complexe dans la régulation de la douleur.

Ces récepteurs sont activés par des ligands peptidiques endogènes et sont distribués dans le système nerveux central, périphérique et également dans les cellules endocrines et immunitaires. Ils ont donc des actions physiologiques très variées.

Les opioïdes ont une action analgésique sur trois niveaux différents des voies de la douleur : au niveau central, spinal et en périphérie (20).

-Au niveau central : on retrouve les récepteurs aux opioïdes principalement dans les régions impliquées dans la transmission et la modulation du message nociceptif, en particulier les voies descendantes inhibitrices mais également sur les voies ascendantes de la douleur. Les opioïdes possèdent également une action indirecte par stimulation des fibres inhibitrices GABAergiques qui bloquent la libération de substance P ou de glutamate.

-Au niveau spinal : Les récepteurs aux opioïdes sont retrouvés principalement au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière, et du ganglion rachidien. Ils inhibent ainsi la transmission des impulsions nociceptives à travers la moelle épinière et inhibent la libération de substance P par les neurones de la corne dorsale.

-Au niveau périphérique : les ganglions rachidiens et les terminaisons périphériques des neurones afférents primaires sont pourvus de récepteurs opioïdes qui ont pour action d'inhiber la libération de composés pro-nociceptifs et pro-inflammatoires. Ils sont également retrouvés au niveau des cellules immunitaires, et peuvent inhiber la synthèse et la libération de cytokines.

Les récepteurs  $\mu$  sont les récepteurs les plus impliqués dans l'analgésie des opioïdes. Ils possèdent une action agoniste analgésique qui s'accompagne de dépression respiratoire, constipation, qui sont les principaux effets secondaires gênants des morphiniques. Leurs actions antagonistes sont l'hyperalgésie, une récompense réduite liée à l'alcool, au THC et à la nicotine.

Les récepteurs  $\kappa$  et  $\delta$  agissent indirectement sur la nociception, en modulant l'action sur le récepteur  $\mu$  (les récepteurs  $\delta$  sont externalisés après l'activation des récepteurs  $\mu$ ). Leur action analgésique est plus faible que celle des récepteurs  $\mu$ .

L'action agoniste des récepteurs  $\delta$  entraîne des effets convulsivants, antidépresseurs, anxiolytiques et altère la mobilité intestinale. Leur action antagoniste implique une hyperalgésie dans

la douleur inflammatoire chronique, diminue la tolérance à l'analgésie morphinique, accroît l'anxiété, la dépression et agit sur la consommation d'alcool.

Les agonistes des récepteurs  $\kappa$  induisent une analgésie plus faible que celle induite par les récepteurs  $\mu$ , un effet aversif, une catatonie, des hallucinations et une hyperthermie.

L'activation des récepteurs ORL1 inhibe l'effet analgésique des récepteurs opioïdes, il s'agit donc d'un système anti-opioïde.

### ***II.1.c-Propriétés pharmacodynamiques des opioïdes***

Les opioïdes ont une action sur de nombreux systèmes de l'organisme (31) :

#### **-Système nerveux central :**

Les opioïdes ont une double action sur le système nerveux central : inhibitrice et stimulatrice. Ils procurent une analgésie mais peuvent aussi induire une algésie (phénomène décrit PARTIE I-II.1.f). L'action psychomotrice peut se manifester par des comportements opposés de sédation ou d'agitation, l'action psychoaffective peut également être de deux natures différentes en créant une euphorie, un bien être avec dépression de l'émotivité et de l'agressivité, ou bien une dysphorie avec impression générale de malaise, angoisse et hallucinations. Enfin, les opioïdes ont une action hypnotique.

#### **-Système respiratoire :**

Les opioïdes diminuent de façon dose-dépendante la réponse des centres respiratoires bulbaires aux stimuli hypoxémiques et hypercapniques, ainsi que la régulation de la fréquence respiratoire. Tous les opioïdes exercent, à dose équi-analgésique, une dépression respiratoire de même intensité. Ils induisent également une bronchostriction et une dépression de la toux.

#### **-Système cardiovasculaire :**

Les opioïdes ont une action bradycardisante et vasodilatatrice. En effet, les opioïdes sont histaminolibérateurs, ils créent une vasodilatation artériolaire et veineuse dose-dépendante. Ils possèdent donc un effet hypotenseur.

#### **-Système digestif :**

Les nausées et les vomissements sont des effets indésirables fréquents quelle que soit la voie d'administration. Ils peuvent également induire un retard de vidange gastrique, une constipation et une hyperpression des voies biliaires.

**-Appareil urinaire :**

Les opioïdes favorisent la rétention urinaire.

**-Œil :**

Les opioïdes exercent un effet myotique par stimulation centrale du noyau du nerf moteur oculaire commun (III).

**-Les gonades :**

Il a été observé un hypogonadisme induit par les opioïdes estimé entre 21 et 86 %. On retrouve chez l'homme une dysfonction érectile, une impuissance et une perte de la masse et force musculaire et chez la femme des troubles des règles et une aménorrhée. Chez les deux sexes, on retrouve des bouffées de chaleur, des sueurs, une baisse de la libido, une infertilité, une dépression et une anxiété, un manque d'énergie, une ostéoporose.

**-Sphère cutanée :**

Les opioïdes peuvent entraîner un prurit très dérangeant, surtout lors de l'administration de fortes doses ou par voie périmédullaire.

**-Dépendance physique, assuétude et usage inadéquat :** ces aspects sont détaillés dans la PARTIE II et III.

**II.1.d-Classification des opioïdes**

Selon la classification des antalgiques de l'OMS, les opiacés sont divisés en deux paliers : on retrouve les opiacés de palier 2 (ou opioïdes faibles), et les opiacés de palier 3 (ou opioïdes forts). Cette classification et stratégie d'adaptation de traitement par palier a été proposée initialement pour le traitement des douleurs cancéreuses.

**Tableau 3 - Classification des opioïdes selon leur efficacité antalgique (liste non exhaustive) , d'après EMC, Pharmacologie des opioïdes, 2011 (30).**

Opioïdes faibles (palier 2)	Opioïdes forts (palier 3)
Codéine Tramadol	Morphine Oxycodone Hydromorphone Méthadone Buprénorphine Fentanyl ...

Ce travail concerne les opiacés de palier 3. Nous choisissons de présenter les opioïdes selon leur mécanisme d'action.

**Tableau 4 - Classification des opioïdes selon leur mécanisme d'action (liste non exhaustive, sont absents les opiacés forts réservés à l'anesthésie hospitalière), d'après Laval G. et collègues, Nouveaux antalgiques de niveau III de l'Organisation mondiale de la santé, 2002 (32).**

<b><i>Agonistes complets des récepteurs <math>\mu</math></i></b>	Codéine Dihydrocodéine Tramadol Morphine Hydromorphone Fentanyl Méthadone Péthidine Oxycodone
<b><i>Agonistes <math>\kappa</math> – antagonistes <math>\mu</math></i></b>	Pentozacine Nalbuphine
<b><i>Antagoniste partiel <math>\mu</math></i></b>	Buprénorphine
<b><i>Antagonistes</i></b>	Naloxone Naltrexone

### ***II.1.e-Présentation des opioïdes forts et des antagonistes***

Différentes voies d'administration sont disponibles pour les antalgiques de palier 3 : intraveineuse, sous-cutanée, orale, sublinguale, transdermique, transmuqueuse, intra-nasale, rachidienne, intra-rectale, intra-articulaire.

Les opioïdes de palier 3 disponibles en pratique courante ne possèdent pas tous les mêmes caractéristiques pharmacocinétiques. Dans cette partie, nous détaillerons les caractéristiques de ces molécules, sans aborder les agonistes utilisés en anesthésie-réanimation.



**Tableau 5 - Opiïdes forts et antagonistes opiïdes, dénomination commune internationale (DCI) et spécialités disponibles en France, d'après Vidal : Le Dictionnaire, 2014 (33).**

<i>DCI</i>	<i>Spécialités</i>
Sulfate de morphine	Actiskénan <sup>®</sup> , Moscontin <sup>®</sup> , Oramorph <sup>®</sup> , Sevredol <sup>®</sup> , Skénan LP <sup>®</sup>
Fentanyl	Abstral <sup>®</sup> , Actiq <sup>®</sup> , Breakyl <sup>®</sup> , Durogesic <sup>®</sup> , Effentora <sup>®</sup> , Instanyl <sup>®</sup> , Matrifen <sup>®</sup> , Pecfent <sup>®</sup> , Recivit <sup>®</sup>
Hydromorphone	Sophidone LP <sup>®</sup>
Buprénorphine	Subutex <sup>®</sup> , Suboxone <sup>®</sup> , Temegestic <sup>®</sup>
Nalbuphine	Nubain <sup>®</sup> (retiré de la vente en 2003), générique disponible
Pentazocine	Fortal <sup>®</sup> (retiré de la vente en 2005), générique disponible
Péthidine	Péthidine <sup>®</sup>
Méthadone Chlorhydrate	Méthadone <sup>®</sup>
Oxycodone	Oxycontin LP <sup>®</sup> , Oxynorm <sup>®</sup> , Oxynormoro <sup>®</sup>
Naloxone	Narcan <sup>®</sup>
Naltrexone	Revia <sup>®</sup>

#### **-Agonistes $\mu$ :**

Les opiïdes agonistes complets reproduisent les mêmes effets que la morphine. Ils ont une action centrale, en agissant sur les récepteurs  $\mu$  situés dans la corne postérieure de la moelle épinière. Ils possèdent une faible efficacité sur les récepteurs  $\delta$  et  $\kappa$ .

Une fois activés, les récepteurs entraînent une diminution de la libération de la substance P ou la CGRP (calcitonin gene related peptide) et donc une diminution de l'influx nerveux véhiculant le message douloureux par les voies ascendantes.

Les morphiniques sont efficaces sur la plupart des douleurs sévères par excès de nociception. Leur intérêt est limité dans le cadre des douleurs neurogènes (où les systèmes de contrôle de la douleur sont altérés et l'utilisation de substances comme les antidépresseurs ou les anticonvulsivants est plus pertinentes d'un point de vue physiologique).

#### ***MORPHINE***

La morphine est l'opiïde de référence.

Après absorption per os, la morphine subit un effet de premier passage hépatique qui explique que seulement 20 à 40 % de la dose administrée soit retrouvée sous forme libre dans le plasma.

La morphine est principalement métabolisée par glucuroconjugaison en M3G (morphine 3 glucuronide) et M6G (morphine 6 glucuronide). La M3G est dépourvue d'action analgésique, bien

qu'une activité antagoniste par activation des récepteurs NMDA ait été suggérée. La M6G, quant à elle, possède une puissante action antalgique. Une autre voie de métabolisation par sulfoconjugaison transforme la morphine en dérivé déméthylé, la normorphine, dépourvue d'action antalgique.

L'élimination est principalement urinaire.

La demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 2 heures et sa durée d'action d'environ 4 heures, ce qui justifie l'usage de forme à libération prolongée dont la durée d'action est de 12 à 24 heures.

Par voie parentérale, il n'y a pas d'effet de premier passage hépatique, ce qui explique que la biodisponibilité de la morphine est au moins 2 fois plus importante, d'où l'utilisation de doses plus faibles que par voie orale.

### **FENTANYL**

Le fentanyl est un dérivé de la phénylpipéridine. Il s'agit d'un puissant agoniste des récepteurs  $\mu$  qui possède une activité 100 fois supérieure à celle de la morphine (pratiquement 1000 fois supérieure pour le sufentanil, dérivé de la phénylpipéridine).

Le faible poids moléculaire et la lipophilie élevée de cette molécule permette une bonne biodisponibilité par voie transdermique, qui est de l'ordre de 90 %. Le fentanyl apparaît dans le sang deux heures après application d'un patch, la concentration augmente de façon progressive et atteint un plateau à partir de la 12<sup>ème</sup> heure qui se maintient jusqu'à 72 heures après la pose du dispositif (il existe une variabilité individuelle). Sa demi-vie d'élimination est d'environ 17 heures et double chez le sujet âgé. Ce qui implique qu'au retrait du patch, l'action antalgique diminue progressivement, on retrouve 50 % de la concentration du plateau à la 17<sup>ème</sup> heure, et 25 % à la 34<sup>ème</sup> heure.

Par voie orale, la demi-vie du fentanyl est courte, ce qui en pratique oblige une multiplicité des prises, et rend la voie orale inappropriée dans le traitement des douleurs continues. Le fentanyl est métabolisé par le foie en acide phényl acétique, en norfentanyl et en p-hydroxy-phénéthyl-fentanyl, métabolites dépourvus d'action analgésique. L'élimination est essentiellement urinaire (75 %), et fécale (9 %). Son action très puissante expose au risque d'intoxication en cas d'accumulation.

La voie transmuqueuse (nasale ou buccale) est réservée aux patients présentant des accès douloureux paroxystiques par ailleurs contrôlés par un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse. La biodisponibilité est de 50 %, 25 % sont directement absorbés par voie transmuqueuse et les 25 % autres sont absorbés plus lentement par voie intestinale. L'effet antalgique est obtenu entre 5 et 15 minutes et dure environ 2 heures.

La voie intraveineuse est réservée à l'anesthésie pour le fentanyl et ses congénères (sufentanil, alfentanil, rémifentanyl). Leurs rapidités et courtes durées d'action en font des molécules

intéressantes pour le traitement de la douleur aiguë, notamment en cas de perfusion continue, avec un faible risque d'accumulation du fait de la métabolisation par des estérases plasmatiques.

### **HYDROMORPHONE**

Il s'agit d'un dérivé semi-synthétique de la morphine, 6 à 8 fois plus puissant.

Sa biodisponibilité orale est plus élevée que celle de la morphine et se situe autour de 40 %.

Le métabolisme est hépatique, avec une glucuroconjugaison. Le principal métabolite est l'hydromorphone-3-glucuronide, qui ne possède pas d'activité pharmacologique.

L'élimination est urinaire pour 40 % de la dose administrée par voie orale.

La demi-vie d'élimination est la même que pour la morphine, soit environ 2 heures.

En France, seule la forme à libération prolongée est disponible et son indication est réservée aux douleurs intenses d'origine cancéreuses en cas d'intolérance ou de résistance à la morphine.

### **OXYCODONE**

L'oxycodone est un agoniste semi-synthétique  $\mu$  et  $\kappa$  possédant des propriétés similaires à la morphine. Elle est 1,5 à 2 fois plus puissante que la morphine après administration orale et possède 75 % de la puissance de la morphine par voie parentérale.

Sa demi-vie est de 2 à 3 heures environ, et sa durée d'action de 4 à 5 heures.

Sa biodisponibilité est de l'ordre de 60 à 85 %.

Elle est métabolisée par conjugaison en divers métabolites glucuroconjugés et par déméthylation en noroxycodone et en oxymorphone.

L'administration d'oxycodone présente un risque de cauchemars et d'hallucinations faible comparé aux autres opioïdes.

L'oxymorphone est un métabolite actif 10 fois plus puissant que la morphine, qui est commercialisé aux Etats-Unis dans le traitement de la douleur, mais qui n'est pas disponible en France.

### **METHADONE**

La méthadone est un mélange racémique dont les deux configurations peuvent se lier aux récepteurs NMDA (action antagoniste), mais seule la forme lévogyre se lie au récepteurs  $\mu$ . La méthadone bloque aussi dans une certaine mesure la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.

Du fait de son caractère liposoluble, la méthadone administrée par voie orale est bien absorbée par le tube digestif avec une biodisponibilité de 92 %. Elle se lie à l'albumine et aux autres

protéines plasmatiques et tissulaires, ce qui peut expliquer ses effets cumulatifs et sa lente vitesse d'élimination (son taux de fixation aux protéines est de l'ordre de 60 à 90 %).

Sa demi-vie plasmatique est de 12 à 18 heures (moyenne de 15 heures) après une administration orale unique.

La métabolisation est principalement hépatique, par N-déméthylation et cyclisation sans conjugaison. Les métabolites obtenus sont inactifs.

Des variations de concentrations plasmatiques interindividuelles sont observées chez les sujets toxicomanes.

Pour des patients recevant 100 ou 120 mg/jour de méthadone, la demi-vie plasmatique du produit est de 13 à 47 heures (moyenne de 25 heures), elle peut donc être administrée une fois par jour.

Des arythmies ventriculaires avec prolongation de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme ont été documentées avec des doses élevées (400 mg et plus). Ses propriétés euphorisantes sont faibles.

En France, la méthadone a une indication uniquement dans le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés, et n'a pas l'autorisation de mise sur le marché pour le traitement de la douleur.

### ***PETHIDINE (MEPERIDINE)***

Cette molécule possède des propriétés analgésiques et anti cholinergiques. Elle est de moins en moins utilisée en pratique clinique car ses propriétés analgésiques sont moindres, sa demi-vie est plus courte que les autres analgésiques, ce qui impose une nouvelle administration toutes les 3 heures.

La normépéridine, métabolite actif faisant suite à une déméthylation, peut s'accumuler en cas d'insuffisance rénale et provoquer des hallucinations et des convulsions.

Pour toutes ces raisons, la Société canadienne a déconseillé son utilisation dans le traitement de la douleur.

**-Agonistes  $\kappa$  – antagonistes  $\mu$  :**

### ***PENTAZOCINE***

La pentazocine est à l'origine de manifestations psychoaffectives mal ressenties par 10 à 50 % des malades, à partir d'une dose de 60 à 80 mg, équivalente à 10 mg de morphine. Elle possède également des effets hémodynamiques opposés à ceux de la morphine. Elle est donc mal tolérée par les patients insuffisants coronariens et insuffisants cardiaques.

Pour ces raisons, elle n'a plus sa place en période postopératoire et dans le traitement de la douleur.

### **NALBUPHINE**

Sa formule chimique est proche de celle de l'oxymorphone et de la naloxone.

Sa liposolubilité élevée permet une distribution tissulaire importante. La résorption par voie intramusculaire et sous-cutanée est rapide et le pic de concentration est atteint en 30 minutes. L'effet plafond de la nalbuphine apparaît à partir d'une dose comprise entre 0,3 et 0,5 mg/kg (ce qui équivaut à 0,15 et 0,25 mg/kg de morphine) et limite considérablement son efficacité analgésique.

Le métabolisme est uniquement hépatique et s'effectue principalement par glucuroconjugaison. L'élimination est urinaire. La clairance plasmatique est élevée, proche du débit sanguin hépatique, si bien que la biodisponibilité de la voie orale est très faible et la demi-vie d'élimination est de 3 à 6 heures.

L'analgésie apparaît en 2 à 3 minutes après administration intraveineuse et en 15 à 20 minutes après injection intramusculaire ou sous-cutanée. La durée de l'analgésie est de 4 heures en moyenne.

### **-Antagoniste partiel $\mu$ :**

#### **BUPRENORPHINE**

Il s'agit d'un morphinique semi-synthétique dérivé de la thébaïne. Elle possède une activité agoniste partielle sur les récepteurs  $\mu$  et antagoniste sur les récepteurs  $\kappa$ . La buprénorphine est un analgésique puissant de longue durée d'action.

Après administration sublinguale de 0,4 mg, le produit est dosable dans le plasma dès la 30<sup>ème</sup> minute et le pic plasmatique est atteint en 2 à 3 heures environ, pour une analgésie qui persiste de 6 à 8 heures. Son effet antalgique est rapidement maximal pour des doses croissantes, qui n'augmentent plus lors de doses élevées. Il s'agit de l'effet plafond. La biodisponibilité est de l'ordre de 75 %.

Une importante variabilité inter et intra-individuelle de résorption de cette voie a été rapportée.

Le métabolisme a lieu au niveau hépatique, où elle subit une N-désalkylation (pour donner la norbuprénorphine) et une glucuroconjugaison.

L'excrétion de la buprénorphine s'effectue essentiellement dans la bile et les selles.

Il est important de noter qu'à dose équivalente, la buprénorphine crée le même degré de dépression respiratoire que la morphine, qui n'est pas antagonisée par la naloxone.

### **-Antagonistes :**

Ces opiacés n'ont aucun effet antalgique et s'opposent aux effets des opioïdes. Il existe sur le marché une association opioïde/antagoniste : la Suboxone®. Il s'agit d'une association de buprénorphine et naloxone qui a pour but de prévenir le mésusage par détournement de la voie d'administration.

#### ***NALOXONE***

La naloxone bloque tous les récepteurs opioïdes à l'exception du récepteur ORL1. Elle n'affecte pas les seuils de douleur lorsqu'elle est administrée en l'absence d'opioïdes, elle est principalement utilisée dans des situations de surdosage aux opioïdes pour traiter la dépression ou l'arrêt respiratoire.

Elle est très liposoluble et métabolisée rapidement par le foie par une glucuroconjugaison et entraîne une décroissance plasmatique très rapide.

Après administration intraveineuse de 0,4 mg, la demi-vie initiale de distribution est de 4 minutes et celle de la phase d'élimination est de 64 minutes. Ainsi, la demi-vie de la naloxone est très inférieure à celle de tous les opioïdes précités, ce qui expose au risque de voir réapparaître une dépression respiratoire, qu'il faut prévenir par perfusion continue.

De faibles doses (0,1 à 0,4 mg) de naloxone parentérale inhibent rapidement les effets opioïdes. L'action est maximale en 2 minutes après injection intraveineuse, sa durée d'action est courte, 45 minutes au plus après administration de 0,4 mg/70 kg par voie intraveineuse. Elle se traduit par un antagonisme des effets opioïdes et s'accompagne d'un phénomène d'overshoot qui se caractérise par un éveil brutal avec agitation, douleur, tachypnée, tachycardie et hypertension artérielle. Un tel médicament nécessite donc une titration et doit être évité chez l'insuffisant coronarien, l'insuffisant cardiaque et l'hypertendu.

#### ***NALTREXONE***

La naltrexone a une structure similaire à la naloxone, mais elle possède une meilleure efficacité par voie orale et une plus longue durée d'action, due à une demi-vie d'environ 10 heures, avec un pic plasmatique atteint en 1 à 2 heures.

Elle est indiquée comme traitement adjuvant d'aide au maintien à l'abstinence chez les patients alcoolodépendants intégrés dans une prise en charge globale.

Il existe un grand choix de molécules opioïdes possédant toutes des propriétés et caractéristiques différentes. Leur usage présente néanmoins des limites en pratique clinique, telles que la tolérance et l'hyperalgésie induite par les opioïdes.

### ***II.1.f-Implications cliniques et thérapeutiques***

#### **-La tolérance aux opioïdes/pseudo-tolérance/tolérance croisée :**

Le phénomène de tolérance médicamenteuse est un concept pharmacologique. Il s'agit de la diminution progressive de l'efficacité d'une molécule, qui requiert une augmentation de dose pour obtenir le même effet. Elle peut se manifester dans les 12 à 24 heures après l'administration de morphine et concerne l'administration chronique et aiguë des opioïdes (20,34). La tolérance aux opioïdes endogènes est rapide, tandis que la tolérance aux opioïdes exogènes est retardée.

Des hypothèses physiopathologiques pour expliquer la tolérance évoquent la possibilité d'une diminution du nombre de récepteurs et/ou leur désensibilisation, ainsi que la mise en garde la régulation des voies de la douleur non dépendantes aux opioïdes.

Ce concept est à distinguer de la pseudo-tolérance, qui est une diminution de l'efficacité d'une molécule, secondaire à un facteur exogène (par exemple la progression d'une maladie ou une mauvaise observance) (35).

Quand un individu consomme une substance, il peut développer une tolérance à des substances proches d'un point de vue pharmacologique. Il s'agit de la tolérance croisée (36). En ce qui concerne les opioïdes, la tolérance croisée est partielle (ou incomplète), ce qui signifie que lorsqu'un individu change d'opioïde, on pourra observer une tolérance vis-à-vis de certains effets uniquement. C'est le principe recherché avec la rotation des opioïdes : on cherche à faire disparaître la tolérance de l'effet antalgique tout en améliorant la tolérance aux effets indésirables, en s'appuyant sur les propriétés de tolérance croisée partielle de la rotation des opioïdes.

#### **-L'hyperalgésie induite par les opioïdes (HIO) :**

On retrouve des observations d'hyperalgésie induite par les opioïdes dès 1870 (37).

Selon l'IASP, l'hyperalgésie est une « douleur amplifiée par un stimulus qui provoque normalement une douleur simple », il s'agit donc d'une réponse exagérée à des stimuli nociceptifs.

L'hyperalgésie induite par les opioïdes est une augmentation paradoxale de la perception de la douleur qui se manifeste au cours d'un traitement opioïde. Elle est caractérisée par une sensibilité accrue aux stimuli douloureux (hyperalgésie) et non douloureux (allodynie). Cette hyperalgésie induite est aggravée par une augmentation de la dose d'opioïdes (ce qui la différencie de la tolérance) et est améliorée par la diminution ou suppression de l'opioïde (38,39).

Les opioïdes sont des substances qui ont une action sur l'équilibre fonctionnel entre systèmes inhibiteurs et systèmes facilitateurs de la nociception dont la résultante se traduit par la sensation douloureuse (40). A travers cette notion, c'est donc un nouveau champ thérapeutique qui s'ouvre, à savoir : s'opposer aux processus de sensibilisation.

Ce phénomène s'explique d'un point de vue neurobiologique par :

- une facilitation de l'activité des systèmes de contrôle descendants, en facilitant les processus nociceptif spinaux.

- de nombreuses modifications au niveau cellulaire : une adaptation du récepteur membranaire morphinique en lien avec une exposition chronique aux opiacés, une activation des récepteurs NMDA, une augmentation de l'activité des systèmes dynorphinergiques entraînant une augmentation de la libération de neuropeptides excitateurs spinaux...

L'effet obtenu par les opioïdes résulte donc du déplacement de la balance analgésie/hyperalgésie d'un côté ou de l'autre, c'est la théorie des processus opposants (cf. **Figure 3**).

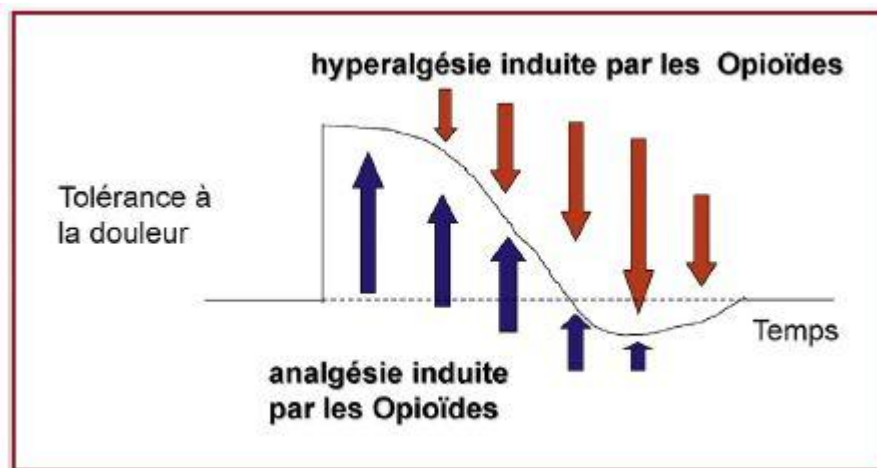


Figure 3 - Théorie des processus opposants, d'après Calvino B. L'hyperalgésie induite par les opioïdes, 2013 (38).

La douleur aiguë est classiquement traitée par antalgiques opioïdes ou non opioïdes. Le traitement de la douleur chronique (ou la prévention de l'apparition de la douleur chronique) peut envisager l'ajout d'agents anti-hyperalgésiques.

En pratique clinique, il est nécessaire de faire la part entre un manque d'efficacité secondaire à la tolérance, l'hyperalgésie induite par les opioïdes ou l'exacerbation clinique d'une douleur préexistante. En effet, la conduite à tenir sera bien différente (cf PARTIE III-III.1.b).



Pour rompre le cycle de l'hyperalgésie, le clinicien dispose de la rotation des opioïdes, la diminution des doses et de la détoxification. Il dispose également d'opioïdes aux propriétés spécifiques (la buprénorphine et la méthadone) et d'adjuvants anti-hyperalgésiques :

-La méthadone est un agoniste pur du MOR (récepteur morphinique de type  $\mu$ ), il s'agit d'une mixture racémique (mélange de deux isomères *l* et *d*), dont le *d*-isomère possède une activité antagoniste du récepteur NMDA. Ses propriétés rendent son utilisation intéressante dans le traitement de la douleur chronique et de l'hyperalgésie induite par les opioïdes chez les patients qui ne l'utilisent pas comme traitement de substitution. Toutefois, cet intérêt est limité puisque la méthadone peut également être à l'origine d'une hyperalgésie induite aux opioïdes.

-La buprénorphine est un agoniste opioïde partiel. Elle possède des propriétés antagonistes au récepteur  $\kappa$  (récepteur de la dynorphine). En inhibant les effets de la dynorphine, elle présente un intérêt pour la prise en charge de l'hyperalgésie induite aux opioïdes et de la douleur chronique.

-Les adjuvants anti-hyperalgésiques peuvent être utilisés en complément des opioïdes, ils permettent de compenser l'HIO. Ces molécules sont représentées par les antagonistes du récepteur NMDA (la kétamine et le N<sub>2</sub>O), les antagonistes du récepteur 5-HT<sub>3</sub>R (granisétron, kytril, zophren, tropisétron, navoban, dolasétron, anzemet), la clonidine...

Au total, on constate en pratique clinique que le traitement opiacé au long court s'accompagne de nombreuses limites pharmacologiques. Les prescripteurs et les patients douloureux chroniques doivent donc accepter et apprendre à faire face aux douleurs non soulagées par un traitement antalgique adapté et bien conduit, autrement qu'à travers une escalade thérapeutique qui ne fait qu'aggraver le phénomène douloureux.

#### **-Le syndrome de facilitation de la douleur :**

Décrit par Savage et al en 1995 (41), ce syndrome est défini par une expérience douloureuse influencée négativement par les conséquences de la maladie addictive, notamment par les symptômes de manque, les perturbations du sommeil, les changements affectifs et une excitation du système nerveux sympathique.

Les toxicomanes sont donc plus exposés au phénomène douloureux que la population générale.

#### **-Tableaux de conversion équianalgésique des opioïdes :**

Il existe des tableaux d'équivalences analgésiques entre opioïdes qui sont utilisées pour estimer la dose équivalente à administrer lorsqu'on change de médicament.

Tableau 6 - Tableau d'équianalgésie des opioïdes, d'après EMC, Pharmacologie des opioïdes, 2011 (30)

Ratio d'équianalgésie entre les morphiniques.

DCI	Ratio	Équivalence de la dose de morphine orale
Dextropropoxyphène (D)	1/6	60 mg de D = 10 mg de morphine
Codéine (C)	1/6	60 mg de C = 10 mg de morphine
Tramadol (T)	1/5	50 mg de T = 10 mg de morphine
Péthidine (P)	1/5	50 mg de P = 10 mg de morphine
Dihydrocodéine (DC)	1/3	30 mg de DC = 10 mg de morphine
Morphine orale	1	
Morphine i.v.	3	1 mg de morphine i.v. = 3 mg de morphine orale
Morphine s.c. ou i.m.	2	1 mg de morphine s.c. = 2 mg de morphine orale
Nalbuphine s.c.	2	5 mg de nalbuphine s.c. = 10 mg de morphine orale
Oxycodone orale	2	1 mg d'oxycodone = 2 mg de morphine orale
Hydromorphone orale	8	1 mg d'hydromorphone = 8 mg de morphine orale
Buprénorphine (B) s.l.	30	0,2 mg de B = 6 mg de morphine orale

DCI : dénomination commune internationale ; s.l. : sublingual ; i.v. : intraveineux ; s.c. : sous-cutané ; i.m. : intramusculaire.

Le nouvel opioïde choisi pour remplacer le précédent doit être initié à 50 % de la dose équianalgésique calculée (31). Cette précaution est indispensable pour éviter d'exposer le sujet au risque de surdosage.

## II.2-Histoire de l'opium et des morphiniques

Retracer l'histoire de l'opium et de la morphine, c'est témoigner de la fascination de l'homme pour ces molécules depuis des millénaires et offrir un éclairage nouveau à notre pratique quotidienne.

Ce passé illustre le paradoxe de la morphine, paradis merveilleux mais infernal (42).

### II.2.a-Pavot et opium

Opium vient du grecque *opos* qui signifie suc. L'opium désigne le latex séché extrait du pavot, qui contient plus de 24 alcaloïdes. *Papaverum somniferum* est l'espèce de pavot qui présente la plus forte concentration en morphine, de 8 à 20 % de son latex. Il existe actuellement dans le monde plus d'une quarantaine de variétés de *papaverum somniferum* (43). Toute la plante sécrète un latex blanc riche en alcaloïdes, mais c'est dans la capsule (ou tête) du pavot, que se trouve la plus grande quantité de suc ou sève concentrée.

La récolte d'opium s'effectue par temps sec, deux semaines après la chute des feuilles, lorsque les capsules jaunissent et se durcissent. Les capsules sont incisées de façon superficielle à l'aide d'une lame (cf. **Figure 4**), pour que s'écoule un suc laiteux, qui se dessèche et s'oxyde au contact de l'air, lui donnant ainsi une couleur brunâtre. La gomme brunâtre ainsi formée est recueillie le lendemain matin et transformée en poudre.



Figure 4 - Fleur de pavot et pavot scarifié

### ***II.2.b-Médecine et opium : de l'Antiquité à l'Âge d'Or musulman***

Des traces de graines et de capsules de pavot datant de 5000 ans avant notre ère ont été retrouvées dans des habitats suisses néolithiques. Les premières traces écrites de l'utilisation de pavot comme plante médicinale remontent aux environs de 2100 av. JC, en Asie mineure, chez les sumériens, qui la qualifient dans leurs écrits cunéiformes de « plante de la joie ».

Des papyrus égyptiens de 1600 av. JC témoignent d'une utilisation de l'opium pour soigner les insomnies, les céphalées et la douleur. Les Égyptiens faisaient probablement du commerce de l'opium et possédaient des cultures autour de la ville de Thèbes (actuelle Louxor), ville qui a donné son nom à la thébaïne, un des alcaloïdes de l'opium. D'autres papyrus témoignent de l'utilisation de l'opium pour endormir les enfants. Cet usage est également décrit dans la mythologie : Isis endormait son fils Horus à l'aide un mélange à base d'opium.

En Grèce, des broches en ivoire représentant des capsules d'opium datant du 7<sup>ème</sup> siècle av. JC ont été retrouvées. La mythologie grecque témoigne également des propriétés hypnotiques de l'opium : Déméter aurait donné de l'opium à sa fille Perséphone après avoir été enlevée par Hadès, pour qu'elle trouve le sommeil et oublie. Le pavot est la plante symbole de Déméter, déesse de la fécondité. Les dieux Hypnos (le sommeil), Thanatos (la mort) et Nyx (la nuit) sont également représentés ornés d'une guirlande de pavot.

En 280 av. JC, Hippocrate, père de la médecine antique, est le premier à consigner les propriétés narcotiques de l'opium « mecon hypnoticon » (*mekon* en grec signifie pavot), mais n'en reconnaît pas les propriétés antalgiques. Il indique son usage pour les maladies de l'utérus et pour son action constipante. Discoride, médecin grec et successeur spirituel d'Hippocrate, distingue pour la première fois la plante de son latex efficace, dans son ouvrage « De Materia Medica », au 1<sup>er</sup> siècle avant notre ère. On y retrouve le procédé d'extraction de l'opium qui a peu changé au cours des siècles.

Les Romains héritent ensuite du savoir médical du pavot. Galien, au 2<sup>ème</sup> siècle de notre ère qualifie l'opium d' « anodin » (en grec, « a » privatif, « odyne » douleur) et met ainsi en avant l'action analgésique de l'opium. L'enthousiasme de Galien pour cette substance lui confère rapidement un usage populaire. Galien comprend les risques liés à l'usage de cette substance après le cas de l'empereur Antoninus, victime d'abus de cette drogue.

Après la chute de Rome au 5<sup>ème</sup> siècle, l'Europe de l'Ouest est restée dans une stagnation intellectuelle jusqu'au 12<sup>ème</sup> siècle. Du 9<sup>ème</sup> au 16<sup>ème</sup> siècle, la civilisation musulmane fleurit et s'enrichit à travers l'étude des arts et des sciences et reprennent le savoir médical des Grecs et Romains, notamment à travers les travaux de Discorides, Galien et Hippocrate. C'est l'âge d'Or de l'Islam.

Avicenne (980–1037), médecin, philosophe et chimiste persan, utilise l'opium comme le plus puissant des antalgiques, élément de base de sa pharmacopée. Certains auteurs s'accordent à penser qu'Avicenne aurait abusé de l'opium et serait mort d'une overdose.

Le développement du commerce de l'opium (les routes de l'opium) et la culture du pavot par le monde islamique favorisent sa diffusion vers la Chine et l'Inde.

### ***II.2.c-Commerce de l'opium et pandémie de toxicomanie***

L'usage de l'opium n'a donc pas pris naissance en Chine, qui découvre le pavot à la suite d'échanges avec l'Inde au 8<sup>ème</sup> siècle. Ce n'est qu'au 10<sup>ème</sup> siècle que son utilisation médicale par décoction des graines est mentionnée. A partir du 15<sup>ème</sup> siècle, l'opium est recueilli selon la méthode importée par les Mahométans. Cette nouvelle médication se répand rapidement pour traiter les diarrhées rebelles, les rhumatismes et l'asthme.

A la même époque apparaissent « les routes de l'opium », permettant le commerce de l'opium de l'occident vers l'Asie.

Les Chinois passent d'un usage oral à un usage par inhalation de l'opium au 17<sup>ème</sup> siècle, habitude qui coïncide avec l'introduction du tabac (importé d'Amérique par les espagnols et les hollandais). Ce mode de consommation se propage rapidement et se substitue totalement l'usage oral (cf. **Figure 5**). Le mélange de feuilles de tabac et d'opium fumé est rapidement remplacé par une préparation d'opium pur.

On assiste alors au début de la plus grande épidémie de toxicomanie au monde.



**Figure 5 - Fumerie d'opium en Chine**

L'Espagne, le Portugal puis l'Angleterre et la Hollande deviennent les organisateurs du commerce de l'opium. La culture intensive du pavot gagne rapidement toute l'Asie du sud-est.

Avec le Traité d'Utrecht en 1713 et la création de la Compagnie Anglaise des Indes Orientales, l'Angleterre devient principal importateur d'opium vers l'Asie et finance avec l'opium son empire colonial en créant l'East Indian Company. Les importations de la Compagnie des Indes passent de 12 tonnes à 2400 tonnes par an entre 1729 et 1837.

Pour se protéger de la propagation de ce problème sanitaire majeur, la Chine déclenchera deux guerres de l'opium dans le but de prohiber son commerce : de 1839 à 1842 et de 1856 à 1858. Deux guerres qui mettront l'empire chinois à genoux. Avec le traité de Nanking en 1842, Hong Kong est cédée aux anglais qui ouvrent des ports vers l'Europe et l'Amérique. Le commerce de l'opium devient légal en 1858, suite à la deuxième défaite de la Chine.

S'ensuit alors une explosion de la production et de la consommation de l'opium en Chine (3000 tonnes en 1850, 10000 tonnes en 1886). L'incitation à la consommation en Chine crée de vives réactions en Angleterre.

Pendant la seconde moitié du 19<sup>ème</sup> siècle, l'usage de la morphine sous-cutanée est en augmentation et son utilisation pour les blessés de guerre (guerre civile américaine, soldats anglais en guerre de Crimée) engendre de nombreux cas de dépendance à la morphine.

Les débats sur les concepts de tolérance, dépendance physique et psychique débutent au 20<sup>ème</sup> siècle et le paradoxe de l'héroïne survient au tournant du 20<sup>ème</sup> siècle.

Les États-Unis, inquiets de l'opiomanie qui connaît une contagion rapide dans le pays depuis l'arrivée massive d'émigrants chinois, mobilisent le droit international public.

La conférence de Shanghai de 1909 et la conférence de La Haye en 1912 aboutissent à la signature d'une convention internationale de l'opium.

Du début du 19<sup>ème</sup> au milieu du 20<sup>ème</sup> siècle, la Turquie devient le principal fournisseur d'opium pour l'Europe et l'Amérique. Au milieu du 20<sup>ème</sup> siècle les principaux producteurs d'opium illicite sont le triangle d'or (Birmanie, Laos et Thaïlande) et le croissant d'or (Afghanistan, Iran Pakistan).

### ***II.2.d-Opium médicinal, morphine et dommages collatéraux***

Paracelse, physicien suisse du 16<sup>ème</sup> siècle, réintroduit l'usage de l'opium médicinal en Europe de l'Ouest. Il le nomme « la pierre de l'immortalité ». Pour soulager les malades et les blessés, Paracelse utilise son laudanum « Specific Anodin », dont la composition restée secrète contenait très certainement des extraits de pavot. Après sa mort, le « Specific Anodin » connaît un grand succès en Europe.

Vers la fin du 17<sup>ème</sup> siècle, Thomas Sydenham, médecin anglais, crée son laudanum à base de teinture alcoolique d'opium safrané, parfumé à la cannelle et au girofle. Son célèbre remède traitera les douleurs ulcéreuses du cardinal de Richelieu et les douleurs hémorroïdaires du roi Louis XIV. Sydenham commercialise son remède universel et permet ainsi une large intoxication de la société, du bourgeois à l'artiste en passant par les nourrissons.

D'autres remèdes brevetés soignant tous les maux se développent vers 1880 (les gouttes pectorales du docteur Bateman, l'élixir de Daffy, les pilules de Mathew, le cordial Godfrey, la poudre Dower, l'élixir parégorique et le sirop Graves), avec l'apparition de contrefaçons. Dans les années 1910, le remède Mrs Winslow est à l'origine d'un grand nombre de décès d'enfants (cf. **Figure 6**).



Figure 6 - Publicités pour le sirop de Mrs Winslow

Les effets secondaires deviennent alors de plus en plus connus et inquiétants. Au 18<sup>ème</sup> siècle est publié à Londres, le premier livre sur les effets de l'opium (John Jones « *Mysteries of Opium Reveal'd* » (44)). Il est suivi par deux autres ouvrages en 1750 et 1793 mettant en garde au sujet des méfaits de l'opium. Ils évoquent tous l'addiction et le syndrome de manque, mais aucun ne suggère une restriction quelconque de cette drogue du plaisir.

La morphine est découverte au début du 19<sup>ème</sup> siècle par un assistant en pharmacie allemande, Friedrich Sertürner, lors de travaux visant à isoler les principes actifs de l'opium. Il la

baptise dans un premier temps « acide méconique » en 1806, puis « morphium » en 1816. L'éditorial d'un journal français (écrit par Gay-Lussac), en relatant les travaux de cette découverte, rebaptise la molécule « morphine » qui deviendra son nom définitif. Sertürner décide ensuite de tester la molécule sur lui-même. En se basant sur sa propre expérience, il appelle à la prudence quant à l'utilisation de la morphine.

D'autres alcaloïdes sont ensuite isolés : la codéine en 1832 par Robiquet, la thébaine en 1835 par Pelletier et Thibouméry...

La morphine est commercialisée en Europe et en Amérique vers 1820, et sa popularité s'accroît rapidement. Vers 1850, la morphine rencontre le dispositif d'injection sous cutané du médecin lyonnais Charles Pravaz. Ce mode d'administration s'étend progressivement dans toute l'Europe et se montre utile en temps de guerre pour soigner les blessés.

Tout le monde est contaminé par cet emballement autour de ce produit miracle, guérisseur de tous les maux. Même la psychiatrie s'y essaie. En France, le docteur Auguste Voisin l'utilise pour soigner de nombreux cas de folie (45).

La croyance d'une molécule sans danger s'effondre vers 1860, avec des données éloquentes sur les overdoses par morphine : un tiers des intoxications létales sont des overdoses d'opium.

Au début du 20<sup>ème</sup> siècle, de nombreux personnages connus, littéraires, sont touchés par la morphinomanie. On peut citer Mary Shelley, Charles Beaudelaire, Alfonse Daudet, Edgar Allan Poe... En 1821, Thomas de Quincey publie son livre autobiographique « Confessions d'un mangeur d'opium » (46), qui aura un grand impact sur l'opinion public.

L'héroïne (diacétylmorphine), synthétisée par le chimiste allemand Heinrich Dreser en 1874 (47), est commercialisée en 1898 par la firme Bayer. Créée pour soigner la dépendance morphinique sans créer d'accoutumance, les attentes « héroïques » de ce traitement lui confèrent le nom d'héroïne.





**Figure 7 - Flacon d'héroïne BAYER**

L'héroïne se révèle plus addictogène que l'opium et la morphine, elle devient un véritable fléau. Une morale naissante contre l'usage de drogues et une économie florissante des opiacés de synthèse à usage médicaux se rejoignent pour mobiliser la législation internationale sur la réglementation des drogues (48).

Les recommandations formulées en 1909 à la conférence de Shanghai mettent les états en accord pour édicter une réglementation internationale. En 1912, la convention de La Haye, premier acte de communauté internationale, offre un cadre de contrôle de l'offre des drogues. La première Guerre Mondiale va retarder l'application de ce cadre. En 1919, le Traité de Versailles confie à la Société des Nations l'exécution des dispositions prises lors de la Convention de La Haye, ce qui conduit à la création en 1921 de la Commission consultative de contrôle de l'opium (CCO). Il s'agit du premier organe de contrôle international des drogues, initialement chargé de contrôler les échanges.

C'est à partir de ce moment que vont se multiplier les traités internationaux et la création d'organes de contrôle afférents. L'Europe reconnaît le faible intérêt de l'héroïne par rapport au coût social en 1931, et ce n'est qu'en 1956 que son usage médical est totalement interdit aux États-Unis. La convention de Genève (1961) intègre l'étape de la fabrication des stupéfiants (et non plus simplement l'échange) comme objet de contrôle. Elle donne naissance à une nouvelle instance, l'Organe de contrôle, qui deviendra en 1968 l'Organe International de Contrôle des Stupéfiants (OICS).

## ***II.2.e-Le 20<sup>ème</sup> siècle et les opiacés***

Malgré la déception liée à la création de l'héroïne, la recherche sur les opiacés se poursuit. En 1939 apparaît le premier opioïde totalement synthétisé : la meperidine, et s'ensuit la synthèse de la série de phénylpipéridine.

La méthadone voit le jour pendant la seconde Guerre Mondiale.

Le fentanyl et ses dérivés sont développés entre 1974 et 1976. Le remifentanyl apparaît au début des années 1990.

L'existence des récepteurs aux opioïdes a été longtemps discuté C'est seulement au début des années 1970 qu'ils sont identifiés par des chercheurs américains. Les opioïdes endogènes sont identifiés dès 1975.

C'est dans la deuxième moitié du 20<sup>ème</sup> siècle qu'apparaissent les antagonistes purs (naloxone et naltrexone).

Une autre percée du 20<sup>ème</sup> siècle est le développement des différentes voies d'administration des analgésiques (spinale, transdermique et muqueuse) et l'avènement de la PCA (Patient-Controlled Analgesia) en 1967.

La recherche scientifique sur l'analgésie opioïde relève de la quête du Graal. Il s'agit de trouver un antalgique puissant, libéré des effets secondaires des morphiniques. Jusqu'à présent, l'histoire de cette quête est émaillée d'erreurs dont l'humanité a payé le prix fort.

Les avancées actuelles ouvrent de nouvelles pistes thérapeutiques, mais le Graal reste à trouver. En attendant, des recommandations et législations existent pour limiter les conséquences néfastes de ses produits.

## **II.3-Recommandations et pratiques actuelles**

### ***II.3.a-Historique des législations***

La France va elle aussi se protéger contre cet engouement de masse à l'aide de législations, avec la première loi sur les substances dangereuses, visant plutôt à lutter contre les empoisonnements (particulièrement ceux à l'arsenic). En France, la loi du 19 juillet 1845 est la première législation sur les stupéfiants. Elle qualifie l'opium de poison et édicte une liste de substances vénéneuses et leur contrôle à la vente. Elle interdit aux pharmaciens la vente de substances vénéneuses sans ordonnance médicale datée et signée. Le décret d'octobre 1908 édicte le règlement de la circulation de l'opium en France : les fumeries sont fermées, c'est alors qu'un trafic s'organise.

Le droit international prend le relais avec la conférence de Shanghai (1909) et celle de La Haye (1912).

Plusieurs scandales secouent la France pendant la Première Guerre Mondiale. Une loi est votée en 1916 sur l'importation, la détention et l'usage de substances vénéneuses (notamment l'opium, la morphine et la cocaïne). Cette loi classe les substances vénéneuses en trois tableaux, soumet les toxiques à un régime de contrôle rigoureux dès leur arrivée en France, et n'admet la délivrance que sur présentation d'une ordonnance médicale. Elle confie le monopole de prescription et de délivrance aux médecins et aux pharmaciens (49). Cette loi entretient la confusion entre malades et toxicomanes, médecins et pourvoyeurs, pharmaciens et trafiquants.

L'héroïne n'est interdite à l'usage médical qu'en 1962 et sa présence sur le territoire, bannie en 1971.

Les années 1920 à 1970 furent marquées par l'intérêt porté à la prise en charge de la douleur et l'expansion des toxicomanies.

Une nouvelle loi est votée le 31 décembre 1970, relative aux mesures sanitaires de lutte contre la toxicomanie et la répression du trafic et de l'usage illicite de substances vénéneuses. Cette loi est un modeste paravent au développement d'une filière française du commerce de l'héroïne, la tristement célèbre « French Connection », qui fait constat d'un échec de la répression.

Pour faciliter la prescription des opioïdes, en 1983 l'OMS propose un schéma d'utilisation pour le traitement des douleurs cancéreuses, « les 3 paliers de l'OMS », qui ne sera utilisée en France qu'à partir des années 1990.

Le décret du 31 mars 1999 facilite la prescription et la dispensation des médicaments opioïdes, en supprimant le carnet à souche au profit des ordonnances sécurisées (50).

### ***II.3.b-Prise en charge de la douleur chronique non cancéreuse***

Pour bien prendre en charge la douleur chronique, la première étape est de faire une évaluation complète et approfondie de la douleur du patient, dans le but de l'orienter au mieux, et de proposer le traitement le plus adapté possible.

L'HAS propose des recommandations en 2008, intitulées « Douleur chronique : reconnaître le syndrome douloureux chronique, l'évaluer et orienter le patient » (7), mais ne propose pas de recommandations de prise en charge de cette douleur chronique.

Globalement, le traitement repose sur une plurimodalité et une collaboration pluridisciplinaire, ainsi que sur la surveillance, l'éducation et la réassurance du patient (7,51). Il est indispensable de fixer des objectifs thérapeutiques, pour délimiter les thérapeutiques efficaces et les

échecs. Une amélioration de 30% de la douleur et une amélioration de la qualité de vie sont signes d'une efficacité thérapeutique.

Les différentes approches thérapeutiques peuvent être déclinées en :

-Approches pharmacologiques : avec les analgésiques non opioïdes (aspirine, paracétamol, anti-inflammatoires non stéroïdiens...), les opioïdes, les antidépresseurs (tricycliques et IRSNA), les antiépileptiques, les relaxants musculaires, les anti-NMDA et les agents topiques. Ces différents traitements médicamenteux peuvent être utilisés de manière concomitante afin de diminuer les effets secondaires et potentialiser l'analgésie.

-Approches physiques : exercice physique, acupuncture, thérapies physiques et occupationnelles, ostéopathie. Les étirements et le renforcement musculaire sont au centre de ces approches et permettent de stabiliser, améliorer les fonctions et la douleur.

-Approches comportementales : éducation, thérapie cognitivo-comportementale, techniques de biofeedback, relaxation, psychothérapies individuelles ou groupales. Elles visent à améliorer les compétences de gestion de la douleur, de modifier les comportements de conditionnement et de renforcement de la douleur. Elles permettent aux patients de gérer les facteurs situationnels qui augmentent la peur et les émotions liées à l'anticipation de la douleur, qui elles-mêmes augmentent la perception douloureuse.

-Neuromodulation : la neurostimulation électrique transcutanée (TENS ou transcutaneous electrical nerve stimulation), la stimulation de la moelle épinière (SCS ou spinal cord stimulation) et la stimulation cérébrale profonde (deep brain stimulation).

La TENS est une technique non invasive, sans danger, qui peut être effectuée par le patient lui-même. Elle consiste à appliquer un courant électrique sur la peau à partir d'électrodes, dans le but d'obtenir un soulagement de la douleur. La SCS est indiquée dans les douleurs neuropathiques. Cette technique est peu invasive, totalement réversible et comporte peu de risques. Elle s'effectue à l'aide d'électrodes implantées dans l'espace épidural. La stimulation cérébrale profonde est réservée aux douleurs sévères persistantes post AVC ou faciales.

-Approches interventionnelles et chirurgicales :

Les approches interventionnelles ont pour cible les sites générateurs de douleur et utilisent des injections d'agents pharmacologiques après repérage et introduction d'une aiguille sur le site visé. Les approches chirurgicales sont plutôt destinées aux douleurs cancéreuses. On peut néanmoins citer cet abord dans les cas de lombalgies chroniques d'origine non cancéreuse.

**On retiendra donc que le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses repose sur :**

**-Un temps d'évaluation indispensable, qui permet de cibler au mieux les interventions thérapeutiques et de poser des indications thérapeutiques justes et le moins risquées.**

**-Une intervention multimodale et pluridisciplinaire, qui repose principalement sur une éducation et une collaboration entre le patient et les professionnels de santé, ainsi qu'un partage des informations et des discussions entre les professionnels de santé.**

### ***II.3.c-Réglementation et surveillance sanitaire des médicaments opiacés***

Les mauvaises indications de traitement par opioïdes forts au long cours ou les suivis déficients exposent à un risque d'abus médicamenteux, malgré une prescription d'origine contrôlée. Cette constatation justifie leur surveillance sanitaire et les règles de prescription actuelles.

#### **-Surveillance sanitaire :**

L'avis sur le classement d'un médicament est donné par la Commission nationale des stupéfiants et psychotropes (CNSP), et est transmis au directeur général de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) par l'intermédiaire de l'Unité Stupéfiants et Psychotropes, puis au ministre de la Santé (52). L'avis du CNSP est construit après consultation des travaux d'expertise de l'OMS et des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (les CEIP sont constitués des centres d'addictovigilance et de pharmacovigilance et sont coordonnés par l'ANSM).

Les CEIP recueillent des données nationales à partir de ses différents outils :

-OSIAP (Ordonnance Suspecte Indicateur d'Abus Possible) : cette enquête identifie les médicaments détournés à partir d'ordonnances falsifiées.

-OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) : il s'agit d'un recueil annuel anonyme des dépendances aux substances dans les structures de soins spécialisées.

-DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances) : cette étude relève les décès en relation avec les substances objets d'abus ou de dépendance.

-NOTS (Notifications Spontanées) : cet outil recueille les notifications spontanées de pharmacodépendance ou d'abus.

-SINTES (Système d'Identification National des Toxiques et Substances) : il a pour but d'analyser les échantillons de drogues de synthèse.

-TREND (Tendances Récentes et Nouvelles Drogues) : il s'agit d'un dispositif en réseau d'observation des usagers de drogues et de leurs pratiques.

En cas de prescripteurs multiples, ce sont les médecins conseils de la Sécurité Sociale qui en informent les médecins des patients.

#### **-Classifications des médicaments :**

Selon le code de la Santé Publique (décret de décembre 1988), les substances vénéneuses sont classées selon trois catégories :

-La liste des stupéfiants : quelques uns de ces produits seulement sont autorisés à usage thérapeutique.

-La liste I : elle correspond aux produits présentant un risque élevé pour la santé, elle comprend environ 500 substances.

-la liste II : on retrouve dans cette liste les produits présentant des risques directs ou indirects sur la santé, mais moindres que ceux inscrits sur la liste I.

#### **-Modalités de prescription et délivrance :**

Les règles de prescription des médicaments opiacés stupéfiants sont inscrites dans le code de la Santé Publique. Ses règles comprennent :

-un examen préalable du malade,

-une identification du prescripteur et du patient, ainsi que la pharmacie où aura lieu la délivrance,

-la prescription est obligatoirement inscrite sur une ordonnance sécurisée, manuscrite, les doses et les durées de prescription doivent apparaître en toutes lettres, ainsi que la date du jour de la rédaction.

-l'ordonnance est non renouvelable.

-les prescriptions par correspondance ou par le biais d'un intermédiaire ainsi que le recouvrement d'ordonnance (sauf s'il est précisé sur l'ordonnance) sont interdits.

-la délivrance doit avoir lieu dans les 3 jours qui suivent la date de l'ordonnance, au-delà de ce délai, la délivrance sera limitée à la durée restant à courir.

Concernant les règles relatives aux produits, il est important de rappeler que la primo prescription de méthadone est réservée au CSAPA (Centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie) et aux établissements de santé. La prescription de méthadone peut être dans un second temps relayée en ville. La buprénorphine est inscrite sur la liste I des médicaments, mais ses règles de prescription et de délivrance sont les mêmes que pour les stupéfiants. Sa

prescription peut être initiée par tout médecin, ce qui en représente un cadre de prescription plus souple.

Après avoir exposé les connaissances actuelles concernant la douleur chronique non cancéreuse et celles des opioïdes forts, intéressons nous à l'addiction.

## **PARTIE II - ADDICTION AUX OPIOIDES FORTS**

---



## **I-Généralités sur l'addiction**

### **I.1-Définitions et critères diagnostiques**

#### ***I.1.a-Étymologie***

Le terme addiction trouve ses origines dans le droit romain ancien et reste utilisé dans ce même contexte juridique jusqu'au Moyen-âge en Europe occidentale. Il correspond à un arrêt du juge donnant « au plaignant le droit de disposer à son profit de la personne même d'un débiteur défaillant ». En d'autres termes, il désigne une contrainte par le corps, c'est donner son corps en gage pour une dette impayée (53,54).

Le terme addiction est repris initialement par les anglo-saxons dans le domaine de la psychiatrie, pour désigner les toxicomanes. Son utilisation initiale pour désigner des comportements pathologiques d'utilisation de substances va ensuite s'étendre aux dépendances comportementales.

Il existe plusieurs cadres référentiels de l'addiction, qui diffèrent quelque peu par leurs critères diagnostiques. Nous citerons ici les critères de l'OMS, du DSM, et les critères de Goodman.

#### ***I.1.b-Critères diagnostiques***

##### **-OMS et CIM-10 :**

En 1964 l'OMS remplace les termes « addiction » et « accoutumance » par les notions de « dépendance » et « usage nocif » (55).

La 10<sup>e</sup> Révision de la Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes (CIM-10) définit le *syndrome de dépendance* comme un ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques dans lesquels l'utilisation d'une substance psychoactive spécifique ou d'une catégorie de substances entraîne un désinvestissement progressif des autres activités.

L'*usage nocif* correspond à un mode de consommation d'une substance psychoactive qui est préjudiciable à la santé, qui ne répond pas aux critères de dépendance définis par la CIM-10.

Tableau 7 - Critères CIM-10 de dépendance, 1994 (56).

<b><i>Pour un diagnostic de certitude, au moins trois des manifestations suivantes doivent habituellement avoir été présentes en même temps au cours de la dernière année :</i></b>
1. Désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive.
2. Difficultés à contrôler l'utilisation de la substance (début ou interruption de la consommation ou niveaux d'utilisation).
3. Syndrome de sevrage physiologique quand le sujet diminue ou arrête la consommation d'une substance psychoactive, comme en témoignent la survenue d'un syndrome de sevrage caractéristique de la substance ou l'utilisation de la même substance (ou d'une substance apparentée) pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.
4. Mise en évidence d'une tolérance aux effets de la substance psychoactive : le sujet a besoin d'une quantité plus importante de la substance pour obtenir l'effet désiré.
5. Abandon progressif d'autres sources de plaisir et d'intérêts au profit de l'utilisation de la substance psychoactive et augmentation du temps passé à se procurer la substance, la consommer, ou récupérer de ses effets.
6. Poursuite de la consommation de la substance malgré la survenue de conséquences manifestement nocives. On doit s'efforcer de préciser si le sujet était au courant, ou s'il aurait dû être au courant, de la nature et de la gravité des conséquences nocives.

#### **-Du DSM-IV au DSM-5 :**

Le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux 4<sup>ème</sup> édition, DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), est publié par la Société américaine de Psychiatrie (APA, American Psychiatric Association) en 1994 (57). On retrouve les notions de *dépendance à une substance* et d'*abus à une substance* dans le chapitre consacré aux *troubles liés à une substance*.

L'*abus à une substance* correspond à un mode d'utilisation inadéquat d'une substance mis en évidence par des conséquences indésirables, récurrentes et significatives, liées à cette utilisation répétée, au cours d'une période de 12 mois, et ne remplissant pas les critères de la dépendance à une substance.

La dépendance à une substance est définie par un ensemble de symptômes cognitifs, comportementaux et physiologiques, indiquant que le sujet continue à utiliser la substance malgré des problèmes significatifs liés à la substance.

**Tableau 8 - Critères DSM-IV de dépendance à une substance, 1994 (57).**

Mode d'utilisation inadapté d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou une souffrance, cliniquement significative, caractérisé par la présence de trois (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de 12 mois :
1. Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants : (a) Besoin de quantités notablement plus fortes de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré. (b) Effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité de la substance.
2. Sevrage caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes : (a) Syndrome de sevrage caractéristique de la substance ( <i>voir les critères A et B des critères de Sevrage à une substance spécifique</i> ). (b) La même substance (ou une substance très proche) est prise pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.
3. La substance est souvent prise en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu.
4. Il y a un désir persistant, ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation de la substance.
5. Beaucoup de temps passé à des activités nécessaires pour obtenir la substance (p. ex., consultation de nombreux médecins ou déplacement sur de longues distances), à utiliser le produit (p. ex., fumer sans discontinuité), ou à récupérer de ses effets.
6. Des activités sociales, professionnelles ou de loisirs importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation de la substance.
7. L'utilisation de la substance est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par la substance (par exemple, poursuite de la prise de cocaïne bien que la personne admette une dépression liée à la cocaïne, ou poursuite de la prise de boissons alcoolisées bien que le sujet reconnaisse l'aggravation d'un ulcère du fait de la consommation d'alcool).
<i>Spécifier si :</i> -avec <b>dépendance physique</b> : présence d'une tolérance ou d'un sevrage (c.-à-d. des items 1 ou 2). -sans <b>dépendance physique</b> : absence de tolérance ou de sevrage (c.-à-d. tant de l'item 1 que de l'item 2).

Le DSM-5, paru en mai 2013, combine les diagnostics de *dépendance* et d'*abus* en un seul diagnostic de *trouble d'utilisation des substances*. On retrouve quasiment les critères de ces deux diagnostics additionnés, à l'exception du retrait du critère de problèmes légaux récurrents et l'addition d'un nouveau critère : le craving (fort désir ou besoin d'utiliser la substance). Le seuil pour poser un diagnostic de trouble de l'utilisation d'une substance selon le DSM-5 est fixé à deux critères et la sévérité du trouble augmente avec le nombre de critères validés.

Le trouble de l'utilisation des substances évolue d'une vision catégorielle avec le DSM-IV, à une vision dimensionnelle avec le DSM-5 (58).

**Tableau 9 - Critères diagnostiques du trouble d'utilisation d'une substance selon le DSM-5, 2013, traduction française d'après Authier N. DSM-5 et addiction : Fin des abuseurs et dépendants (59).**

Mode d'utilisation inadapté d'opioïdes conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance, cliniquement significative, caractérisé par la présence de deux (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de douze mois :
1. Les opioïdes sont souvent pris en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu.
2. Il existe un désir persistant ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation d'opioïdes.
3. Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir des opioïdes, utiliser des opioïdes ou récupérer de leurs effets.
4. Craving ou une envie intense de consommer des opioïdes.
5. Utilisation répétée d'opioïdes conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison.
6. Utilisation d'opioïdes malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets des opioïdes.
7. Des activités sociales, occupationnelles ou récréatives importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation d'opioïdes.
8. Utilisation répétée d'opioïdes dans des situations où cela peut être physiquement dangereux.
9. L'utilisation des opioïdes est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par cette substance.
10. Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants : (a) Besoin de quantités notablement plus fortes d'opioïdes pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré. (b) Effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité d'opioïdes.
11. Sevrage, caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes : (a) Syndrome de sevrage aux opioïdes caractérisé ( <i>cf diagnostic du syndrome de sevrage aux opioïdes</i> ). (b) Les opioïdes (ou une substance proche) sont pris pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.
<i>Présence de 2 à 3 critères : <b>ADDICTION LÉGÈRE</b></i> <i>Présence de 4 à 5 critères : <b>ADDICTION MODÉRÉE</b></i> <i>Présence de 6 critères ou plus : <b>ADDICTION SÉVÈRE</b></i>

**-Critères de Goodman :**

En 1990, le psychiatre américain Aviel Goodman offre une définition catégorielle de l'addiction, calquée sur les formes diagnostiques opératoires des manuels diagnostiques des maladies mentales (60).

**Tableau 10 - Critères diagnostiques du trouble addictif, d'après Goodman A. Addiction définition and implication (60), traduction française d'après Reynaud M. Traité d'Addictologie (53).**

<b>A</b> - Échecs répétés de résister à l'impulsion d'entreprendre un comportement spécifique.
<b>B</b> - Sentiment de tension augmentant avant de débiter le comportement.
<b>C</b> - Sentiment de plaisir ou de soulagement en entreprenant le comportement.
<b>D</b> - Sentiment de perte de contrôle pendant la réalisation du comportement.
<b>E</b> - Au moins cinq des items suivants : 1-Fréquentes préoccupations liées au comportement ou aux activités préparatoires à sa réalisation. 2-Fréquence du comportement plus importante ou sur une période de temps plus longue que celle envisagée. 3-Efforts répétés pour réduire, contrôler ou arrêter le comportement. 4-Importante perte de temps passé à préparer le comportement, le réaliser ou récupérer de ses effets. 5-Réalisation fréquente du comportement lorsque des obligations occupationnelles, académiques, domestiques ou sociales doivent être accomplies. 6-D'importantes activités sociales, occupationnelles ou de loisirs sont abandonnées ou réduites en raison du comportement. 7-Poursuite du comportement malgré la connaissance de l'exacerbation des problèmes sociaux, psychologiques ou physiques persistants ou récurrents déterminés par ce comportement. 8-Tolérance : besoin d'augmenter l'intensité ou la fréquence du comportement pour obtenir l'effet désiré ou effet diminué si le comportement est poursuivi avec la même intensité. 9-Agitation ou irritabilité si le comportement ne peut être poursuivi.
<b>F</b> - Certains symptômes du trouble ont persisté au moins un mois, ou sont survenus de façon répétée sur une période prolongée.

Les critères diagnostiques de l'addiction, sa définition et même sa terminologie ont donc évolué à travers le temps et s'envisagent aujourd'hui dans une approche dimensionnelle. L'évolution des définitions a un impact en terme diagnostique et épidémiologique. L'épidémiologie de l'addiction d'hier n'est donc plus l'épidémiologie de l'addiction d'aujourd'hui.

## **1.2-Epidémiologie, comorbidités psychiatriques et facteurs de vulnérabilité**

L'addiction touche l'ensemble de la population française, mais le profil des consommateurs diffèrent selon le sexe, l'âge, le produit consommé et les facteurs de vulnérabilité.

### ***1.2.a-Données du rapport OFDT 2013 (Observatoire Français des Drogues et de la Toxicomanie)***

#### **Ensemble de la population française :**

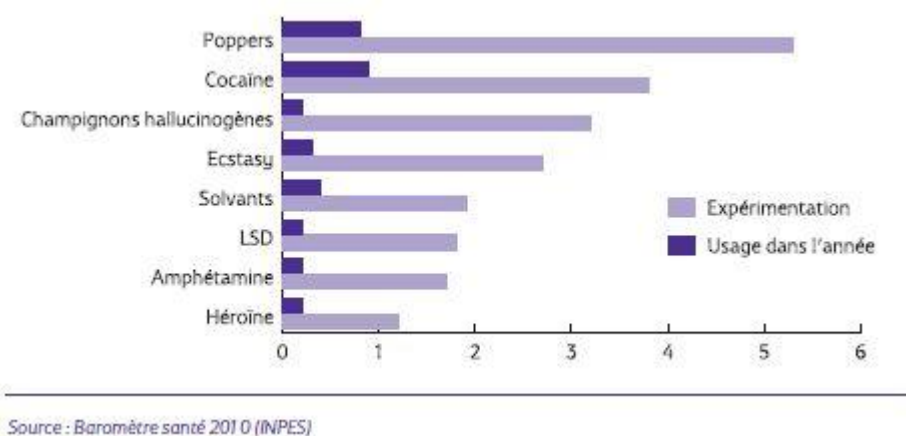
Les substances psychoactives les plus consommées en France sont le tabac et l'alcool. Le cannabis est le produit illicite le plus fréquemment consommé. La proportion de la population française qui consomme d'autres drogues illicites est très faible : moins de 1 % de la population âgée de 18 à 64 ans a fait usage dans l'année de cocaïne et moins de 0,5 % pour l'usage d'héroïne.

L'estimation de l'usage régulier des autres drogues illicites n'est pas disponible malgré la taille des échantillons en population générale.

Alcool	8,8 millions
Tabac	13,4 millions
Cannabis	1,2 million

Note : usage régulier= 10 usages ou plus au cours des 30 derniers jours, sauf pour le tabac (usage quotidien)  
Sources : Baromètre santé 2010 (INPES) ; ESCAPAD 2011 (OFDT) ; ESPAD 2011 et HBSC 2010 (OFDT)

Figure 8 - Estimation du nombre de consommateurs réguliers de substances psychoactives parmi les 11-75 ans, en France métropolitaine, 2011, d'après l'OFDT. Drogues et addiction, données essentielles 2013 (61).



**L'expérimentation** est la consommation du produit au moins une fois au cours de la vie.

**L'usage dans l'année** correspond à une consommation au moins une fois dans l'année écoulée.

Figure 9 - Estimation du nombre d'expérimentateurs et d'usagers de substances psychoactives dans l'année parmi les 18-64 ans, en France métropolitaine, 2010 (en %), d'après l'OFDT. Drogues et addiction, données essentielles 2013 (61).

### Consommation des jeunes :

Chez les jeunes, la consommation est marquée par la place importante du cannabis et des épisodes d'alcoolisation ponctuelle.

L'expérimentation des drogues illicites autres que le cannabis ne dépasse pas 3 % des jeunes, ce qui en fait un phénomène assez rare.

### Consommation selon le sexe :

Les consommations d'alcool et de cannabis concernent d'avantage les hommes que les femmes. Pour le tabac, le comportement est peu différencié suivant le sexe, en revanche, l'usage de médicaments psychotropes est nettement plus féminin.

Chez les jeunes, les écarts entre les sexes sont plus marqués que chez les adultes pour l'alcool et les médicaments psychotropes, moins pour le tabac et le cannabis.

### **Les évolutions entre 2000 et 2010 :**

Au début des années 2000, on retrouve une baisse globale du tabagisme. En 2010, la consommation de tabac est au même niveau qu'en 2000, avec une augmentation de la proportion des fumeurs entre 2005 et 2010 (en lien avec une augmentation des fumeuses âgées de 45 à 64 ans).

La consommation quotidienne d'alcool est en baisse depuis les années 2000, mais on note une augmentation des comportements d'alcoolisation ponctuelle depuis 2005, notamment chez les adolescents et les jeunes adultes.

La consommation des anxiolytiques est en baisse entre 2002 et 2009, mais augmente fortement en 2010. Quant aux antidépresseurs, on note une baisse des consommations après 2005, qui contraste avec la phase de croissance continue entre 1990 et 2003.

La proportion des consommateurs de cannabis dans l'année parmi la population âgée de 18 à 64 ans reste stable au cours des années 2000, avec une baisse de la consommation chez les jeunes.

La consommation de cocaïne en France augmente au cours des années 2000, avec une proportion de consommateurs à l'année, âgés de 18 à 64 ans, triplée (0,9 % en 2010) et une expérimentation chez les jeunes de 17 ans passée de 0,9 % à 3 % de 2000 à 2011. Cet accroissement s'explique par une disponibilité croissante du produit et une baisse des prix.

Depuis 2007-2008, les nouveaux produits de synthèse se propagent dans toute l'Europe. Ils visent à contourner les législations et sont largement diffusés grâce à internet. L'explosion de leur nombre (plus de 60 détectés en France en 2007) rendent leur identification et l'évaluation de leurs consommations difficiles. La proportion des consommateurs en France n'est pas encore connue.

L'ecstasy est en perte de vitesse au début des années 2010, et la diffusion des amphétamines reste limitée et stable en 2010.

Après une baisse des usagers d'héroïne secondaire à l'émergence des traitements de substitution aux opiacés, l'héroïne connaît une nouvelle phase de diffusion dans les années 2000. Le nombre de consommateurs de 15 à 35 ans a doublé entre 2005 et 2010 (passant de 0,5 % à 0,9 %), tandis que la proportion des expérimentateurs reste stable. Il est intéressant de noter l'apparition de nouveaux profils de consommateurs d'héroïne, mieux insérés professionnellement, fréquentant les milieux festifs. En 2010, les données indiquent plutôt un plafonnement des consommations.

La part de consommation des hallucinogènes en France est très faible, ce qui rend le suivi de son évolution compliqué.

On remarque un développement notable de l'usage de kétamine dans le milieu festif et un pic de diffusion du poppers chez les jeunes de 17 ans dans les années 2000 : la part des expérimentateurs était de 4,5 % en 2003, 14 % en 2008 et 9 % en 2011.

On retiendra qu'en France, les substances les plus consommées sont l'alcool, le tabac et le cannabis. Les consommations de tabac et de cannabis sont stables. On note néanmoins une augmentation des comportements d'alcoolisation aiguë chez les jeunes.

Ces consommations ne sont pas un phénomène isolé et s'inscrivent bien souvent dans une réalité psychique complexe.

### ***1.2.b-Comorbidités psychiatriques***

Le « double diagnostic », la comorbidité ou la cooccurrence d'un trouble psychiatrique et d'une addiction semble être d'avantage « une règle plutôt qu'une exception » (53). L'OMS définit en 1995 le double diagnostic comme « la comorbidité ou la cooccurrence, chez un même individu, d'un trouble lié à la consommation d'une substance psychoactive et d'un autre trouble diagnostique » (62).

Cette forte prévalence de troubles cooccurrents peut s'expliquer selon trois hypothèses :

-les troubles psychiatriques induiraient l'addiction (par automédication ou par les troubles des conduites ou la désinhibition de certains troubles psychiatriques) : les troubles psychiatriques seraient alors des facteurs favorisant les addictions.

-les troubles addictifs induiraient des troubles psychiatriques (par exemple le cannabis induit des troubles paniques) : les troubles psychiatriques seraient alors une conséquence de la maladie addictive.

-l'existence de mécanismes communs, génétiques ou environnementaux favoriserait cette cooccurrence : troubles psychiatriques et addiction seraient de simples comorbidités.

Les troubles psychiatriques pour lesquels un trouble addictif est retrouvé sont (53):

-la personnalité antisociale (81 % présentent un trouble addictif associé)

-les troubles bipolaires de type I (61 %)

-la schizophrénie (46 %)

-environ un quart des patients présentant un épisode dépressif majeur ont un trouble addictif associé.



Il existe une corrélation entre la sévérité du trouble psychiatrique et le risque de développer une addiction (avec un OR = 1,9 pour un épisode dépressif majeur, OR = 4,7 pour un trouble bipolaire de type II et OR = 7,9 pour un trouble bipolaire de type I), ainsi qu'une corrélation entre le risque de développer un trouble psychiatrique en fonction de la sévérité de l'addiction (OR = 1,8 pour les drogues illégales, OR = 5,1 dans les cas d'abus et OR = 6,3 dans les cas de dépendance) (53).

Il est néanmoins certain qu'il existe une interaction négative, une aggravation réciproque, entre ses troubles coexistants, en termes de sévérité clinique, thérapeutique et pronostique.

### ***1.2.c-Facteurs de risque et de vulnérabilité***

L'addiction est la résultante de l'interaction entre plusieurs facteurs, liés aux produits, à l'individu et à l'environnement. Ces facteurs de vulnérabilité sont à la fois des facteurs de risque d'installation d'une dépendance et facteur de risque de gravité des consommations.

Dans les facteurs individuels de vulnérabilité, nous retiendrons principalement le tempérament et les comorbidités psychiatriques (détaillées précédemment PARTIE II-1.2.b).

Le tempérament à risque est évoqué devant les traits suivants (53):

- niveau élevé de recherche de sensations,
- niveau élevé de recherche de nouveautés,
- faible évitement du danger,
- niveau élevé d'activités comportementales associées à de faibles capacités attentionnelles,
- niveau élevé de réactivité émotionnelle,
- retour lent à l'équilibre après un stress,
- faible estime de soi,
- autodépréciation,
- timidité,
- réactions émotionnelles excessives,
- difficultés à faire face aux événements et à établir des relations stables et satisfaisantes,
- difficultés à résoudre les problèmes interpersonnels.

On peut également citer les facteurs de risque environnementaux, tels que : les facteurs socioculturels, les facteurs familiaux (par exemple les habitudes de consommation ou non consommation au sein de la famille, ou le fonctionnement familial lui-même) et le rôle des pairs (dans l'initiation des consommations, rôle renforçateur...).

Enfin, rappelons la définition de la toxicomanie de Claude Olievenstein qui résume la vision biopsychosociale de l'addiction : « C'est la rencontre d'un produit, d'une personnalité, d'un moment socioculturel » (63).

### **I.3-Physiopathologie : circuit de la récompense**

Il serait simpliste de réduire l'addiction à une maladie du cerveau, mais il est important de souligner que le cerveau ne fonctionne pas « normalement » en cas d'addiction (64) : les mécanismes neurobiologiques de régulation de la gestion du plaisir et des émotions sont altérés. Cette régulation se situe au niveau du système dopaminergique mésocorticolimbique : « le système de récompense » (53). C'est en agissant sur cette voie que les drogues conduisent l'homme (de façon directe ou indirecte) au processus addictif.

Le circuit de la récompense est composé du circuit mésolimbique et du circuit mésocortical.

-Le circuit mésolimbique est constitué d'un ensemble de neurones dopaminergiques situé dans le tronc cérébral, au niveau de l'aire tegmentale ventrale (ATV). Ces neurones se projettent vers les structures limbiques, représentées par le noyau accumbens, l'amygdale, et l'hippocampe.

Ce circuit intervient dans les effets de renforcement, dans la mémoire et dans les réponses conditionnées liées aux conséquences motivationnelles et émotionnelles, du manque et du besoin, d'affection et de relation, mais aussi de drogues.

-Le circuit mésocortical correspond quant à lui aux projections de l'ATV vers le cortex préfrontal, orbitofrontal et cingulaire antérieur. Il est impliqué dans les conséquences cognitives négatives de l'imprégnation émotionnelle et dans la recherche compulsive de drogues au détriment d'autres intérêts et désirs.



-en l'absence de la récompense attendue, le taux de dopamine chute en dessous du seuil basal, ce qui est à l'origine des signes de manque clinique (sensation de mal être, anxiété, irritabilité).

En cas de récompenses naturelles, ces variations de seuil durent quelques secondes, tandis qu'elles durent plusieurs dizaines de minutes dans le cas de drogues.

Les drogues vont influencer sur l'hyperdopaminergie extracellulaire par différents mécanismes. L'hyperdopaminergie peut-être induite directement (par inhibition de la recapture) par la cocaïne, l'ecstasy ou les amphétamines, ou de manière indirecte par les opiacés via les interneurons et les récepteurs GABA et opioïdes.

Jean-Pol Tassin propose un nouveau concept de l'addiction en 2007 (65). Il propose l'existence d'une régulation réciproque entre les neurones noradrénergiques et sérotoninergiques, par l'intermédiaire des neurones 5HT<sub>2A</sub> et  $\alpha$ 1b-adrénergiques. Cette hypothèse est issue de la recherche sur le modèle animal. Ce couplage entre les neurones dopaminergiques et sérotoninergiques permettrait à chaque ensemble neuronal de limiter ou d'accroître l'activation de l'autre ensemble.

Ce modèle suggère qu'une prise répétée de drogues entraîne un découplage entre les neurones dopaminergiques et sérotoninergiques. Ce découplage interviendrait dans la sensibilisation comportementale, et serait vraisemblablement réversible avec le temps. Les toxicomanes seraient vulnérables à la rechute à cause de ce découplage noradrénaline-sérotinine. En effet, les toxicomanes souffriraient lors du sevrage de ce découplage, souffrance que la prise de drogue pourrait abolir, en lui permettant un retour à un état où le lien entre ces deux ensembles neuronaux n'aurait plus de fonction. On pourrait assimiler la toxicomanie à un processus adaptatif analogue à une réponse homéostatique, induit initialement par une prise répétée de drogues.

C'est ces mécanismes qui font que l'addiction s'inscrit dans une réalité neurobiologique. Mais le sujet ne se résume pas de façon simpliste à cette réalité biologique, il s'inscrit également dans une réalité psychopathologique tout aussi complexe.

#### **I.4-Psychopathologie des addictions**

L'approche psychopathologique a pour but de fournir un modèle explicatif général, en tentant de répondre aux questions de la nature du plaisir tiré du comportement addictif, la fonction de ce comportement et sa genèse (66).

Ces théories sont sensiblement différentes selon les courants de pensée dont elles sont issues et n'ont pas lieu d'être considérées comme exclusives mais plutôt comme complémentaires. Chaque addiction possède des spécificités en termes de psychopathologie.

#### ***1.4.a-Les concepts cognitivo-comportementaux***

Ces théories sont consacrées à l'étude des comportements spécifiques (67). Les phénomènes cognitivo-comportementaux s'appuient sur un déterminisme réciproque entre émotions, cognitions, en lien avec l'environnement et dépendent des processus de conditionnement (opérant, répondant, apprentissage social).

Dans le comportement addictif, les effets résultant de la prise du produit vont devenir la cause de la prise du produit et les résultats négatifs de la consommation vont induire le recours au produit pour les effacer.

Ces théories reposent sur la relation entre le cognitif et le comportemental, c'est-à-dire entre la phase anticipatoire, la phase de préparation à la prise du produit, la phase de consommation et l'effet latéral induit.

L'analyse fonctionnelle réalisée en thérapie cognitivo-comportementale permet de déterminer les facteurs de déclenchement et de maintien, ainsi que les processus cognitifs qui favorisent la répétition du comportement selon un environnement donné.

L'exploration du comportement, de ses trois composantes (cognitive, comportementale et émotionnelle) et de l'histoire du sujet, permettront de réaliser le montage complexe du mode de résolution particulier ainsi mis en place par le sujet. Le but étant par la suite d'agir sur les facteurs de fragilisation (les états et facteurs de personnalité) et les distorsions cognitives liées aux structures cognitives.

#### ***1.4.b-Le modèle de la recherche de sensations***

Ce modèle a été développé dans les années 1960 par Marvin Zuckerman (68). La recherche de sensations est considérée par cet auteur comme un trait de personnalité, facteur explicatif de certains comportements addictifs. Elle correspond au besoin d'expériences nouvelles, complexes et variés, de prendre des risques physiques et sociaux, qui permet au sujet de maintenir un niveau optimal élevé d'activation cérébral. L'auteur propose une échelle, la SSS (Sensation Seeker Scale), composée de quatre facteurs :

- 1-Recherche de danger/aventure,
- 2-Recherche d'expériences,
- 3-Désinhibition,

#### 4-Susceptibilité à l'ennui.

Les sujets présentant des scores élevés à la SSS sont très fréquemment des individus présentant une dépendance sévère, ou des auteurs de conduites à risque. Les travaux relatifs à l'étude de cette échelle suggèrent une relation forte entre recherche de sensations, exhibitionnisme, besoin d'autonomie, impulsivité, indépendance vis-à-vis de l'espace, attrait pour le jeu et le changement.

Cependant, une des limites de ce modèle est qu'il ne répond pas à toutes les addictions. En effet il met de côté les addictions qui permettent un apaisement, une extinction de sensations insupportables

#### ***1.4.c-Les modèles psychanalytiques***

Le mouvement psychanalytique s'est moins intéressé aux addictions qu'aux organisations psychopathologiques classiques (66). Certains auteurs réfutent même le raisonnement en termes de comportement, comme la théorie lacanienne « le toxicomane n'existe pas ».

D'autres auteurs, comme Bergeret, voient plutôt à travers la répétition du comportement addictif un évitement de l'affect douloureux avec le développement d'une économie spécifique à l'addiction.

Joyce McDougall formule l'hypothèse d'un recours aux addictions en rapport avec un échec des processus d'intériorisation de l'objet (69). Elle se réfère aux conceptions de Winnicott, en indiquant que le comportement addictif est une tentative de restitution d'un espace transitionnel défaillant, qui invite le sujet à recourir à des objets externes transitoires, dans le sens où l'introjection n'a pas lieu, il faut continuellement le remplacer.

Gutton expose un modèle de « pratiques d'incorporation », en se référant aux théories de l'introjection d'Abraham et Torok. Ces pratiques d'incorporation sont des *acting out* correspondant à des autoérotismes, liés à la culture. Ces *acting out* se décomposent en un temps d'ennui, un temps d'addiction établissant un rapport entre orifice corporel et objet extérieur, une vacuité à la fin de l'acte et enfin un temps de retour à l'activité fantasmatique œdipienne. Ici l'incorporation est un échec d'identification. La répétition du comportement addictif a pour fonction de reconstruction du Moi.

Philippe Jeammet décrit les addictions comme étant une réponse à certaines modalités de la séparation et comportant une fonction autothérapeutique. L'individu addict présente un trouble de la séparation (relation à l'objet) qu'il tente de résoudre à travers une dépendance paradoxale à un objet externe. L'auteur place la question de l'addiction autour de l'articulation entre narcissisme et relation d'objet.

Marc Valleur et Aimé Charles-Nicolas proposent le modèle de l'ordalie, qui vise à expliquer certains aspects de l'addiction. L'ordalie est un ancien mode de preuve en justice, de nature religieuse, aussi appelée jugement de Dieu. La pratique consistait à soumettre le sujet à une épreuve particulièrement difficile, pour mettre en œuvre l'intervention divine : si le sujet gagnait l'épreuve, il était considéré comme innocent du crime dont il était accusé, Dieu lui ayant permis de sortir vainqueur. Les conduites ordaliques, en pratique clinique, sont définies comme un comportement répété de mise à l'épreuve, de prise de risque visant à affronter la mort, sans la rechercher. Ces sujets cherchent à renforcer, maintenir leur identité à travers leur survie, recherchent une « autorisation d'être et de vivre », avec un triomphe, une jouissance mégalomaniacale secondaire. La conduite ordalique reste néanmoins insuffisante pour rassurer le sujet dans son identité, et nécessite donc d'être répétée.

Cette multitude de modèles et de courants souligne qu'il n'existe pas un modèle parfait permettant d'expliquer ce processus. Il nous paraît important de souligner l'intérêt d'une vision intégrative dans le domaine des addictions. Un modèle n'en exclut pas un autre, ils peuvent se compléter, permettent différents regards, de percevoir différentes facettes de la problématique. Ce n'est pas parce qu'une cause est physiologique qu'on ne peut avoir un regard subjectif, l'un ne permet pas de valider l'autre, mais ces points de vue peuvent coexister.

Les services d'addictologie tentent de plus en plus d'utiliser différentes pensées pour traiter au mieux les patients. D'autant plus que chaque addiction peut nécessiter une articulation différente de ces concepts et avoir ses propres spécificités, comme c'est le cas pour l'addiction aux antalgiques que nous allons maintenant approfondir.

## **II-Le cas de l'addiction aux opioïdes forts**

Le contexte de douleur chronique traitée par opioïdes implique la nécessité de critères spécifiques à l'addiction aux antalgiques opioïdes. En effet, le DSM-IV présente des limites en termes de repérage diagnostique : la tolérance, la dépendance physique et le syndrome de sevrage sont des critères inhérents à la prise d'opioïdes et ne peuvent donc pas être considérés comme spécifiques du processus addictif. Le DSM-5 tend à éviter ses écueils. Toute la complexité de ce repérage repose sur les phénomènes pharmacologiques et comportementaux qui se surajoutent et demandent au clinicien une étude fine des diagnostics différentiels.

## **II.1-Critères spécifiques de l'addiction aux opioïdes forts**

Il existe des critères permettant une lecture clinique plus détaillée et spécifique : les critères de Portenoy et les critères de Savage.

### ***II.1.a-Les critères de Portenoy***

Établis en 1990, ces critères définissent l'addiction aux opioïdes comme un syndrome psychologique et comportemental, caractérisé par trois points (70,71) :

-un intense désir pour le médicament et un intérêt irrésistible concernant sa disponibilité continue (dépendance psychologique),

-la preuve de son usage compulsif, caractérisée, par exemple, par :

une escalade de dose non approuvée,

un accroissement de dose en dépit d'effets secondaires significatifs,

une utilisation de la substance pour traiter des symptômes non visés par le processus thérapeutique,

une utilisation inappropriée durant des périodes asymptomatiques,

-l'existence d'au moins une association de certains comportements, incluant :

une manipulation du médecin ou du système médical pour obtenir un médicament supplémentaire (prescriptions alternatives par exemple),

une acquisition de médicaments d'autres sources médicales ou de sources non médicales,

une accumulation ou ventes de médicaments,

un usage inapproprié d'autres substances (en particulier d'alcool ou de médicaments sédatifs ou hypnotiques durant le traitement opioïde).

### ***II.1.b-Les critères de Savage : les 4 CS***

Proposés en 2002, ces critères correspondent à la description de quatre groupes de comportements évocateurs de l'addiction qui sont (71,72) :

-*Control* : renvoie à l'altération du contrôle sur l'utilisation du médicament,

-*Compulsive* : évoque la notion d'utilisation compulsive,

-*Consequences* : correspond à la poursuite de l'utilisation en dépit d'effets secondaires gênants,

-*Craving* : définit le besoin du patient.



Tableau 11 - Critères de Savage, d'après Savage SR. Assessment for addiction in pain-treatment settings 2002 (72). Ce tableau expose les éléments cliniques orientant vers un comportement addictif, ou vers un usage médicamenteux thérapeutique.

Pattern may suggest addiction*	Pattern suggests therapeutic use
<b>Adverse Consequences/harm due to use</b> Intoxicated/somnolent/sedated Declining activity Irritable/anxious/labile mood Increasing sleep disturbance Increasing pain complaints Increasing relationship dysfunction	<b>Favorable therapeutic response to use</b> No significantly altered consciousness Stable or improving activity Stable or improved mood Stable or improved sleep Stable or improving pain Improving relationships
<b>Impaired Control over use/Compulsive use</b> Reports lost or stolen prescriptions or medications Frequent early renewal requests Urgent calls or unscheduled visits Abusing other drugs or alcohol Cannot produce medications on request Withdrawal noted at clinic visits Observers report overuse or sporadic use	<b>Able to use as prescribed</b> Rare or no medication incidents Uses medications as prescribed Doses discussed at clinic visits No alcohol or drug abuse Has expected amount of medication left No withdrawal signs Observers report appropriate use
<b>Preoccupation with use due to Craving</b> Frequently misses appointments unless opioid renewal expected Does not try nonopioid treatments Cannot tolerate most medications Requests medications with high reward No relief with anything except opioids	<b>Seeking pain relief not opioid reward</b> Makes most appointments Shows up for recommended evaluations Gives reasonable treatment recommendations a fair trial Medication sensitivities and favorable responses not predictable by medication abuse liability Adopts self management strategies (can demonstrate/discuss techniques)

\*Any of these behaviors may occur from time to time in patients using opioids appropriately for pain relief or when pain is inadequately relieved. A pattern of these behaviors in the context of titrated pain therapy suggests the need for further evaluation.

L'addiction aux antalgiques renvoie à plusieurs référentiels, plus ou moins spécifiques. Cette incertitude en termes de consensus diagnostique est un biais non négligeable retrouvé dans les études épidémiologiques menées sur ce phénomène.

## II.2-Épidémiologie : mythe ou réalité ?

### II.2.a-L'exemple des États-Unis

Aux États-Unis, la prescription d'opioïdes est en constante augmentation (cf. **Figure 11**), et s'accompagne d'une augmentation du nombre de décès par overdose involontaire impliquant des analgésiques opioïdes (73). En effet, depuis 2003, on compte plus de décès par overdose involontaire par antalgiques opioïdes que par héroïne et cocaïne cumulés (cf. **Figure 12**) (74).

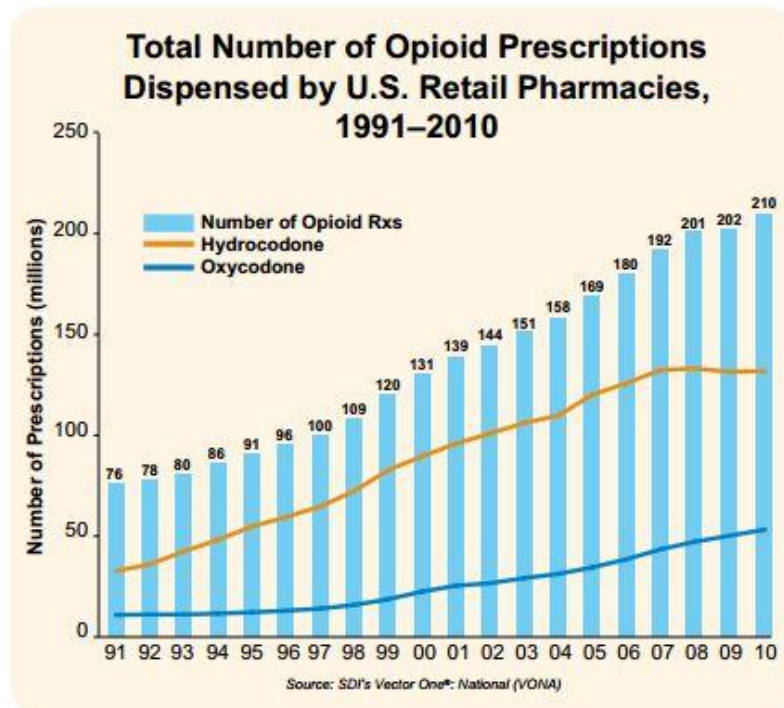


Figure 11 - Nombre total de prescriptions d'opioïdes dispensés par les pharmacies américaines entre 1991 et 2010, d'après National Institute on Drug Abuse. Prescription drugs : abuse and addiction, 2011 (73).

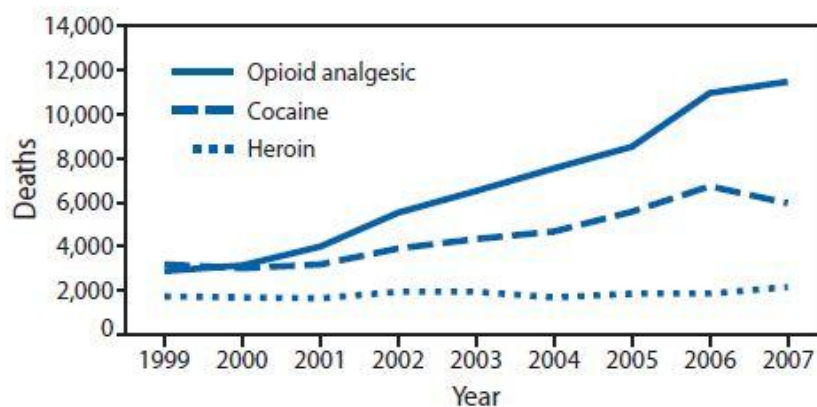


Figure 12 - Nombre de décès par overdose involontaire impliquant les antalgiques opioïdes, la cocaïne et l'héroïne, d'après National Vital Statistics System (74).

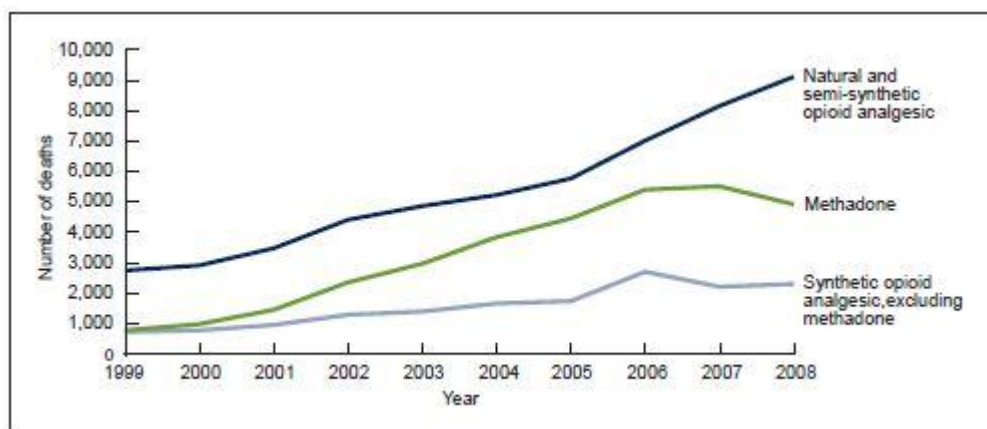
En 1997, les pharmacies américaines délivraient en moyenne 96 mg de morphine par personne. En 2007, elles en délivrent en moyenne 700 mg par personne, soit une augmentation de plus de 600 % de la délivrance par personne en 10 ans (74).

Sur le total des prescriptions d'antalgiques opioïdes, 80 % sont des prescriptions de faibles doses et sont impliqués dans 20 % des overdoses chez des patients possédant une prescription d'opioïdes. Les 20 % restant sont des prescriptions de fortes doses d'opioïdes, dont 10 % possèdent un prescripteur unique et 10 % ont recours à plusieurs prescripteurs. Ces 20 % de patients recevant

de hautes doses d'opioïdes sont victimes de 80 % des victimes d'overdoses par opioïdes prescrits. Les chiffres de décès par overdose involontaire d'opioïdes montrent que 25 % à 66 % des personnes décédées ne possédaient pas de prescription médicale d'opioïde.

Les cibles de la prévention de l'overdose des patients usagers d'opioïdes sont donc les patients recevant de fortes doses d'opioïdes prescrits et les individus présentant un usage non médical d'antalgiques opioïdes (usage sans prescription, qui comprend l'usage récréatif ou la recherche de soulagement d'un autre symptôme que la douleur) (74).

Les antalgiques opioïdes impliqués dans les overdoses sont principalement les opioïdes naturels et semi-synthétiques (morphine, hydrocodone, oxycodone...) (cf. **Figure 13**) (75).



**Figure 13 - Nombre de décès par overdose (volontaire et involontaire) dû à des analgésiques opioïdes selon la classe médicamenteuse, d'après CDC/NCHS, National Vital Statistics System.**

Une étude récente de Cicero et collègues (76) montre une évolution des profils de consommateurs d'héroïne des années 1960 à 2010 aux États-Unis. Dans les années 1960, les héroïnomanes débutaient leur consommation vers l'âge de 16,5 ans, étaient à proportion égale blanc et appartenant à des minorités ethniques, vivaient à l'extérieur de la ville et débutaient leur consommation abusive d'opioïdes par de l'héroïne. Dans les années 2010, les héroïnomanes débutent leur consommation vers l'âge de 22,9 ans, sont largement représentés par la population blanche, sont principalement urbains et ont débuté l'abus opioïdes par les antalgiques opioïdes. Par la suite, ces abuseurs d'antalgiques poursuivent leur consommation addictive avec un produit moins cher et plus facile d'accès que les antalgiques opioïdes : l'héroïne.

Les dépendants aux antalgiques présentent donc un risque non négligeable de devenir héroïnomanes.

La prescription et l'usage des antalgiques opioïdes est donc un problème de santé publique majeur aux États-Unis. On peut extrapoler que le phénomène touche également les pays d'un même niveau économique, comme la France.

### II.2.b-La morphine dans le monde et en Europe

D'un point de vue global, la consommation d'opioïde dans le monde a augmenté en 20 ans (77). En 2009, on note que les États-Unis, le Canada, plusieurs pays européens, l'Australie et la Nouvelle-Zélande (ces pays correspondent à 17% de la population mondiale) représentent 90 % de la consommation mondiale d'opioïdes. À l'inverse, les pays en voie de développement, qui représentent 80 % de la population mondiale et 50 % des patients cancéreux, consomment environ 6 % des opioïdes mondiaux (cf. **Figure 14**).

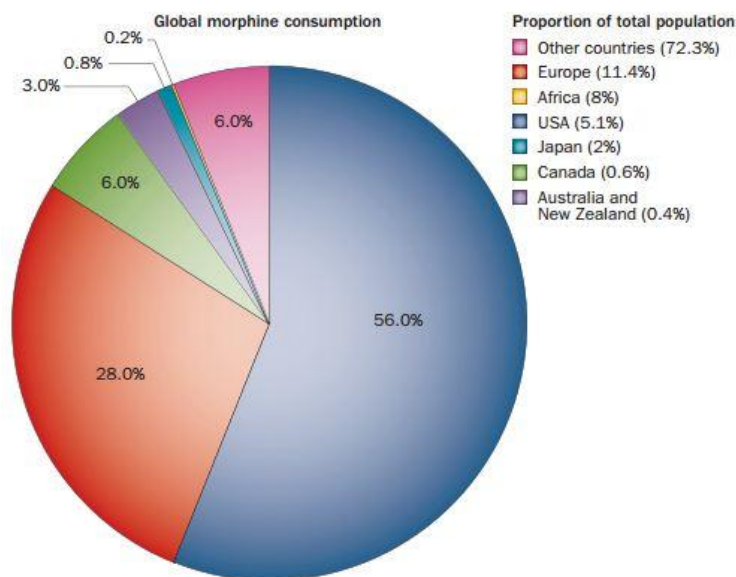


Figure 14 - Distribution de la consommation de morphine dans le monde en 2009 données de l'International Narcotics Control Board (77).

En Europe, la proportion des patients intégrant un traitement pour un mésusage opiacé autre que l'héroïne ou la méthadone est importante. Elle est supérieure à la proportion de mésuseurs entrant dans le soin pour l'héroïne et la méthadone combinées en Estonie (75 % de mésusage d'opiacés par fentanyl (utilisé comme première drogue mésusée) et en Finlande (environ 58 % de mésusage opiacés par buprénorphine comme première drogue mésusée). Les principaux résultats concernant l'Europe sont présentés dans le **Tableau 12**.

**Tableau 12 - Pourcentage de patients entrés dans un programme de soins pour mésusage d'opioïdes, par pays et par type d'opioïde mésusé, d'après Reitox national reports 2012 – TDI (Demand for Treatment) (78).**

<b>PAYS</b>	<i>Héroïne</i>	<i>Méthadone</i>	<i>Autres opioïdes</i>
Estonie	10,2	1,7	79,5
Finlande	1,7	0,7	59,8
Autriche	42,1	3,3	19,1
Lettonie	40,5	1,2	11,3
Suède	14 ,8	0,7	9,2
Slovaquie	26,1	0,1	7,5
France	31,5	2,0	7,2
République Tchèque	12,2	0,3	6,9

D'après ces chiffres, la France se situe en 7<sup>ème</sup> position en termes de pourcentage de patients entrés dans un programme de soin pour mésusage d'opioïde autre que la méthadone et l'héroïne en Europe. On note la proportion particulièrement inquiétante du phénomène en Estonie et en Finlande, avec les produits fentanyl et buprénorphine.

Enfin, la consommation de morphine en Europe est loin d'être homogène (cf. **Figure 15**). On note une différence entre la consommation de morphine en Europe de l'est et Europe de l'ouest. En effet, les patients européens n'ont pas un accès égalitaire au traitement de la douleur (79). Cela s'explique notamment par des politiques publiques et des régulations différentes selon les états européens. On note que la France fait partie des plus gros consommateurs de morphine d'Europe puisqu'elle se trouve en 3<sup>ème</sup> position.

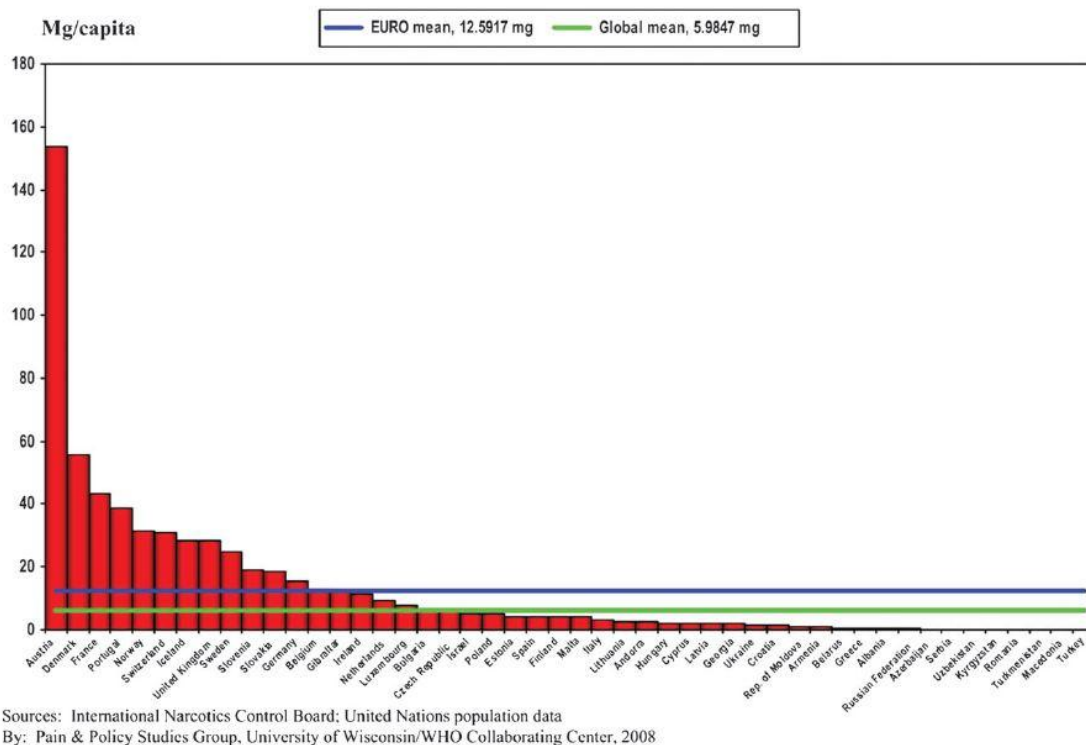


Figure 15 - Consommation de morphine en Europe, d'après International Narcotics Control Board : United Nations populations data (79).

### II.2.c-Épidémiologie : Incidence et Prévalence

Le traitement opioïde au long cours porte les stigmates de l'histoire de l'opiomanie mondiale. Dans les années 1970, il était ancré que les opioïdes n'avaient pas leur place dans le traitement de la douleur chronique, puisque l'on pensait qu'elle conduisait inévitablement à l'addiction.

Par la suite, dans les années 1980, on estime qu'une très faible proportion d'addiction iatrogène survient dans le contexte de douleurs chroniques non cancéreuses.

Les études des années 1990 montrent que les antalgiques opioïdes ont leur place dans le traitement de la douleur chronique, en termes d'efficacité analgésique et d'amélioration de la qualité de vie (80).

Encore aujourd'hui, la question de l'addiction secondaire à la prise d'opioïde au long cours est controversée, et les chiffres diffèrent... La prévalence retrouvée dans la littérature varie de 0 à 50 % (80–85) selon les critères diagnostiques employés, les durées de traitement, le type de douleur traitée et les molécules opioïdes utilisées.

La revue de Fishbain et al de 2008 (80), qui porte sur des patients douloureux chroniques sous opioïdes depuis plus d'un mois, retrouve une incidence d'abus ou de dépendance iatrogène de

0,19 % chez les patients sans antécédent de conduite addictive et une prévalence de 4,35 % dans le sous-groupe de patients n'ayant pas d'antécédent d'exposition aux opioïdes. Ce qui signifie que l'absence d'exposition aux opiacés ne protège pas du risque d'addiction.

Les études de Boscarino et collègues de 2010 (83) et 2011 (84) portant sur une population de douloureux chroniques non cancéreux traités par opioïdes au long cours (définis par plus de 4 prescriptions d'opioïdes analgésiques dans les 12 derniers mois) retrouvent un risque de développer une addiction iatrogène élevé avec un OR = 8,01 (IC95%=[4,5-14,26]) chez les patients de moins de 65 ans, présentant une déficience due à la douleur, un antécédent de dépression et une comédication par psychotropes. L'OR est égal à 14,8 (IC95%=[8,65-25,31]) si l'on ajoute un antécédent de dépendance sévère aux opioïdes et il atteint 56,36 (IC95%=[32,49-97,76]) si l'on surajoute un antécédent d'abus opioïde. L'étude retrouve que 36 % des patients possèdent des critères de dépendance aux opiacés durant la vie entière.

La prévalence retrouvée dans la méta-analyse de Noble et al de 2010 (82) est de 0,27 %, dans une population de douloureux chroniques possédant une prescription d'opioïdes supérieure à six mois, quels que soient l'opioïde, sa dose et sa voie d'administration, sans antécédent d'addiction mentionné. Cette prévalence chute à 0,14 % si les études ne mentionnant pas le critère de dépendance actuelle ou passée sont prises en compte.

Ces résultats s'expliquent par des données et une méthodologie variables d'une étude à l'autre, avec entre autre des critères diagnostiques non consensuels, des durées de traitement et une précision des molécules absentes, une exclusion des patients les plus à risque de développer une addiction...

D'autres études limitant ces biais permettraient d'étudier l'impact de la durée et de la posologie selon les molécules.

Néanmoins, malgré ces résultats hétérogènes, les auteurs s'accordent pour conclure que malgré ces biais, le risque de développer une addiction reste faible. Les études suggèrent toutes une vigilance par rapport aux facteurs de risque présentés par les patients. Ceci devrait donc faire l'objet d'une recherche méticuleuse, en s'appuyant si besoin sur des outils de repérage et de surveillance.

### **II.3-Outils de repérage et de surveillance**

Il existe une multitude d'outils, nous avons choisi de faire apparaître les outils les plus cités dans la littérature (71,86,87). Aucun de ces outils n'est validé.

Avant la prescription d'opiacés au long cours, ces outils permettent de repérer les personnes vulnérables, à risque de développer une addiction aux médicaments opiacés.

Après l'initiation de la prescription et au cours du suivi, ces échelles permettent le repérage de signes spécifiques devant alerter le clinicien sur l'existence potentielle d'une addiction médicamenteuse et l'encourager à la rechercher plus précisément.

### ***II.3.a-Choix de l'outil***

Les outils peuvent être choisis selon différents critères :

-L'objectif recherché : il existe des outils permettant de stratifier, évaluer le risque potentiel d'addiction avant l'instauration d'un traitement opiacé au long cours et d'autres qui permettent de repérer un comportement évocateur du développement d'un processus addictif. Ces derniers peuvent être utilisés tout au long du suivi ou en cas de doute diagnostique.

-Auto ou hétéro questionnaire : l'auto questionnaire a l'avantage de faire gagner du temps au praticien (il peut être rempli par le patient en salle d'attente), tandis que l'hétéro questionnaire requiert la présence d'une personne habituée à la passation de l'outil.

-Temps disponible : la passation est plus ou moins longue selon les outils.

-Substance évaluée : certains outils permettent d'explorer une ou plusieurs substances.

-Approfondissement souhaité : les questionnaires varient dans leur capacité à préciser et spécifier le comportement du patient.

### ***II.3.b-Avant initiation du traitement opiacé au long cours***

Il existe des outils d'autoévaluation, comme l'ORT, le SOAPP-R et des outils d'hétéroévaluation comme le DIRE et le CAGE-AID.

#### **-ORT : Opioid risk tool (cf. *Annexe 1*)**

Il a pour objectif d'évaluer le risque potentiel d'addiction chez un patient, à travers 5 items, cotés différemment selon le sexe du patient. Il permet de classer les patients selon un risque : faible si le score est inférieur ou égal à 3, modéré si le score est compris entre 4 et 7, et élevé si le score est supérieur ou égal à 8. Il est utile pour dépister les patients à haut risque.

Il se passe en une minute, ce qui en fait un outil pratique et simple.

#### **-SOAPP-R : Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain-Revised (cf. *Annexe 2*)**

Il a pour but de calculer le risque d'abus d'opioïdes chez un patient douloureux chronique. Il se passe en cinq minutes. Il permet de distinguer les patients à faible et haut risque de



comportements déviants et est composé de 24 items. Le cutoff score est à 18, ce qui est faible et expose au risque de classer par erreur beaucoup de sujets dans le groupe à haut risque.

**-DIRE : Diagnosis, Intractability, Risk, and Efficacy Score (cf. Annexe 3)**

Cet outil a pour but de prédire la compliance et l'efficacité analgésique prévisible de la prescription d'opioïdes chez les patients douloureux chroniques à l'aide de 7 items. Un score inférieur ou égal à 13 suggère que l'indication de traitement n'est pas appropriée et un score supérieur ou égal à 14 suggère une bonne indication. Sa passation dure 2 minutes, c'est un outil simple et pratique.

**-CAGE-AID : "Cut down, Annoyed, Guilty, Eye-opener"-(Adapted to Include Drugs) (cf. Annexe 4)**

Initialement, la CAGE est une échelle de détection de l'alcoolisme. En 1995, il évolue et est validé pour la détection de la toxicomanie. Une réponse positive au questionnaire appelle à la vigilance, deux réponses positives ou plus doivent amener le clinicien à effectuer une évaluation plus approfondie.

***II.3.c-Au cours du suivi***

Le COMM et le PMQ sont des questionnaires d'auto-évaluation, tandis que l'ABC et le POMI sont des hétéroquestionnaires. Ils peuvent être utilisés de manière répétée au cours du suivi.

**-COMM : Current Opioid Misuse Measure (cf Annexe 5)**

Sa durée de passation est inférieure à 10 minutes, il est simple à comprendre pour le patient, et facile à coter pour le clinicien. Il est composé de 17 items. Sa sensibilité est de 0,74 (IC95%=[0.63-0.84]) et sa spécificité de 0,73 (IC95%=[0.65-0.80]) (88). Un score élevé est corrélé à un risque plus élevé de comportement déviant.

**-PMQ : Pain Medecine Questionnaire**

Le PMQ un outil de surveillance de la survenue d'un mésusage médicamenteux. Il est composé de 26 questions, dans lesquelles les opioïdes ne sont pas mentionnés spécifiquement, ce qui peut le rendre plus acceptable. La passation dure dix minutes.

**-ABC : Addiction Behaviors Checklist**

Il vise à rechercher un comportement addictif caractéristique chez les douloureux chroniques traités par opiacés. Ces 20 questions interrogent le comportement passé et présent. Sa sensibilité est

de 88% et sa spécificité de 86% (88). Cet outil a été validé dans une population de vétérans, et ne peut être utilisé comme standard de référence.

#### **-POMI : Prescription Opioid Misuse Index**

Il s'agit d'un questionnaire de 6 questions, développé pour détecter les patients abuseurs d'oxycodone. Il possède une sensibilité et une spécificité élevées (88).

Ces outils ne se substituent pas au sens clinique, mais apportent une aide pratique au clinicien. Leurs résultats doivent être interprétés dans un contexte de prise en charge et être étayés par l'observation du clinicien, un interrogatoire plus précis (avec par exemple la recherche des critères de Savage ou de Portenoy cités dans la PARTIE II), un contrôle urinaire et un avis addictologique en cas de doute persistant.

#### ***II.3.d-Contrats de soin et toxicologie urinaire***

Les contrats de soin et les analyses toxicologiques urinaires demandées aux patients sont recommandés, mais peu utilisés par les praticiens de ville, qui sont les premiers à prescrire des opioïdes forts chez les patients douloureux chroniques (89).

Dans la littérature, on ne retrouve pas de données fiables validant l'efficacité de ces deux outils. Néanmoins, leur utilisation permet de diminuer le nombre de consultations aux urgences de ces patients, ils donnent un sentiment de confort et de satisfaction au prescripteur et améliorent la relation médecin patient (à travers l'engagement réciproque du médecin et du patient dans le soin).

La recherche de toxique urinaire permet au prescripteur de vérifier l'observance (par la présence de l'opioïde prescrit dans les urines), le respect du contrat (en vérifiant l'absence de drogues illicites non déclarés par le patient) et l'absence d'opioïde non prescrit par le médecin.

Une limite à l'utilisation des toxiques urinaires est la difficulté pour le praticien d'y avoir recours en cabinet (peu de temps, échantillon à apporter au laboratoire) et le manque de connaissance dans son interprétation.

Certaines études (89) suggèrent une efficacité de l'utilisation des contrats de soins et des toxiques urinaires pour réduire l'apparition de mésusage, mais ces résultats mériteraient d'être confirmés par d'autres études. Des résultats fiables sur l'utilisation des contrats et des toxiques urinaires permettraient de rassurer les prescripteurs dans cette pratique et de justifier leur usage systématique.

## **II.4.-Diagnostics différentiels**

Nous avons vu que l'addiction, dans un contexte de douleur chronique et de prise au long cours d'opiacés, met en jeu des concepts pharmacologiques, psychologiques et comportementaux qui complexifient l'analyse diagnostique.

Il faut donc éliminer les diagnostics différentiels d'un comportement suspect (72) qui sont : une gestion de la douleur inadéquate, une fragilité cognitive ou psychiatrique, l'automédication et le détournement.

### ***II.4.a-Gestion de la douleur inadéquate***

Un traitement antalgique insuffisant peut avoir pour conséquences un comportement proche du comportement addictif, avec une obsession pour le patient à obtenir des opioïdes pour soulager la douleur et l'apparition d'un comportement allant dans ce sens. Ce comportement est nommé ***pseudoaddiction*** (72,90,91). Lorsque le traitement antalgique est réadapté et la douleur soulagée, ce comportement cède. C'est ainsi qu'on le différencie d'une réelle addiction.

La tolérance pharmacologique et l'hyperalgésie induite par les opioïdes peuvent favoriser ce comportement, le traitement comprend alors la rotation des opioïdes, la titration médicamenteuse ou l'adjonction d'antihyperalgésiques.

### ***II.4.b-Fragilité cognitive ou psychiatrique***

Certains patients peuvent surconsommer ou perdre leur traitement antalgique, du fait de troubles cognitifs ou de pathologies psychiatriques. Ceci est particulièrement fréquent chez les personnes âgées.

### ***II.4.c-Auto médication***

Certains patients souffrant de douleurs utilisent leur traitement antalgique afin de soulager d'autres symptômes fréquemment associés aux douleurs, comme les troubles du sommeil, les troubles de l'humeur et l'anxiété.

### ***II.4.d-Détournement***

Les médicaments peuvent être détournés de leur usage thérapeutique. Certains patients douloureux partagent leur traitement avec leur entourage.

D'autres individus peuvent simuler des douleurs pour obtenir une prescription médicamenteuse dans le but de revendre les antalgiques. Le dosage urinaire est une aide et confirme l'absence de prise d'antalgique dans le cadre d'un suivi.

Après avoir décrit le phénomène addictif et les spécificités liées à l'addiction aux opioïdes, nous allons maintenant aborder les recommandations et la prise en charge de cette problématique.

# **PARTIE III - RECOMMANDATIONS DE PRISE EN CHARGE**

---

## **I-État des lieux de la prise en charge de l'addiction aux opioïdes forts chez l'adulte douloureux chroniques non cancéreux en France**

### **I.1-Épidémiologie**

Les données récentes concernant l'addiction aux antalgiques opioïdes en France sont principalement issues de l'ANSM, avec les études suivantes : ASOS (Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées) 2012, DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances) 2011, OPEMA (Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire) 2012, OPPIDUM (Observation des Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) 2012 et OSIAP (Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus Possibles) 2012.

#### **-ASOS (Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées) 2012 :**

Cette enquête transversale, qui a lieu chaque année sur une semaine par tirage au sort de 1500 pharmacies, a pour objectif de décrire la population traitée par antalgiques stupéfiants, ses modalités de prescription et évaluer le respect de ses règles (92).

L'enquête de 2012 retrouve, parmi les 618 patients inclus (âge moyen : 66,7 ans), une prescription principalement ambulatoire (82,4 % des prescriptions contre 17,6 % de prescriptions hospitalières). Les molécules antalgiques les plus prescrites sont le fentanyl (39,1% contre 31,6% en 2010), la morphine (34,3 % contre 44,3 % en 2010) et l'oxycodone (25 % contre 18,7 % en 2010). L'indication de ses prescriptions est principalement la douleur chronique (62,1 %), et les douleurs aiguës (20,3 %). Il s'agissait d'un traitement supérieur à un an dans 37,4 % des cas, et d'un nouveau traitement dans 22,6 % des cas. La douleur était calmée efficacement pour 73 % des patients (versus 82,2 % en 2010).

On note donc une augmentation de la prescription de fentanyl d'action rapide hors AMM et que les prescriptions d'antalgiques stupéfiants concernent d'avantage la médecine ambulatoire. On retient également une augmentation de la prescription d'oxycodone, ainsi qu'une perte de l'efficacité de ses traitements depuis 2010.

#### **-DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances) 2011 :**

Il s'agit d'un recueil annuel prospectif des cas de décès liés à l'usage abusif de substances psychoactives (93). Il a pour objectif d'identifier les substances impliquées, d'évaluer leur dangerosité et d'estimer l'évolution du nombre de ces décès.

Parmi les 316 décès inclus (âge moyen : 34,3 ans), 280 décès sont directement liés au produit. Parmi ces 280 décès, les traitements de substitution sont impliqués dans 57 % des décès. On retrouve ensuite l'héroïne, qui est à l'origine de 54 décès, et en troisième position, on retrouve 43 décès impliquant un opiacé licite (hors traitement de substitution aux opiacés ou TSO), dont 23 impliquant la morphine, 8 le tramadol, 6 la codéine, 1 le fentanyl et 1 l'oxycodone.

Bien que les décès impliquant les opiacés licites restent stables, on retient qu'ils occupent le troisième rang des décès directement liés au produit chez les individus avec abus de substances psychotropes.

#### **-OPEMA (Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire) 2012 :**

Cette enquête multicentrique nationale menée auprès des médecins généralistes, a pour objectif d'évaluer les caractéristiques socio-démographiques des patients usagers de produits illicites ou de médicaments détournés de leur usage en médecine ambulatoire, d'évaluer leur consommation et les pathologies associées (94).

Parmi les 1516 patients inclus (âge moyen : 39,7 ans), 22 % ont consommé un médicament comme première substance psychoactive (âge moyen 21,9 ans) et il s'agit d'un opiacé (hors TSO) pour 4 % de la population étudiée. 19 % des patients déclarent avoir développé une dépendance pour la première fois à partir d'un médicament et 4 % de la population déclare que cette substance était un opiacé (hors TSO).

La proportion de patient utilisant les opiacés (hors TSO) comme substance psycho active est donc faible mais non négligeable.

#### **-OPPIDUM (Observation des Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) 2012 :**

Cette étude transversale annuelle a pour objectif de dégager les caractéristiques socio économiques des sujets et les modalités de consommation, décrire les usages des TSO, évaluer l'abus et la dépendance des produits, et décrire les consommations de produits dans les populations spécifiques (comme en milieu carcéral ou dans les CAARUD) (95).

En 2012, elle inclut 4765 sujets (âge moyen : 35 ans) et 15 % des sujets inclus ont obtenu un médicament de façon illégale. Parmi les 110 patients consommant de la morphine, 83 (soit 76 %) l'obtiennent de façon illégale.

La morphine est donc soumise au trafic de manière importante.

### **-OSIAP (Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus Possibles) 2012 : (96)**

Cette enquête est un système de recueil permettant d'identifier les médicaments détournés à partir d'ordonnances falsifiées présentées en pharmacie d'officine.

En 2012, 271 ordonnances ont été recueillies. On retrouve le tramadol (seul ou associés) dans 6,3 % (contre 2,7 % en 2011), l'association codéine+paracétamol dans 4,4 % (contre 0,7 % en 2011), et la morphine dans 4,1 % (contre 2,4 % en 2011).

On note donc une forte augmentation de 2011 à 2012 d'ordonnances suspectes au tramadol et aux analgésiques morphiniques (codéine et morphine).

Il serait nécessaire de conduire des études prospectives sur la population française douloureuse chronique non cancéreuse pour laquelle une prescription d'antalgiques de palier 3 au long cours a été initiée, afin de préciser le risque et la fréquence d'apparition d'une addiction iatrogène, en fonction du terrain mais également de l'opioïde, de la voie d'administration et de la durée du traitement.

### **I.2-Recommandations françaises**

Il n'existe pas à ce jour de recommandations officielles françaises spécifiques à la prise en charge d'une addiction aux antalgiques de paliers 3 chez les douloureux chroniques non cancéreux. Néanmoins, on retrouve des éléments de recommandations de l'utilisation des opioïdes forts dans les douleurs chroniques dans les recommandations de Limoges et dans une mise au point de l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) sur l'usage des opioïdes forts dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses.

### **-Recommandations de Limoges 2010 :**

En 1999, le CEDR (Cercle d'Etude de la Douleur en Rhumatologie) a publié des recommandations sur la prescription de la morphine dans les douleurs rhumatologiques non cancéreuses (97). En 2003, des recommandations européennes sur l'utilisation des opioïdes dans la douleur chronique sont parues (98). En 2010, ces recommandations de Limoges ont été mises à jour, en les élargissant à l'ensemble des opioïdes (99).

Ces recommandations soulignent que les opioïdes forts ne peuvent être un traitement de première ligne dans les douleurs rhumatologiques chroniques, du fait d'un rapport bénéfice-risque faible. Avant l'initiation de ce traitement, il est nécessaire de réaliser une évaluation complète



(retentissement de la douleur, handicap fonctionnel, comorbidités...). En cas d'initiation d'un traitement, on privilégiera la forme per os, le traitement devra être stabilisé sous opioïde à libération prolongée, à faible dose pour débiter. Il n'y a pas d'indication à utiliser un opioïde fort plutôt qu'un autre.

Lorsqu'elle est initiée, la prescription doit être intégrée dans un contrat de soins entre le médecin et le patient, définissant les objectifs, les limites, les modalités et les critères d'arrêt du traitement. Une information claire doit être donnée au patient.

Un avis psychiatrique est conseillé chez les jeunes patients (18 à 30 ans, âge qui représente un risque d'addiction supérieur), et il est indispensable chez les patients atteints d'un trouble psychiatrique, ou suspect d'abus.

En cas d'antécédents d'addiction ou de facteurs de risque de dépendance, le patient doit être suivi conjointement par le médecin prescripteur d'opioïde et le psychiatre, et la surveillance se doit d'être régulière. Ces facteurs de risque de dépendance qui doivent être recherchés avant la mise en route du traitement sont :

- les antécédents personnels ou familiaux d'abus ou de dépendance,
- les antécédents d'automédication, de troubles du comportement alimentaire,
- les antécédents d'affection psychiatrique,
- les contextes médicolégaux.

A chaque visite de suivi, le médecin doit évaluer les 4 « A » : *Analgesia, Activities of daily living, Adverse effects and Aberrant drug taking* (antalgie, activités quotidiennes, effets indésirables et dépendance).

Le traitement opioïde devra être arrêté en cas de mésusage, d'abus ou de signes d'addiction, et le patient devra être adressé à un centre douleur ou un centre d'addictologie en cas de difficultés au sevrage. Les signes de dépendance psychique à rechercher sont les critères de Savage 2002 (cf. Partie III-III.1.b).

Les recommandations de Limoges se limitent au temps précédent l'initiation du traitement et préconisent un sevrage en cas d'apparition d'abus ou de dépendance.

#### **-Mise au point AFSSAPS sur le bon usage des opioïdes forts dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses 2008 :**

Ce document rappelle que la prise en charge de la douleur chronique doit être globale, faisant appel à d'autres traitements médicamenteux et non médicamenteux. Seule la morphine est indiquée pour les douleurs persistantes, intenses, ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible.

Les autres opioïdes forts (buprénorphine, oxycodone, fentanyl) sont réservés aux douleurs d'origine cancéreuse. La méthadone est utilisée uniquement dans le cadre des pharmacodépendances majeures aux opiacés.

Les opioïdes forts sont un traitement de seconde intention dans la douleur chronique non cancéreuse et l'efficacité dans les douleurs neuropathiques est imprévisible. Lorsque le mécanisme physiopathologique n'est pas clairement établi, le syndrome douloureux sera peu sensible aux opioïdes et constitue donc une non-indication.

En cas de doute sur l'indication, il est recommandé d'adresser le patient à un centre douleur pour un avis spécialisé.

Après la décision de mise en route d'un traitement par opioïdes forts, un contrat d'objectifs et de moyens entre le patient et le prescripteur doit être établi. L'administration d'opioïdes par voie parentérale est à proscrire (sauf si la voie orale est impossible). Devant une réponse insuffisante à des posologies journalières de 120 mg d'équivalent morphinique, une réévaluation des mécanismes de la douleur et de l'intérêt du traitement doit être faite.

Concernant les pharmacodépendances, il est rappelé que les cas graves doivent être transmis aux CEIP (centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance).

Les recommandations de Limoges se limitent au temps préventif de l'addiction iatrogène et se réfèrent surtout aux patients de rhumatologie. Les indications de l'AFSSAPS sont présentées sous la forme d'une mise au point et ne constituent pas des recommandations formelles dédiées à l'addiction aux opioïdes forts.

A travers ce travail de thèse, nous souhaitons proposer des recommandations de prise en charge de l'addiction aux opioïdes forts chez les patients douloureux chroniques, avant initiation du traitement opioïde, mais aussi en cas d'addiction iatrogène installée.

Pour ce faire, nous nous aiderons de la littérature et des recommandations existant dans le monde.

## **II-Guidelines : État des lieux dans le monde**

Il existe très peu de recommandations sur la prise en charge spécifique à l'addiction aux antalgiques de palier 3 chez les patients douloureux chroniques. On retrouve des éléments de réponse dans les recommandations spécifiques à l'initiation d'un traitement opioïde au long cours pour ces patients.

Nous proposons de présenter ces recommandations selon un tableau de référence (cf. **Tableau 13**) construit à partir des recommandations américaines de 2009 émanant de l'American Pain Society et de l'American Academy of Pain Medicine (100), et de mettre en avant les points complémentaires émanant des autres pays.

## **II.1-Par pays**

### **-États-Unis, 2009 et 2012 :**

Nous citerons ici deux guidelines : les guidelines émanant de l'American Pain Society et de l'American Academy of Pain Medicine, et celles émanant de l'American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP).

**Tableau 13 - Récapitulatif des recommandations de prise en charge des patients douloureux chroniques traités par opioïdes forts, d'après Chou R et al, Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic non cancer pain, 2009 (100).**

	Le traitement opioïde au long cours s'intègre dans un plan de soin multidisciplinaire, et la gestion de la douleur ne doit pas reposer uniquement sur le traitement médicamenteux opioïde.
<b>Sélection des patients douloureux chronique pour une thérapie par opioïde au long cours</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Recueil préalable des antécédents personnels et familiaux, examens physiques et paracliniques, diagnostic, évaluation du risque d'addiction (outils d'évaluation : ORT, DIRE et SOAPP-R).</li> <li>-Indications : douleurs modérées à sévères, résistantes aux thérapeutiques non opioïdes, avec atteintes des fonctions et de la qualité de vie.</li> <li>-Traitement non recommandé dans les troubles somatoformes.</li> <li>-Evaluation du rapport Bénéfices/Risques.</li> </ul>
<b>Consentement Information</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Contrat écrit explicitant les attentes et les responsabilités respectives du médecin et du patient.</li> <li>-Information sur le déroulement de la thérapie, les indications d'arrêt du traitement et les alternatives possibles.</li> </ul>
<b>Initiation du traitement</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Sélection de l'opioïde, dose initiale et titration à individualiser.</li> <li>-Préférer les molécules à longue durée d'action (diminue le risque de mésusage).</li> </ul>
<b>Surveillance</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Intensité de la douleur et qualité de vie de l'individu.</li> <li>-Effets secondaires,</li> <li>-Adhésion au traitement médicamenteux et non médicamenteux,</li> <li>-Contrôle urinaire : permet de surveiller l'observance, dépister les comportements déviants, l'absence de traitement opioïde non prescrit, l'absence d'autres drogues illicites,</li> <li>-Outils de surveillance : COMM, PADT (Pain Assessment and Documentation Tool).</li> </ul>
<b>Patients à haut risque</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Les patients à risque sont : les patients avec addiction active, et les patients avec des doses &gt;200 mg d'équivalent morphinique par jour.</li> <li>-Identifiés avant l'initiation, ils doivent être en capacité de se soumettre à une surveillance importante.</li> </ul>
<b>Indications d'arrêt de la thérapie par opioïdes au long cours</b>	<p>Échecs de la thérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Objectifs non atteints malgré augmentation de doses (non soulagement des douleurs, non amélioration de la qualité de vie),</li> <li>-Effets indésirables insupportables,</li> <li>-Apparition d'une addiction</li> </ul>

Les recommandations de l’American Society of Interventional Pain Physicians de 2012 (101) proposent une fiche d’information sur la thérapie opioïde, expliquent comment interpréter un test urinaire, et précise la stratification du risque addictif à l’aide d’un arbre décisionnel.

Les outils recommandés sont classés en outils objectifs (DIRE score, ABC Checklist, screening tool by Alturi & Sudarshan) et en outils subjectifs (SOAPP, PDUQ<sub>p</sub>, PMQ). La passation a lieu avant l’initiation de la thérapie opioïde et les patients sont classés en risque faible, modéré ou élevé.

Ces recommandations précisent que certains auteurs soulignent l’importance de la passation d’outils pour restreindre la survenue d’abus, bien que ces outils ne soient pas validés.

#### -Canada, 2010 :

Ces recommandations sont celles qui détaillent le plus la prise en charge en cas d’apparition d’une addiction au cours du suivi (102). Elles préconisent également une documentation préalable sur le patient et la caractérisation de sa douleur, ainsi qu’une évaluation de ses facteurs de risque d’addiction, à l’aide de l’ORT et d’un dépistage par toxiques urinaires (dont l’interprétation est détaillée, ainsi que la conduite à tenir à partir des résultats).

Il est recommandé de s’assurer de l’efficacité des opioïdes dans le type de douleur présenté. Classiquement, les opioïdes peuvent être efficaces dans les douleurs nociceptives et les douleurs neuropathiques. Les indications de traitement par opioïdes au long cours doivent être particulièrement respectées pour les patients à haut risque de mésusage (cf. **Tableau 14**).

**Tableau 14 - Indications de traitement par analgésiques opioïdes au long cours selon les pathologies, d’après Canadian Guideline for safe and effective use of opioids for chronic non-cancer pain, 2010 (102).**

Examples of CNCP conditions for which opioids were shown to be effective in placebo-controlled trials*		Examples of CNCP conditions that have NOT been studied in placebo-controlled trials
Tramadol only	Weak or strong opioid	
Fibromyalgia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetic neuropathy</li> <li>• Peripheral neuropathy</li> <li>• Postherpetic neuralgia</li> <li>• Phantom limb pain</li> <li>• Spinal cord injury with pain below the level of injury</li> <li>• Lumbar radiculopathy</li> <li>• Osteoarthritis</li> <li>• Rheumatoid arthritis</li> <li>• Low-back pain</li> <li>• Neck pain</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Headache</li> <li>• Irritable bowel syndrome</li> <li>• Pelvic pain</li> <li>• Temporomandibular joint dysfunction</li> <li>• Atypical facial pain</li> <li>• Non-cardiac chest pain</li> <li>• Lyme disease</li> <li>• Whiplash</li> <li>• Repetitive strain Injury</li> </ul>

\*A limitation of these trials was that the duration of opioid therapy was a maximum of three months.

CNCP : chronic non-cancer pain

Il est recommandé de choisir l'antalgique le plus approprié selon une approche par étape (cf.

**Tableau 15).**

**Tableau 15 - Sélection des opioïdes selon une approche par étape, d'après Canadian Guideline for safe and effective use of opioids for chronic non-cancer pain, 2010 (102).**

<b>Mild-to-Moderate Pain</b>		
<i>First-line for Mild-to-Moderate Pain:</i> codeine or tramadol		
		<b>Severe Pain</b>
<i>Second-line for Mild-to-Moderate Pain:</i> morphine, oxycodone or hydromorphone		<i>First-line for Severe Pain:</i> morphine, oxycodone or hydromorphone
		<i>Second-line for Severe Pain:</i> fentanyl
		<i>Third-line for Severe Pain:</i> methadone

...continued

Les douleurs chroniques non cancéreuses sont normalement soulagées par des doses inférieures à 200 mg d'équivalent morphinique par jour. Au delà de cette posologie, il est nécessaire d'effectuer une nouvelle évaluation complète de la douleur, du risque de mésusage médicamenteux et d'intensifier la surveillance des patients.

La population adolescente est repérée comme population particulièrement à risque de mésusage médicamenteux, il conviendra donc d'organiser une surveillance plus rapprochée pour ces patients et de bien respecter les indications avant initiation du traitement.

L'efficacité du traitement se définit par une amélioration des fonctions ou une diminution de la douleur d'au moins 30 %.

La surveillance sera centrée sur la recherche d'une évaluation de l'efficacité du traitement, l'apparition d'effets secondaires ou de complications médicales, et de l'apparition de comportements déviants (avec les outils SOAPP-R et COMM).

Ces recommandations donnent des pistes intéressantes de prise en charge de l'addiction iatrogène, en préconisant trois possibilités : le traitement par TSO, la thérapie opioïde structurée et le sevrage médicamenteux.

*-Traitement par méthadone ou buprénorphine (Grade A) :*

Les indications pour l'initiation d'un traitement par buprénorphine sont : l'existence d'un risque d'intoxication à la méthadone (personnes âgées, usage de benzodiazépines par exemple), la population adolescente ou les jeunes adultes.

Les indications d'un traitement par méthadone sont : l'échec d'un traitement structuré par opioïdes, un mésusage de la voie d'administration de l'antalgique prescrit, l'usage d'un autre opioïde que celui prescrit, ou la présence d'une coaddiction.

En cas de prescription de TSO, le patient sera soumis à : des tests urinaires réguliers, des consultations régulières, et une collaboration étroite entre le prescripteur et le centre de délivrance.

*-Thérapie opioïde structurée (Grade B) :*

Cette thérapie repose sur un cadre plus étroit, une éducation du patient, un accord écrit passé entre le prescripteur et le patient détaillant la fréquence de la délivrance (voir même le compte des comprimés en consultations) et les règles de surveillance (fréquence des consultations, contrôles urinaires surprises, les attentes du médecin et du patient, la possibilité de stopper la thérapie en cas de contrat non rempli).

Il est recommandé d'éviter l'oxycodone et le fentanyl, de prescrire des posologies d'opioïdes inférieures à 200 mg par jour d'équivalent morphinique, de dispenser les médicaments de manière très rapprochée (quotidienne, bihebdomadaire ou hebdomadaire) et de ne pas faire de chevauchement d'ordonnance.

Cette thérapie est indiquée pour le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses pour lesquelles l'efficacité de la thérapie opioïde au long cours est prouvée, dans les cas où le patient est bien connu du médecin, ne présente pas d'autre addiction, ainsi que dans les cas où le patient n'a pas accès ou recours à d'autres opioïdes.

On considérera que cette thérapie est un échec si l'objectif d'antalgie ou d'amélioration de la qualité de vie n'est pas atteint, ou si la compliance est de mauvaise qualité. On proposera alors au patient une substitution, ou une abstinence en opioïdes.

*-Traitement basé sur l'abstinence (Grade C) :*

La troisième possibilité est celle du sevrage et de l'abstinence. Cette prise en charge débutera par une aide au sevrage et un accompagnement médical du syndrome de manque (diminution progressive du traitement, clonidine...), et sera suivi d'une prise en charge en addictologie classique.

Dans ce cadre, il est indispensable de signaler au patient qu'il perd sa tolérance aux opioïdes et qu'en cas de rechute, il est à risque de faire une overdose médicamenteuse.

**-Angleterre, 2012 :**

Pour évaluer le risque de dépendance, le clinicien peut s'aider de l'anamnèse, à la recherche d'antécédents personnels ou familiaux, d'une fragilité psychique, et étendre son interrogatoire à l'entourage familial, voire même questionner sur les habitudes de son entourage (vivre avec une personne présentant un mésusage ou un comportement déviant est un facteur de risque) (103).

Il peut également poser la simple question : « Combien de fois dans l'année passée avez-vous consommé une drogue illégale ou une prescription médicale pour des raisons non médicales? ». Une réponse positive (c'est-à-dire au moins une fois dans l'année) a une sensibilité de 100 % et une spécificité de 73,5 %, comparée à un addictologue menant une anamnèse détaillée pour repérer un patient à risque élevé de mésusage. Le clinicien peut également s'aider du CAIGE ou CAIGE-AID.

Avant l'initiation du traitement, les outils ORT et SOAPP-R sont recommandés pour détecter les personnes à risque de mésusage.

On retrouve une liste détaillée du comportement d'un patient qui doit faire évoquer un mésusage, qui doit alerter le clinicien, l'amener à faire une évaluation plus complète de la situation, d'intensifier la surveillance, mais aussi rechercher les diagnostics différentiels (évoqués Partie II-III.4).

En cas d'apparition d'une addiction aux antalgiques opioïdes, il est recommandé de mettre en place un sevrage, ou d'effectuer une substitution à l'aide de méthadone ou buprénorphine et s'orienter alors vers une prise en charge de la douleur dépourvue d'opioïde.

Ces recommandations soulignent que la surveillance des patients à haut risque (détectés avant l'initiation thérapeutique) doivent bénéficier d'un cadre plus contenant comprenant :

- une évaluation biopsychosociale et psychiatrique plus approfondie, une collaboration avec tous les professionnels encadrant la prise en charge (pharmacien, addictologue, psychiatre...).

- une structure pluridisciplinaire avec une prise en charge multimodale, un seul prescripteur et une pharmacie unique, l'évitement au possible des formes médicamenteuses à libération rapide, l'absence de renouvellement d'ordonnance avancée, l'usage d'un contrat écrit...

- une surveillance régulière, des tests urinaires non programmés, une vigilance par rapport aux effets secondaires, un compte des pilules en consultations.

Le suivi comprend l'évaluation régulière des « 6 As » : l'analgésie (*analgesia*), les activités quotidiennes (*activities*), l'humeur (*affect*), les effets secondaires (*adverse effects*), comportement déviant (*Ambiguous drug-taking behaviours*), une documentation précise sur la médication (*accurate medication documenting according local news*).



Pour prévenir le risque de détournement des ordonnances, sont préconisés : l'usage d'encre colorée pour l'ordonnance, l'utilisation d'un tampon inviolable, une inscription de la pharmacie qui effectuera la délivrance, écrire la posologie en chiffres et en toutes lettres, remplir l'espace vide sur l'ordonnance pour éviter tout rajout de la part du patient, d'envoyer la prescription directement à la pharmacie par fax ou mail.

En cas de persistance de l'addiction malgré une surveillance et un cadre plus étroit, il est préconisé d'adresser le patient à un addictologue, et d'envisager le sevrage ou un traitement de substitution opiacé.

#### **-Afrique du Sud 2014 :**

Ces recommandations sont les plus récentes et s'inspirent des recommandations détaillées précédemment (31).

L'initiation d'une opiothérapie chronique doit reposer sur une décision et une prise en charge multidisciplinaires. La communication entre l'équipe soignante et le patient est « obligatoire ». La prescription doit reposer sur un médecin unique et la délivrance être effectuée par une seule pharmacie.

L'objectif de cette thérapie est bien défini : il s'agit d'obtenir une diminution de la douleur d'au moins 30 % ou une amélioration des fonctions du patient d'au moins 30 %, tout en minimisant les effets secondaires.

Les analgésiques opioïdes au long cours ne doivent jamais être envisagé comme traitement de première ligne dans le traitement de la douleur chronique, et leur indication se limite aux douleurs nociceptives et aux douleurs neuropathiques (traitement de troisième ligne dans ce dernier cas). Ils ne sont pas recommandés dans les douleurs associées aux troubles fonctionnels : céphalées, syndrome de l'intestin irritable, douleurs pelviennes chroniques, disjonction temporomandibulaire, douleurs faciales atypiques, douleur thoracique non cardiaque, entorse cervicale, ou microtraumatismes répétés.

La présence d'une addiction n'exclut pas l'indication, mais impose une surveillance plus rapprochée. Le clinicien doit s'assurer de l'établissement d'un diagnostic et d'une cause à cette douleur, évaluer l'intensité et les conséquences, évaluer le rapport bénéfice risque d'une telle thérapie, obtenir les antécédents du patient, l'examiner, évaluer les facteurs psychosociaux et les antécédents familiaux. Cette évaluation devra être répétée au cours du suivi, notamment en cas d'aggravation ou de non-réponse à la thérapie.

Les patients addicts aux opioïdes souffrant de douleur chronique doivent être pris en charge par un médecin de la douleur expérimenté et un psychologue expérimenté en addictologie. On

préfèrera la buprénorphine chez ces patients. Le potentiel d'addiction est plus élevé dans la population adolescente, il faudra donc la surveiller davantage.

Deux échelles sont recommandées avant l'initiation du traitement : le BPI (Brief Pain Inventory, une échelle permettant d'évaluer la douleur, dont l'utilisation sera répétée au cours du suivi) et l'ORT (Opioid Risk Tool, dont la passation sera effectuée uniquement avant l'initiation du traitement).

Les informations concernant les risques et les bénéfices doivent être clairement données au patient et un contrat écrit doit être établi entre le patient et le clinicien.

La surveillance repose sur les « 5 As » : analgésie (*analgesia*), activités (*activity*), effets secondaires (*adverse effects*), l'humeur (*affect*) et les comportements déviants (*aberrant behaviour*). La surveillance peut s'accompagner de contrôles urinaires et d'un compte des médicaments. Si l'escalade de doses est requise (quelle qu'en soit la raison, progression de la maladie, tolérance, hyperalgésie induite par les opioïdes, comportement d'abus), on pourra changer d'opioïde, ou arrêter la thérapie opioïde. Une liste des comportements évocateurs d'un abus en cas d'élévation des doses est donnée.

La survenue d'une addiction, d'une tolérance, d'une hyperalgésie doivent questionner quant à un éventuel arrêt de la thérapie.

En cas d'addiction, il est recommandé de faire appel à un addictologue.

On constate que toutes ces recommandations s'intéressent à la diminution du risque d'addiction iatrogène et préconise plutôt un sevrage en cas d'addiction. Elles détaillent peu les autres options de prise en charge de l'addiction (excepté pour les recommandations canadiennes). Nous proposerons donc d'autres alternatives que le sevrage.

## **II.2-Intérêts et limites à la transposition de ses guidelines en France**

Notre objectif de propositions de recommandations à partir de la littérature scientifique existante comporte des intérêts mais également des limites.

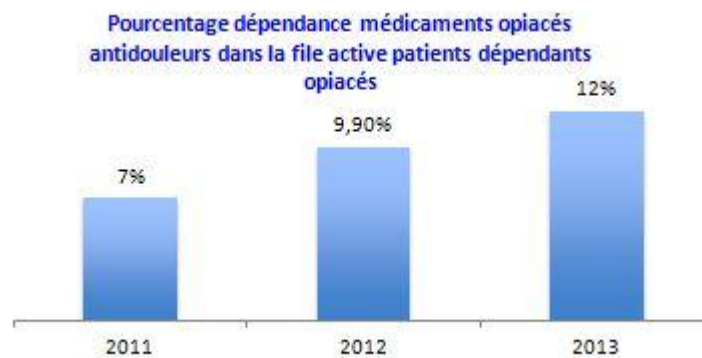
### **II.2.a-Intérêts**

A l'heure actuelle, il n'existe pas de recommandations officielles, validées, françaises, pour accompagner les professionnels de la santé dans la prise en charge des patients douloureux chroniques non cancéreux traités par analgésiques opioïdes au long cours, ayant développé une

addiction iatrogène à ce traitement. Nous proposons donc par ce travail une conduite à tenir pragmatique en cas d'addiction iatrogène.

Ces propositions, fondées principalement sur la théorie et l'expérience acquise des professionnels, pourront servir de base de réflexion, et mener à l'initiation d'études qui permettraient de confirmer ou infirmer les modalités de prise en charge proposées.

Malgré le flou des données épidémiologiques pour caractériser ce phénomène, il est de plus en plus courant de le retrouver dans les motifs d'admission en séjour pour sevrage, ou dans les motifs d'initiation de suivi dans les centres (cf. **Figure 16**).



**Figure 16 - Evolution du pourcentage de patients suivis pour une dépendance aux opiacés antalgiques inclus dans la file active des patients dépendants aux opiacés, de 2011 à 2013, d'après le rapport d'activité du CSAPA de la Croix-Rouge (Centre Hospitalo-Universitaire de Lyon).**

Il est donc nécessaire d'initier une réflexion, dans le but d'aboutir à une prise en charge harmonisée de ce phénomène grandissant.

### **II.2.b-Limites**

Les propositions qui vont suivre s'inspirent en partie des recommandations étrangères, qui ne possèdent pas le même système de santé, d'accès aux soins, ni les mêmes structures qu'en France et peuvent donc sembler difficilement applicables par certains aspects, dans notre pays.

De plus, en France, le phénomène est peu documenté en terme d'épidémiologie, ce qui rend la prévention discutable : elle devient inutile si l'incidence de l'apparition d'une addiction aux antalgiques de palier 3 chez les patients douloureux chroniques non cancéreux sans antécédent d'addiction aux opiacés est égale à celle de la population générale, question à laquelle on ne peut répondre aujourd'hui avec certitude.

Les données objectives concernant le phénomène sont encore incomplètes en termes de compréhension physiopathologique, psychopathologique, épidémiologique, ce qui limite nos recommandations à nos connaissances actuelles.

### **III-Proposition de recommandations françaises**

Ces propositions se basent sur les éléments de compréhension développées tout au long de cette thèse, que nous avons cherché à adapter au mieux à la population et au système de soin français, dans le cadre de l'addiction aux opioïdes forts chez des patients adultes douloureux chroniques non cancéreux.

Nous proposons des recommandations selon deux temps : un temps préventif et un temps curatif. Ces propositions seront d'abord détaillées dans le texte, à l'issue duquel nous proposerons deux algorithmes décisionnels synthétisant la conduite à tenir (cf. **Figure 17** et **Figure 18**).

#### **III.1-Prévention : avant l'addiction**

La prévention correspond aux actes mis en place pour diminuer l'incidence d'une maladie (prévention primaire, qui vise à diminuer le risque de survenue de la maladie) et aux actes visant à diminuer la prévalence d'une maladie (prévention secondaire, qui correspond au dépistage précoce de la maladie) (104).

##### ***III.1.a-Prévention primaire : Préalables à l'initiation thérapeutique***

1-La première mesure est une sélection appropriée des patients douloureux chroniques non cancéreux éligibles à la thérapie opioïde au long cours.

Il convient donc de préciser clairement le syndrome douloureux chronique, son origine, les comorbidités, et s'en tenir aux indications classiques d'opioïdes dans ce contexte (cf. **Tableau 14**). Cette prise en charge s'intègre dans la globalité de l'individu, comprenant des mesures non médicamenteuses et médicamenteuses non opioïdes. La thérapie opioïde ne doit pas être seule.

2-Une fois l'indication établie, il est nécessaire de stratifier le risque potentiel de développer une addiction, à l'aide d'une anamnèse complète, recherchant les antécédents personnels et familiaux d'addiction, de maladie psychiatrique, évaluant aussi le contexte psychosocial du patient. Le clinicien devra s'aider de l'ORT (cf. **Annexe 6** - traduction française de l'Opioid Risk Tool) qui

permettra de détecter les patients à haut risque et de définir une surveillance plus rapprochée pour ces patients.

A noter que l'ORT n'est pas encore validé en français. Néanmoins, il s'agit d'un outil pratique, simple et intéressant pour détecter les populations à haut risque d'addiction.

3-Un contrat comprenant les objectifs thérapeutiques, les conditions et modalités de prescription, de suivi et d'arrêt éventuel du traitement doit être établi entre le patient et le médecin. Une information concernant la thérapie médicamenteuse doit être remise au patient.

Nous proposons un exemple de fiche d'information (cf. **Annexe 7**) et de contrat de soin (cf. **Annexe 8**) destinés au patient.

### **III.1.b-Prévention secondaire : Modalités de suivi**

La surveillance de la survenue d'un comportement évocateur d'une addiction repose sur les observations du clinicien, sur la passation d'outils de dépistage, et sur le dépistage urinaire aléatoire.

Au cours du suivi, les comportements évocateurs d'une addiction aux opioïdes forts sont :

- l'escalade de dose inexplicite,
- les demandes répétées de renouvellement avant la fin de validité de l'ordonnance,
- l'absence de compliance au traitement non médicamenteux,
- la persistance du comportement malgré les avertissements du prescripteur,
- le mésusage des traitements prescrits,
- l'usage d'autres opioïdes non prescrits,
- les visites répétées aux urgences,
- la recherche d'euphorie par le traitement opioïde,
- une absence répétée aux rendez-vous de surveillance...

L'outil de dépistage proposé pour le dépistage est la COMM (cf. **Annexe 8** - traduction française de la Current Opioid Misuse Measure). A noter que cet outil n'est pas validé en français, mais il est simple et facile à utiliser, tant pour le patient que pour le clinicien.

Le patient sera informé de la réalisation de contrôle urinaire sans qu'il soit informé préalablement des dates de prélèvement, afin d'éviter que celui-ci fausse l'échantillon d'urine. Chaque prélèvement aura pour but de vérifier la compliance du patient (prise du traitement prescrit), l'absence d'opioïde non prescrit, et l'absence de drogues illicites.

Les modalités de surveillance préconisées dépendent de la stratification du risque d'addiction secondaire :

### **1-Patients à faible risque ou risque modéré d'addiction**

La passation de l'outil de repérage (COMM) aura lieu un mois après l'initiation du traitement, puis tous les 3 à 6 mois. Elle sera à nouveau effectuée en cas de suspicion d'un comportement d'origine addictive.

Nous conseillons d'effectuer une toxicologie urinaire dans le mois suivant l'initiation, et de la renouveler une fois tous les 6 mois ou tous les ans, ainsi qu'à chaque fois que le clinicien suspecte l'apparition d'un comportement déviant.

### **2-Patients à risque élevé de développer une addiction**

La passation de l'outil de dépistage (COMM) devra être effectuée un mois après l'initiation du traitement, tous les 3 mois et à chaque fois que le comportement du patient fait suspecter l'apparition d'une addiction.

Nous recommandons d'effectuer la recherche de toxiques urinaires de manière régulière, tous les 3 mois, et à chaque fois que le clinicien suspectera un comportement addictif.

### **3-Apparition de comportements faisant suspecter la survenue d'une addiction**

En cas de comportement suspect, le clinicien prendra soin dans un premier temps d'éliminer les diagnostics différentiels de l'addiction au traitement médicamenteux et de tenter d'y remédier :

- la pseudoaddiction : le comportement sera résolu une fois la douleur correctement soulagée,

- une hyperalgésie induite par les opioïdes : une diminution des doses de l'opioïde prescrit ou l'adjonction d'anti-hyperalgésique permettront de soulager la douleur,

- le phénomène de tolérance : une augmentation des doses permettront de soulager le patient et de supprimer les comportements suspects,

- l'apparition d'une maladie psychiatrique iatrogène : un avis psychiatrique pourra être demandé,

- une encéphalopathie ou une confusion iatrogène : le traitement de la cause, c'est-à-dire la diminution du traitement, voir son arrêt seront nécessaires,

- un stress ponctuel dans la vie du patient,

- un manque de compréhension des consignes données au patient : la thérapie sera à reconsidérer si le patient n'est pas en capacité de comprendre ou de se soumettre à une observance stricte,

- des intentions criminelles (revente de médicaments) : on pourra s'aider d'un dosage urinaire pour étayer cette hypothèse.

Une fois le diagnostic différentiel écarté et le diagnostic d'addiction confirmé, l'avis d'un addictologue doit être demandé et une collaboration étroite entre le médecin de la douleur et l'addictologue doit se mettre en place.

**4-En cas d'échec de la thérapie**, une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) sera mise en place pour proposer au patient une nouvelle stratégie de prise en charge de sa douleur.

Ces mesures préventives sont résumées dans l'arbre décisionnel suivant :

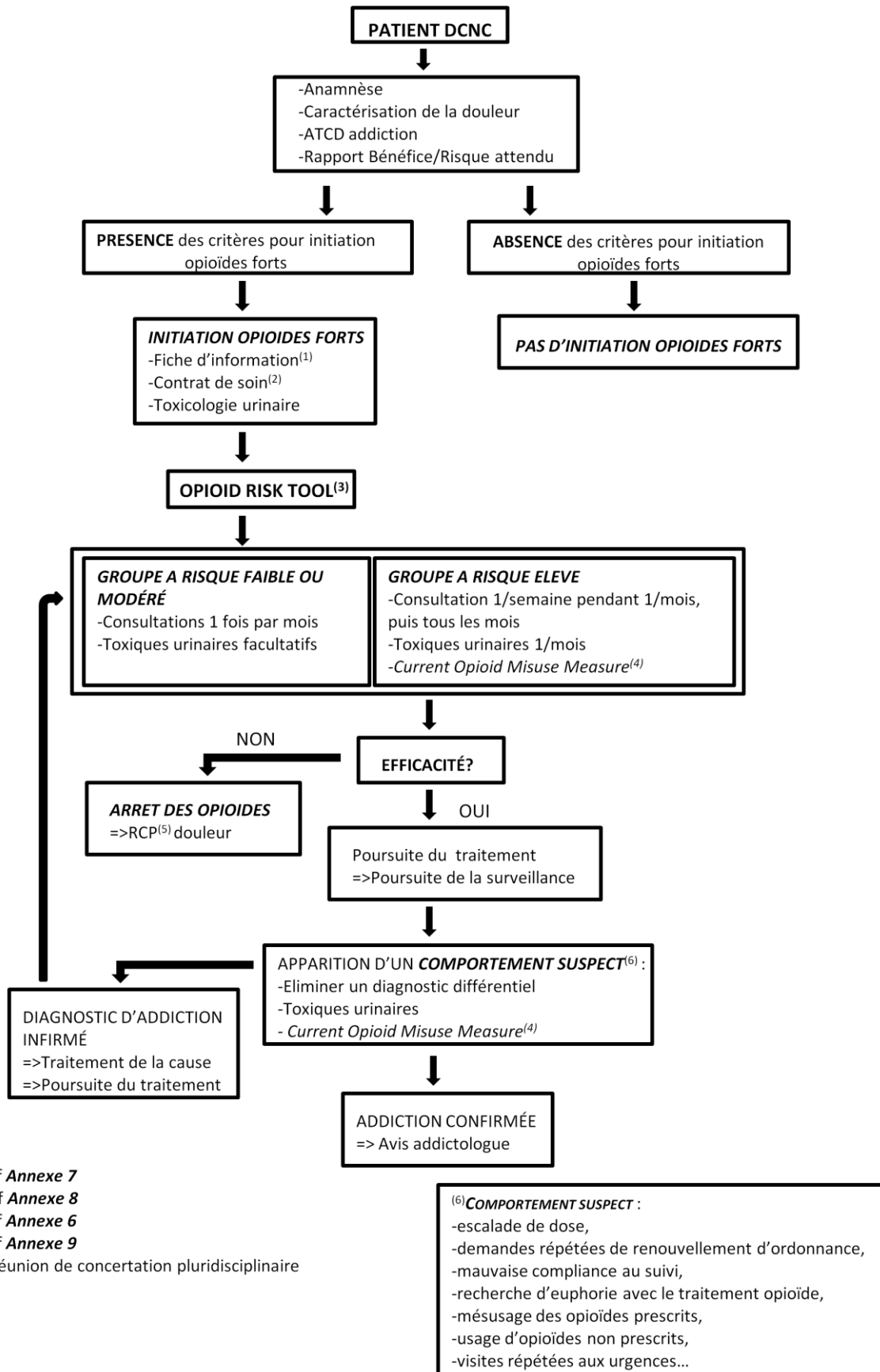


Figure 17 - Algorithme de surveillance du risque addictif dans le cadre d'une thérapie par opioïdes forts chez l'adulte douloureux chronique non cancéreux



### III.2-Curatif : traitement de l'addiction installée

Une fois le diagnostic d'addiction établi, trois types de prise en charge peuvent être proposés : le contrat de soin renforcé, l'initiation d'un traitement de substitution opioïde (méthadone ou buprénorphine), ou un sevrage et abstinence en opioïdes.

Une réunion de concertation pluridisciplinaire aura lieu entre les différents intervenants de santé du patient afin de discuter et proposer la prise en charge la plus cohérente possible pour soulager la douleur et traiter l'addiction. Le choix du traitement sera ensuite discuté avec le patient.

#### **1-Le contrat de soin renforcé** (cf *Annexe 10* - Proposition de contrat de soin renforcé):

Il s'agit d'un contrat écrit et moral, passé entre le patient et le médecin, qui définira un nouveau cadre de prescription et de surveillance, plus strict que le précédent.

Il définit les modalités de surveillance, la régularité du suivi et les moyens de contrôle mis en œuvre. La fréquence des consultations est rapprochée, le contrat comprend des consultations régulières auprès d'un psychologue spécialisé en addictologie ou des entretiens infirmiers auxquels le patient doit se rendre. Ce dernier doit se soumettre aux contrôles urinaires aléatoires demandés par l'équipe soignante. Le rythme de la délivrance est hebdomadaire, bihebdomadaire ou journalier, dans la pharmacie du choix du patient. Le traitement est prescrit par un seul médecin, et celui-ci refusera tout avancement du renouvellement d'ordonnance.

Ce type de prise en charge peut être proposé à des patients :

- connus du praticien, pour lesquels une bonne observance peut être prévisible,
- des patients capables de supporter et accepter la contrainte imposée par ce dispositif,
- des patients pour lesquels le traitement s'est révélé efficace sur leur douleur ou sur l'amélioration de leur qualité de vie,
- des patients ne présentant pas de mésusage du traitement opioïde prescrit,
- des patients ne présentant pas de coaddiction active.

Si ces conditions ne sont pas remplies, il n'est pas recommandé de le proposer au patient.

On considère qu'il y a échec du contrat de soin renforcé si l'efficacité du traitement opioïde n'est pas atteinte ou si le patient n'est pas compliant. En cas d'échec, on pourra proposer au patient un traitement de substitution, ou un sevrage.

## **2-Les Traitements de substitution : méthadone et buprénorphine**

Ce traitement peut être proposé en première intention ou après échec du contrat de soin renforcé ou du sevrage.

La méthadone s'adressera à des patients présentant un mésusage de la voie d'administration, aux patients qui ont accès à d'autres opioïdes (multiples prescripteurs, opioïdes de rue) ou aux patients présentant une polyaddiction. La prise de méthadone doit être connue de tous les intervenants de santé du patient, pour éviter qu'un autre prescripteur ajoute un traitement incompatible ou potentialisant les effets secondaires dangereux.

La buprénorphine sera prescrite à des patients jeunes, ainsi qu'aux patients à haut risque de toxicité avec la méthadone (personnes âgées, usagers de benzodiazépines...).

En cas de douleur, les prises de méthadone ou de buprénorphine seront fractionnées toutes les 6 à 8 heures, pour augmenter l'effet antalgique (105–107). Leur activité antihyperalgésique en fait des molécules intéressantes en cas de douleurs chroniques. En l'absence de douleur, les prises seront uniques.

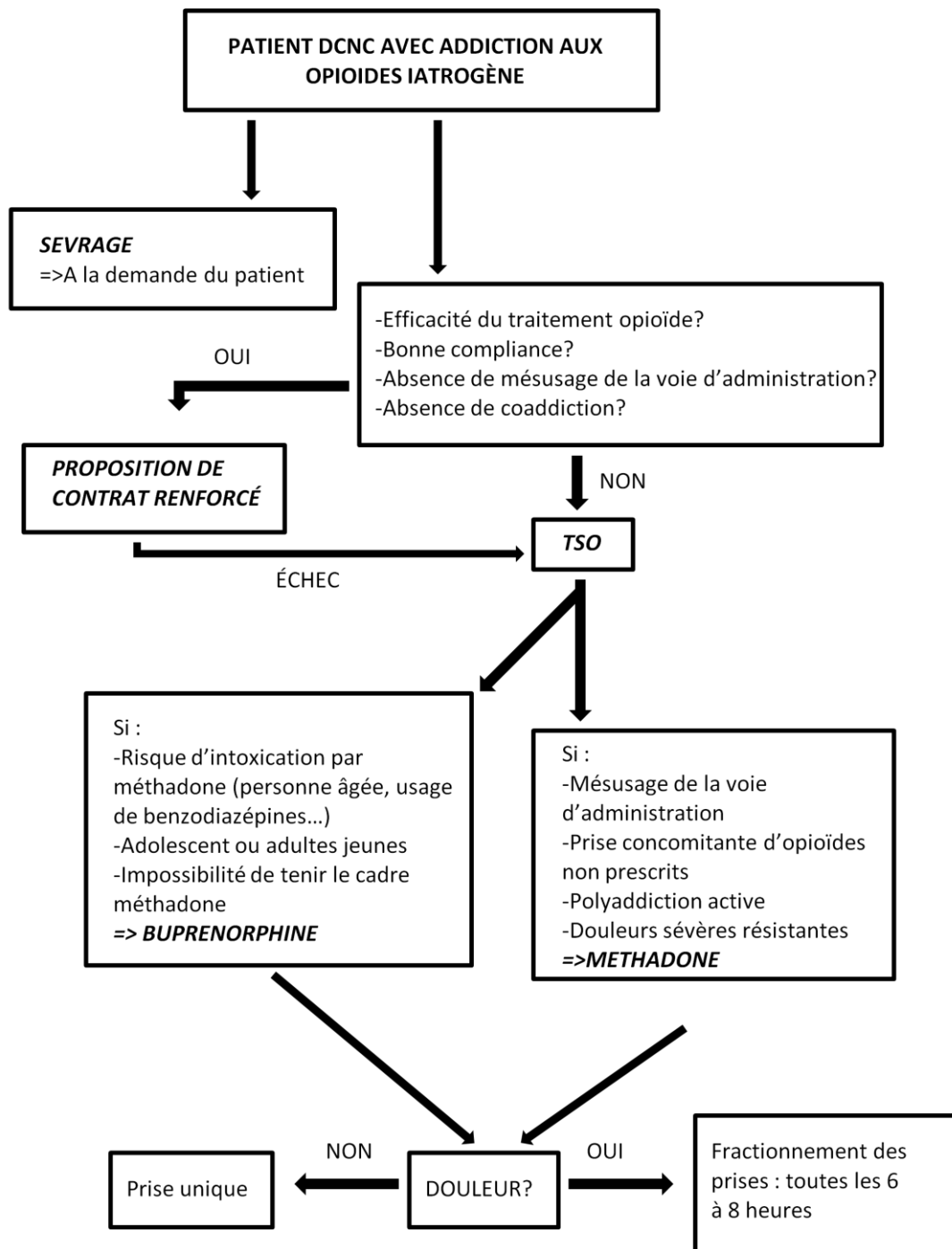
## **3-Le sevrage**

Sa seule indication est le choix du patient.

Le sevrage doit s'effectuer par diminution progressive du traitement opioïde, avec un accompagnement médical des signes de manque. Il s'accompagne d'une prise en charge par un centre d'addictologie classique (consultations de suivi, traitement des comorbidités psychiatriques, psychothérapie, soin groupal...).

Il est impératif de prévenir le patient dans ce cas de la perte de tolérance aux opioïdes, et du risque de surdosage en cas de rechute.

Ces mesures sont résumées dans l'arbre décisionnel suivant :



DCNC : Douleur chronique non cancéreuse  
TSO : Traitement de substitution aux opiacés

Figure 18 - Algorithme de prise en charge de l'addiction iatrogène aux opioïdes forts chez l'adulte douloureux chronique non cancéreux

On observe que les recommandations émanant des algologues et centrées sur la prise en charge de la douleur sont plus en faveur d'un sevrage en cas d'addiction, tandis que les addictologues, en pratique courante, ont plutôt tendance à se tourner vers les traitements de substitution.

Les médecins se tournent plus facilement vers ce qu'ils maîtrisent, d'où l'importance de l'échange entre les différents points de vue afin de proposer la prise en charge la plus adaptée au patient.

L'addiction aux opioïdes dans le cadre des douleurs chroniques non cancéreuses inclut également les addictions aux opioïdes faibles (ou antalgiques de palier 2) non traités ici. Cette problématique est inquiétante par le risque d'intoxication dû aux associations (paracétamol notamment) et l'absence de contrôle de ces médicaments accessibles en vente libre.

# CONCLUSIONS

---

La douleur chronique non cancéreuse est un problème de santé publique majeur. La prévalence de la douleur chronique grave touche 11 % de la population mondiale. Véritable maladie à part entière, ses mécanismes physiopathologiques ne sont pas encore tous élucidés, impliquant une thérapeutique basée sur des connaissances encore incomplètes. Le caractère chronique souligne sa résistance thérapeutique et l'impasse à laquelle sont confrontés les praticiens, ce qui conduit souvent à une escalade thérapeutique.

La thérapie par opioïdes forts (ou antalgiques de palier 3 selon la classification proposée par l'OMS) au long cours est un pan envisageable de cette prise en charge, mais son indication reste controversée, notamment en raison des effets secondaires handicapants comme l'addiction iatrogène. De plus, les opioïdes forts possèdent de nombreuses limites pharmacologiques, comme le phénomène de tolérance et l'hyperalgésie induite par les opioïdes.

Les patients douloureux chroniques représentent une population particulièrement fragile en termes de risque de décompensation psychiatrique, avec principalement la dépression, l'anxiété, sans oublier le risque suicidaire.

En France, le seul opioïde fort possédant une indication dans la douleur chronique est la morphine, les autres étant réservés aux douleurs cancéreuses. On constate en pratique clinique que de nombreux patients douloureux chroniques non cancéreux ont eu recours aux autres opioïdes forts, notamment aux formes à libération immédiate, dans des indications plus ou moins pertinentes, soulignant ainsi le manque d'accompagnement et de recommandations claires auxquelles sont confrontés les praticiens.

Retracer l'histoire de l'opium et de la morphine offre un éclairage nouveau à notre pratique clinique. Première pandémie mondiale de toxicomanie, la morphinomanie a été à l'origine de la naissance de l'héroïne, et d'une prise en charge de la douleur négligée du fait de la « phobie » d'une addiction secondaire. L'apparition d'une réglementation autour de la prescription d'opioïdes forts, une préoccupation grandissante du soulagement de la douleur ainsi que l'observation d'un nombre réduit d'addictions iatrogènes dans le cadre des douleurs cancéreuses ont permis de questionner la place de ces molécules dans les douleurs chroniques. La douleur chronique non cancéreuse reste une indication néanmoins controversée d'opioïdes forts au long cours, notamment par peur d'un risque d'addiction.

La prévalence des addictions aux opioïdes de palier 3 chez l'adulte douloureux chronique reste floue, variant de 0 à 50 % selon les critères diagnostiques employés pour définir les conduites

addictives, les opioïdes étudiés, le type de douleur chronique retenu et surtout la prise en compte des patients possédant des antécédents personnels d'addiction. Cependant, les études s'accordent à penser que le risque d'addiction iatrogène existe, mais qu'il reste faible.

Les spécificités de cette addiction résultent des caractéristiques pharmacologiques des opioïdes et sont à l'origine d'un repérage diagnostique de l'addiction complexe. Les critères de Portenoy et les critères de Savage prennent en compte ces difficultés et évitent les écueils des classifications internationales. En effet, ces classifications retiennent les critères de dépendance physique et de syndrome de sevrage, qui sont imputables aux molécules et non au phénomène addictif. Cependant, l'avènement de la nouvelle édition du DSM-5 tend à y remédier par son approche dimensionnelle et la suppression de certains critères.

L'exemple le plus éloquent sur l'effet collatéral addictif de ces thérapies est celui des Etats-Unis où le fléau s'aggrave. Les chiffres mettent en exergue l'explosion des prescriptions d'opioïdes et des décès par overdoses involontaires les impliquant. L'évolution des profils de toxicomanie à l'héroïne est également inquiétante, lorsqu'on constate que les héroïnomanes de notre époque ont débuté leur abus aux opiacés par des antalgiques opioïdes forts prescrits. Ces constatations interrogent sur une possible dérive de l'addiction aux opioïdes forts prescrits vers l'héroïnomanie.

Pour aider au repérage de ces conduites déviantes, nous disposons de différents outils : le sens clinique du praticien, les outils de dépistage (aucun n'est encore validé) et la toxicologie urinaire.

Après une revue de la littérature scientifique actuelle, nous constatons qu'aucune recommandation française officielle n'existe sur la prise en charge de cette addiction aux opioïdes forts chez l'adulte douloureux chronique. Nous constatons qu'à travers le monde, aucune recommandation ne propose d'éléments dans la prise en charge de l'addiction installée (sauf au Canada). En se basant sur les recommandations existantes sur le plan international, nous proposons deux algorithmes de prise en charge, selon deux temps : préventif (initiation et suivi de la thérapie opioïde au long cours) et curatif (traitement de l'addiction installée). Ces algorithmes nécessitent d'être étayés par d'autres études, mais ont pour but d'aider le praticien dans son exercice quotidien.

Pour le temps préventif, nous proposons une évaluation préalable à l'initiation de la thérapie opioïde, centrée sur le risque addictif. Cette évaluation comprend une évaluation complète du patient, la passation d'un outil de dépistage (Opioid Risk Tool) et une toxicologie urinaire. Le but de ce temps préventif est de respecter les indications de thérapie opioïde, et de stratifier le risque d'apparition d'une addiction secondaire, dont la surveillance dépendra. La surveillance visera à détecter des comportements précis, et s'appuiera sur l'observation du clinicien, la passation d'un outil de dépistage (Current Opioid Misuse Measure) et la toxicologie urinaire.

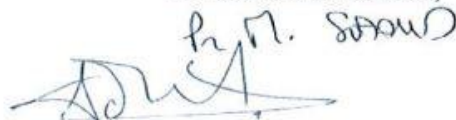
En cas d'addiction détectée, le patient devra être adressé à un addictologue, afin de définir la stratégie thérapeutique la plus appropriée. Ces décisions et discussions seront également l'objet d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, afin de poursuivre une prise en charge de la douleur sans opioïde. L'addictologue pourra alors proposer un sevrage (selon le choix du patient), un contrat de soin renforcé (défini par une poursuite de la thérapie par opioïdes forts dans un cadre de soin plus exigeant, additionné à une prise en charge addictologique classique) ou l'initiation d'un traitement de substitution aux opiacés (buprénorphine ou méthadone, selon des critères prédéfinis).

Ce travail nécessite d'être étayé par des études précisant les données épidémiologiques françaises, validant les outils proposés ainsi que les modalités de surveillance. Cependant, il peut servir de repères pour les praticiens en manque d'information sur cette problématique.

L'addiction aux opioïdes dans la douleur chronique comprend également l'addiction aux opioïdes faibles (ou antalgiques de palier 2). Cette addiction présente des enjeux sanitaires autres mais tout aussi inquiétants, au vu des effets collatéraux liés aux associations tels que le paracétamol et aux difficultés de surveillance de ces produits disponibles en vente libre.

La morphine reste à l'heure actuelle une des grandes avancées de la science, une panacée ayant soulagé de nombreux maux. Néanmoins, la quête du Graal qui lui est associée est marquée par des dommages collatéraux ancrés dans notre société telle que l'héroïnomanie et les effets indésirables majeurs des opioïdes tels que l'addiction et l'overdose, mais l'enfer n'est-il pas pavé de bonnes intentions ? Malgré le service rendu par cette molécule au quotidien pour le monde médical qui est indéniable, sa rencontre avec l'humanité est encore aujourd'hui soumise à de nombreux questionnements...

Le Président de la thèse,



Vu et permis d'imprimer  
Lyon, le **17 SEP. 2014**

VU :  
Le Doyen de la Faculté de Médecine  
Lyon-Est



Professeur Jérôme ETIENNE

VU :  
Pour Le Président de l'Université  
Le Président du Comité de Coordination  
des Etudes Médicales



Professeur François-Noël GILLY

# BIBLIOGRAPHIE

---

1. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain*. 1979 Jun;6(3):249.
2. Care WEC on CPR and AS, Organization WH. Traitement de la douleur cancéreuse et soins palliatifs : rapport d' un Comité d' experts de l' OMS [réuni à Genève du 3 au 10 juillet 1989]. Cancer pain relief and palliative care : report of a WHO expert committee [meeting held in Geneva from 3 to 10 July 1989] [Internet]. 1990 [cited 2014 Jun 29]; Available from: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/39533>
3. Organization WH, Organization WH, others. A new understanding chronic pain. *Kaplan Ed Health Promot Chronic Illn Discov New Qual Health Cph WHO Reg Publ*. 1992;141–226.
4. Practice guidelines for chronic pain management. A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Pain Management, Chronic Pain Section. *Anesthesiology*. 1997 Apr;86(4):995–1004.
5. Dobkin PL, Boothroyd LJ. Prise en charge de la douleur chronique (non cancéreuse): organisation des services de santé. Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé Québec; 2006.
6. Moquet M, Durocher A. Évaluation et suivi de la douleur chronique chez l'adulte en médecine ambulatoire. *Serv Recomm Réf Prof-ANAES*. 1999;1–124.
7. De Santé HA. Douleur chronique: reconnaître le syndrome douloureux chronique, l'évaluer et orienter le patient. St-Denis Plaine HAS. 2008;
8. Leriche R. La chirurgie de la douleur. Masson; 1940. 578 p.
9. Sternbach RA. Pain patients: Traits and treatment. Academic press New York; 1974.
10. Vanhalewyn M, Cerexhe F. Société Scientifique de Médecine Générale. Douleur Chron Recomm Bonne Prat Brux. 2004;
11. Moulin JF, Boureau F. Douleur chronique et psychiatrie. Paris: Masson; 2000.
12. Ospina M, Harstall C. Prevalence of chronic pain: an overview [Internet]. Alberta Heritage Foundation for Medical Research Edmonton, Alberta, Canada; 2002 [cited 2014 Aug 20]. Available from: [http://ihe.ca/documents/prevalence\\_chronic\\_pain\\_0.pdf](http://ihe.ca/documents/prevalence_chronic_pain_0.pdf)
13. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*. 2008 Jun;136(3):380–7.
14. Sherrington CS. The Integrative Action of the Nervous System Scribner. N Y. 1906;
15. Sauleau P. Physiologie de la douleur. *Serv Explor Fonct Neurol* [Internet]. 2011 [cited 2014 Aug 13]; Available from: <http://www.biotechnozen.com/pdf/nociception-sauleau.pdf>
16. Peyron R. Physiologie de la douleur. *EMC Neurol*. 2007;17–003.



17. Mann C. NEURO-PHYSIOLOGIE DE LA DOULEUR [Internet]. Available from: [http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle\\_2/MID/Ressources\\_locales/Spal/MID\\_Spal\\_Item\\_65-1\\_Douleur\\_%20bases\\_neurophysiologiques.pdf](http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_2/MID/Ressources_locales/Spal/MID_Spal_Item_65-1_Douleur_%20bases_neurophysiologiques.pdf)
18. Marchand S, Saravane D, Gaumont I. Santé mentale et douleur. Springer Science & Business; 2013. 243 p.
19. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 1965 Nov 19;150(3699):971–9.
20. Beaulieu P. Pharmacologie de la douleur. PUM; 2005. 608 p.
21. Maldonado R. Le système opioïde endogène et l'addiction aux drogues. *Ann Pharm Fr*. 2010 Jan;68(1):3–11.
22. Le Bars D, Dickenson AH, Besson JM. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat. *Pain*. 1979 Jun;6(3):283–304.
23. Barber TX. Toward a theory of pain: relief of chronic pain by prefrontal leucotomy, opiates, placebos, and hypnosis. *Psychol Bull*. 1959 Nov;56:430–60.
24. Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B, Bushnell MC. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science*. 1997 Aug 15;277(5328):968–71.
25. Lemogne C, Smagghe P-O, Djian M-C, Caroli F. La douleur chronique en psychiatrie : comorbidité et hypothèses. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. 2004 Jun;162(5):343–50.
26. Cedraschi C. Quels facteurs psychologiques faut-il identifier dans la prise en charge des patients souffrant de lombalgies ? Qu'en est-il de l'anxiété et de la dépression ? Quelles peurs et quelles représentations constituent-elles des écueils ? *Rev Rhum*. 2011 Mar;78, Supplément 2:S70–S74.
27. O'Reilly A. La dépression et l'anxiété dans la douleur chronique: une revue de travaux. *J Thérapie Comport Cogn*. 2011;21(4):126–31.
28. Hooley JM, Franklin JC, Nock MK. Chronic Pain and Suicide: Understanding the Association. *Curr Pain Headache Rep*. 2014;18(8):1–6.
29. Hassett AL, Aquino JK, Ilgen MA. The risk of suicide mortality in chronic pain patients. *Curr Pain Headache Rep*. 2014;18(8):1–7.
30. Fletcher D. Pharmacologie des opioïdes. *EMC - Anesth-Réanimation*. 2011 Jan;8(1):1–22.
31. Raff M, Crosier J, Eppel S, Meyer H, Sarembock B, Webb D. South African guideline for the use of chronic opioid therapy for chronic non-cancer pain. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneesk*. 2014 Jan;104(1 Suppl 1):78–89.
32. Laval G, Sang B, Mallaret M, Villard ML. Nouveaux antalgiques de niveau III de l'Organisation mondiale de la santé. *Rev Médecine Interne*. 2002;23(1):55–70.
33. Vidal. Vidal 2014 : Le Dictionnaire. Édition : 90e édition. Issy-les-Moulineaux: Vidal; 2014. 3287 p.

34. Goldberg JS. Chronic opioid therapy and opioid tolerance: a new hypothesis. *Pain Res Treat.* 2013;2013:407504.
35. Middleton C, Harden J. Acquired pharmaco-dynamic opioid tolerance: a concept analysis. *J Adv Nurs.* 2013 Apr 21;
36. Bases cliniques et pharmacologiques de la rotation des opioïdes. [Httpwwwem-Premiumcomdocelecuniv-Lyon1frdatarevues1624568700010002732](http://www.em-premium.com.docelec.univ-lyon1.fr/data/revues/1624568700010002732) [Internet]. 2008 Feb 17 [cited 2014 Aug 11]; Available from: <http://www.em-premium.com.docelec.univ-lyon1.fr/article/81818/resultatrecherche/1>
37. Allbutt C. On the abuse of hypodermic injections of morphia. [cited 2014 Jun 29]; Available from: <http://publikationen.ub.uni-frankfurt.de/frontdoor/index/index/year/2013/docId/9551>
38. Calvino B. L'hyperalgésie induite par les opioïdes. *Douleurs Eval - Diagn - Trait.* 2013 Oct;14(5):226–33.
39. Silverman SM. Opioid induced hyperalgesia: clinical implications for the pain practitioner. *Pain Physician.* 2009 Jun;12(3):679–84.
40. Simonnet G, Laboureyras E. Les opioïdes: de l'analgésie à l'hyperalgésie. Des dogmes à réexaminer ? *Douleur Analgésie.* 2009 Dec 1;22(4):216–28.
41. Savage SR, Schofferman J. Pharmacological therapies of pain in drug and alcohol addictions. *Pharmacol Ther Drug Alcohol Addict N Y Dekker.* 1995;373–409.
42. Le Marec C. Histoire de l'opium médicinal: Du pavot aux alcaloïdes de l'opium. *Douleurs Eval - Diagn - Trait.* 2004 Apr;5(2):83–98.
43. Duarte DF. [Opium and opioids: a brief history.]. *Rev Bras Anesthesiol.* 2005 Feb;55(1):135–46.
44. Jones J. *The mysteries of opium reveal'd, by Dr. John Jones, ...* Gale ECCO, Print Editions; 2012. 386 p.
45. Maugeais P. Sainte Morphine, fléau de l'humanité. *Hist Économie Société.* 1988;587–608.
46. Quincey T de. *CONFESSIONS D'UN MANGEUR D'OPIUM Témoignage d'un drogué.* Édition : Camion Noir. Rosières-en-Haye (Meurthe et Moselle): Camion blanc; 2012. 300 p.
47. Chast F. L'héroïne a cent ans. Symposium organisé par l'Université de Yale à New-Haven (États-Unis), du 18 au 20 septembre 1998. *Rev Hist Pharm.* 1999;87(322):259–60.
48. Maguet O, Dumand D. Histoire de la constitution d'une norme anti-drogue internationale. *Multitudes.* 2011 Mar 17;n° 44(1):60–3.
49. Chast F. Les origines de la législation sur les stupéfiants en France. *Hist Sci Médicales.* 2009;43(3):293–305.
50. Chast, F. (2002). Les stupéfiants en France: La conscience (1845) du vice (1916) et de la vertu (1999). Actes du 35ème Congrès international d'histoire de la pharmacie, Lucerne, 19, 22.
51. Rosenquist EW. Overview of the treatment of chronic pain [Internet]. 2014. Available from: <http://www.uptodate.com>

52. Laqueille X, El Hassani HE, Lôo H. Toxicomanies aux médicaments opiacés. EMC - Psychiatr. 2010 Jan;7(3):1–8.
53. Reynaud M. Traité d'addictologie. Paris: Médecine Sciences Publications; 2006. 800 p.
54. Jacquet M-M. Histoire et actualité de la clinique des addictions. [cited 2014 Aug 15]; Available from: [http://www.psychanalyse.com/pdf/PSYCHOLOGIE\\_CLINIQUE-addictions\\_10P.pdf](http://www.psychanalyse.com/pdf/PSYCHOLOGIE_CLINIQUE-addictions_10P.pdf)
55. OMS. Prise en charge de l'abus de substances psychoactives [Internet]. Available from: [http://www.who.int/substance\\_abuse/terminology/definition1/fr/](http://www.who.int/substance_abuse/terminology/definition1/fr/)
56. santé O mondiale de la. CIM-10/ICD-10 : Critères diagnostiques pour la recherche. Genève: Editions Masson; 1994. 226 p.
57. Asso AP. DSM-IV-TR Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux : Texte révisé. Édition : 2e. Issy-les-Moulineaux: Editions Masson; 2003. 1064 p.
58. Authier N. DSM-5 et addiction : Fin des abuseurs et dépendants [Internet]. Addictauvergne. [cited 2014 Aug 15]. Available from: <http://www.addictauvergne.fr/dsm-5-v-addiction/>
59. Association AP. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Dsm-5. Édition : 5th edition. Washington, D.C: American Psychiatric Publishing; 2013. 1 p.
60. Goodman A. Addiction: definition and implications. Br J Addict. 1990 Nov 1;85(11):1403–8.
61. Drogues O. addictions, données essentielles. OFDT St-Denis. 2013;
62. WHO | Lexicon of alcohol and drug terms published by the World Health Organization [Internet]. WHO. [cited 2014 Aug 3]. Available from: [http://www.who.int/substance\\_abuse/terminology/who\\_lexicon/en/](http://www.who.int/substance_abuse/terminology/who_lexicon/en/)
63. Olievenstein C. Toxicomanie et psychanalyse. Bulletin de liaison du CNDT. 1989;(15):105–7.
64. Leshner AI. Addiction is a brain disease, and it matters. Science. 1997;278(5335):45–7.
65. Tassin J-P. Neurobiologie de l'addiction: proposition d'un nouveau concept. Inf Psychiatr. 2007;83(2):91–7.
66. Pedinielli J-L, Rouan G. Psychopathologie des addictions, 2e édition. Paris: Presses Universitaires de France - PUF; 2000.
67. Cottraux J. Les thérapies comportementales et cognitives. Édition : 4e. Paris: Editions Masson; 2004. 397 p.
68. Zuckerman M, Bone RN, Neary R, Mangelsdorff D, Brustman B. What is the sensation seeker? Personality trait and experience correlates of the Sensation-Seeking Scales. J Consult Clin Psychol. 1972;39(2):308.
69. McDougall J. Théâtres du Je. Paris: Folio; 2004.
70. Portenoy RK. Chronic opioid therapy in nonmalignant pain. J Pain Symptom Manage. 1990 Feb;5(1 Suppl):S46–62.

71. Serra É. Les outils de repérage d'un risque d'addiction chez les patients douloureux traités par opioïdes. *Douleur Analgésie*. 2012;25(2):67–71.
72. Savage SR. Assessment for addiction in pain-treatment settings. *Clin J Pain*. 2002 Aug;18(4 Suppl):S28–38.
73. National Institute on Drug Abuse. Prescription drugs : abuse and addiction [Internet]. 2011 Oct. Report No.: 11-4881. Available from: <http://www.drugabuse.gov/sites/default/files/rrprescription.pdf>
74. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC grand rounds: prescription drug overdoses - a U.S. epidemic. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012 Jan 13;61(1):10–3.
75. M W, Lh C, Dm M, Rn A, Am M. Drug poisoning deaths in the United States, 1980-2008. *NCHS Data Brief*. 2011 Dec;(81):1–8.
76. Cicero TJ, Ellis MS, Surratt HL, Kurtz SP. The Changing Face of Heroin Use in the United States: A Retrospective Analysis of the Past 50 Years. *JAMA Psychiatry*. 2014 May 28;
77. Dalal S, Bruera E. Access to opioid analgesics and pain relief for patients with cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013 Feb;10(2):108–16.
78. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Statistical bulletin 2011, Demand for treatment [Internet]. 2011. Available from: <http://www.emcdda.europa.eu/stats11/tditab113>
79. Cherny NI, Baselga J, de Conno F, Radbruch L. Formulary availability and regulatory barriers to accessibility of opioids for cancer pain in Europe: a report from the ESMO/EAPC Opioid Policy Initiative. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2010 Mar;21(3):615–26.
80. Fishbain DA, Cole B, Lewis J, Rosomoff HL, Rosomoff RS. What percentage of chronic nonmalignant pain patients exposed to chronic opioid analgesic therapy develop abuse/addiction and/or aberrant drug-related behaviors? A structured evidence-based review. *Pain Med Malden Mass*. 2008 Jun;9(4):444–59.
81. Edlund MJ, Sullivan M, Steffick D, Harris KM, Wells KB. Do users of regularly prescribed opioids have higher rates of substance use problems than nonusers? *Pain Med Malden Mass*. 2007 Dec;8(8):647–56.
82. Noble M, Treadwell JR, Tregear SJ, Coates VH, Wiffen PJ, Akafomo C, et al. Long-term opioid management for chronic noncancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD006605.
83. Boscarino JA, Rukstalis M, Hoffman SN, Han JJ, Erlich PM, Gerhard GS, et al. Risk factors for drug dependence among out-patients on opioid therapy in a large US health-care system. *Addict Abingdon Engl*. 2010 Oct;105(10):1776–82.
84. Boscarino JA, Rukstalis MR, Hoffman SN, Han JJ, Erlich PM, Ross S, et al. Prevalence of prescription opioid-use disorder among chronic pain patients: comparison of the DSM-5 vs. DSM-4 diagnostic criteria. *J Addict Dis*. 2011 Sep;30(3):185–94.
85. Minozzi S, Amato L, Davoli M. Development of dependence following treatment with opioid analgesics for pain relief: a systematic review. *Addict Abingdon Engl*. 2013 Apr;108(4):688–98.

86. Clinical Tools, Inc, National Institute on Drug Abuse. opioid risk tool [Internet]. Available from: <http://www.opioidrisk.com/>
87. Bohn TM, Levy LB, Celin S, Starr TD, Passik SD. Screening for abuse risk in pain patients. *Adv Psychosom Med*. 2011;30:113–24.
88. Sehgal N, Manchikanti L, Smith HS. Prescription opioid abuse in chronic pain: a review of opioid abuse predictors and strategies to curb opioid abuse. *Pain Physician*. 2012 Jul;15(3 Suppl):ES67–92.
89. Starrels JL, Becker WC, Alford DP, Kapoor A, Williams AR, Turner BJ. Systematic review: treatment agreements and urine drug testing to reduce opioid misuse in patients with chronic pain. *Ann Intern Med*. 2010 Jun 1;152(11):712–20.
90. Weissman DE, Haddox JD. Opioid pseudoaddiction — an iatrogenic syndrome. *Pain*. 1989 Mar;36(3):363–6.
91. Weissman DE. Understanding pseudoaddiction. *J Pain Symptom Manage*. 1994 Feb;9(2):74.
92. ANSM, CEIP. ASOS (Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées) Résultats de l'enquête 2012 [Internet]. 2012. Available from: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/7577a784f37088f85849da4c801080a4.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7577a784f37088f85849da4c801080a4.pdf)
93. ANSM, CEIP. DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances) Résultats de l'enquête 2011 [Internet]. 2011. Available from: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/4473fb6edabe70f675f8669550dae93f.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4473fb6edabe70f675f8669550dae93f.pdf)
94. ANSM, CEIP. OPEMA (Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire) Résultats de l'enquête 2012 [Internet]. 2012. Available from: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/c67f6ab3530d0be93235bb31d1c5d097.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c67f6ab3530d0be93235bb31d1c5d097.pdf)
95. ANSM, CEIP. OPPIDUM (Observation des Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) Résultats de l'enquête 2012 [Internet]. 2012. Available from: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/45436a0d0205379043b0e3de2be48648.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/45436a0d0205379043b0e3de2be48648.pdf)
96. ANSM, CEIP. OSIAP (Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus Possibles) Résultats de l'enquête 2012 [Internet]. 2012. Available from: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/ccf1b031de966fdc90fae91647ab8461.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ccf1b031de966fdc90fae91647ab8461.pdf)
97. Perrot S, Bannwarth B, Bertin P, Javier R-M, Glowinski J, Le Bars M, et al. Utilisation de la morphine dans les douleurs rhumatologiques non cancéreuses: les recommandations de Limoges. *Rev Rhum*. 1999;66:651–7.
98. Kalso E, Allan L, Dellemijn PLI, Faura CC, Ilias WK, Jensen TS, et al. Recommendations for using opioids in chronic non-cancer pain. *Eur J Pain Lond Engl*. 2003;7(5):381–6.

99. Vergne-Salle P, Laroche F, Bera-Louville A, Marty M, Javier R-M, Perrot S. Les opioïdes forts dans les douleurs ostéo-articulaires non cancéreuses : revue de la littérature et recommandations pour la pratique clinique : « Les recommandations de Limoges 2010 ». *Douleurs Eval - Diagn - Trait.* 2012 Dec;13(6):259–75.
100. Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, Adler JA, Ballantyne JC, Davies P, et al. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *J Pain Off J Am Pain Soc.* 2009 Feb;10(2):113–30.
101. Manchikanti L, Abdi S, Atluri S, Balog CC, Benyamin RM, Boswell MV, et al. American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain: Part 2--guidance. *Pain Physician.* 2012 Jul;15(3 Suppl):S67–116.
102. National Opioid Use Guideline Group (NOUGG). Canadian Guideline for Safe and Effective Use of Opioids for Chronic Non-Cancer Pain [Internet]. 2010. Available from: <http://nationalpaincentre.mcmaster.ca/opioid/>
103. Jovey RD. Opioids, pain and addiction – practical strategies. *Br J Pain.* 2012 Feb 1;6(1):36–42.
104. OMS | Chapitre 3: Résolution des problèmes de santé mentale [Internet]. WHO. [cited 2014 Aug 24]. Available from: <http://www.who.int/whr/2001/chapter3/fr/index3.html>
105. Agence Nationale d’Evaluation et d’Accréditation en Santé, Fédération Française d’Addictologie. Conférence de consensus-Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution [Internet]. 2004. Available from: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/TSO\\_court.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/TSO_court.pdf)
106. Observatoire des Médicaments, des Dispositifs médicaux et des, Innovation thérapeutiques – région Centre, - OMÉDIT -. Fiche Bon Usage - Prise en charge en URGENCE de la douleur nociceptive chez le patient sous Traitement de Substitution aux Opiacés (TSO) par buprénorphine haut dosage : Subutex® ou Suboxone® [Internet]. 2013. Available from: [http://www.omedit-centre.fr/fichiers/upload/Douleur-nociceptive\\_Patient-sous-TSO.pdf](http://www.omedit-centre.fr/fichiers/upload/Douleur-nociceptive_Patient-sous-TSO.pdf)
107. Desgagné S. Utilisation de la méthadone dans le traitement de la douleur [Internet]. Programme de gestion thérapeutique des médicaments, Québec; 2009. Available from: [http://pgtm.org/documentation/FSW/Methadone\\_ES\\_20090226.pdf](http://pgtm.org/documentation/FSW/Methadone_ES_20090226.pdf)
108. Webster LR, Webster RM. Predicting aberrant behaviors in opioid-treated patients: preliminary validation of the Opioid Risk Tool. *Pain Med Malden Mass.* 2005 Dec;6(6):432–42.
109. Butler SF, Budman SH, Fernandez KC, Houle B, Benoit C, Katz N, et al. Development and validation of the Current Opioid Misuse Measure. *Pain.* 2007 Jul;130(1-2):144–56.

# ANNEXES

---

**Annexe 1 - Opioid risk tool (86)**

Mark each Item Score Item Score

box that applies If Female If Male

		Femme	Homme
1. Family History of Substance Abuse Alcohol	Alcohol	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 3
	Illegal Drugs	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
	Prescription Drugs	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 4
2. Personal History of Substance Abuse	Alcohol	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3
	Illegal Drugs	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 4
	Prescription Drugs	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 5
3. Age	(Mark box if 16 – 45)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1
4. History of Preadolescent Sexual Abuse		<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0
5. Psychological Disease	-Attention Deficit Disorder, Obsessive Compulsive Disorder, Bipolar, Schizophrenia	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 2
	-Depression	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1

Total Score Risk Category :

Low Risk 0 – 3

Moderate Risk 4 – 7

High Risk > 8



**Annexe 2 - SOAPP-R : Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain- Revised (86)**

The following are some questions given to patients who are on or being considered for medication for their pain. Please answer each question as honestly as possible. There are no right or wrong answers.

	Never 0	Seldom 1	Sometimes 2	Often 3	Very often 4
1. How often do you have mood swings?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. How often have you felt a need for higher doses of medication to treat your pain?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. How often have you felt impatient with your doctors?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. How often have you felt that things are just too overwhelming that you can't handle them?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. How often is there tension in the home?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. How often have you counted pain pills to see how many are remaining?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. How often have you been concerned that people will judge you for taking pain medication?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. How often do you feel bored?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. How often have you taken more pain medication than you were supposed to?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. How often have you worried about being left alone?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. How often have you felt a craving for medication?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. How often have others expressed concern over your use of medication?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. How often have any of your close friends had a problem with alcohol or drugs?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. How often have others told you that you had a bad temper?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. How often have you felt consumed by the need to get pain medication?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. How often have you run out of pain medication early?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

17. How often have others kept you from getting what you deserve?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. How often, in your lifetime, have you had legal problems or been arrested?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. How often have you attended an AA or NA meeting?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. How often have you been in an argument that was so out of control that someone got hurt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. How often have you been sexually abused?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. How often have others suggested that you have a drug or alcohol problem?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. How often have you had to borrow pain medications from your family or friends?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. How often have you been treated for an alcohol or drug problem?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Score > 18 = high risk population

### **Annexe 3 - Diagnosis, Intractability, Risk, and Efficacy Score (86)**

D.I.R.E. Score: Patient Selection for Chronic Opioid Analgesia

For each factor, rate the patient's score from 1-3 based on the explanations in the right hand column.

Score	Factor	Explanation
	Diagnosis	1 = Benign chronic condition with minimal objective findings or no definite medical diagnosis. Examples: fibromyalgia, migraine headaches, nonspecific back pain. 2 = Slowly progressive condition concordant with moderate pain, or fixed condition with moderate objective findings. Examples: failed back surgery syndrome, back pain with moderate degenerative changes, neuropathic pain. 3 = Advanced condition concordant with severe pain with objective findings. Examples: severe ischemic vascular disease, advanced neuropathy, severe spinal stenosis.
	Intractability	1 = Few therapies have been tried and the patient takes a passive role in his/her pain management process. 2 = Most customary treatments have been tried but the patient is not fully engaged in the pain management process, or barriers prevent (insurance, transportation, medical illness). 3 = Patient fully engaged in a spectrum of appropriate treatments but with inadequate response.
	Risk	(R = Total of P + C + R + S below)
	Psychological	1 = Serious personality dysfunction or mental illness interfering with care. Example: personality disorder, severe affective disorder, significant personality issues. 2 = Personality or mental health interferes moderately. Example: depression or anxiety disorder. 3 = Good communication with clinic. No significant personality dysfunction or mental illness.
	Chemical Health	1 = Active or very recent use of illicit drugs, excessive alcohol, or prescription drug abuse. 2 = Chemical copper (uses medications to cope with stress) or history of CD in remission. 3 = No CD history. Not drug-focused or chemically reliant.
	Reliability	1 = History of numerous problems: medication misuse, missed appointments, rarely follows through. 2 = Occasional difficulties with compliance, but generally reliable. 3 = Highly reliable patient with meds, appointments & treatment.
	Social Support	1 = Life in chaos. Little family support and few close relationships. Loss of most normal life roles. 2 = Reduction in some relationships and life roles. 3 = Supportive family/close relationships. Involved in work or school and no social isolation.
	Efficacy score	1 = Poor function or minimal pain relief despite moderate to high doses. 2 = Moderate benefit with function improved in a number of ways (or insufficient info – hasn't tried opioid yet or very low doses or too short of a trial). 3 = Good improvement in pain and function and quality of life with stable doses over time.

\_\_\_ Total score = D + I + R + E

Score 7-13 : Not a suitable candidate for long-term opioid analgesia

Score 14-21 : May be a candidate for long-term opioid analgesia

#### **Annexe 4 - The CAGE ou CAIGE-AID (86)**

The CAGE or CAGE-AID should be preceded by these two questions:

1. Do you drink alcohol?
2. Have you ever experimented with drugs?

If the patient only drinks alcohol, then ask the CAGE questions. If the patient has experimented with drugs, ask the CAGE-AID questions.

CAGE-AID questions:

Cut Down	Have you ever felt you ought to cut down on your drinking or drug use?
Annoyed	Have people annoyed you by criticizing your drinking or drug use?
Guilty	Have you ever felt bad or guilty about your drinking or drug use?
Eye Opener	Have you ever had a drink or used drugs first thing in the morning to steady your nerves or get rid of a hangover?

## **Annexe 5 - COMM : Current Opioid Misuse Measure (86)**

Please answer each question as honestly as possible. Keep in mind that we are only asking about the past 30 days. There are no right or wrong answers. If you are unsure about how to answer the question, please give the best answer you can.

<b><i>Please answer the questions using the following scale:</i></b>	Never 0	Seldom 1	Sometimes 2	Often 3	Very often 4
1. In the past 30 days, how often have you had trouble with thinking clearly or had memory problems?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. In the past 30 days, how often do people complain that you are not completing necessary tasks? (i.e., doing things that need to be done, such as going to class, work or appointments)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. In the past 30 days, how often have you had to go to someone other than your prescribing physician to get sufficient pain relief from medications? (i.e., another doctor, the Emergency Room, friends, street sources)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. In the past 30 days, how often have you taken your medications differently from how they are prescribed?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. In the past 30 days, how often have you seriously thought about hurting yourself?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. In the past 30 days, how much of your time was spent thinking about opioid medications (having enough, taking them, dosing schedule, etc.)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. In the past 30 days, how often have you been in an argument?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. In the past 30 days, how often have you had trouble controlling your anger (e.g., road rage, screaming, etc.)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. In the past 30 days, how often have you needed to take pain medications belonging to someone else?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. In the past 30 days, how often have you been worried about how you're handling your medications?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. In the past 30 days, how often have others been worried about how you're handling your medications?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. In the past 30 days, how often have you had to make an emergency phone call or show up at the clinic without an	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

appointment?					
13. In the past 30 days, how often have you gotten angry with people?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. In the past 30 days, how often have you had to take more of your medication than prescribed?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. In the past 30 days, how often have you borrowed pain medication from someone else?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. In the past 30 days, how often have you used your pain medicine for symptoms other than for pain (e.g., to help you sleep, improve your mood, or relieve stress)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. In the past 30 days, how often have you had to visit the Emergency Room?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A score of 9 or higher : people at high risk of misusing their medication.

**Annexe 6 - ORT : Opioid Risk tool, traduit en français d'après Webster et al, Predicting aberrant behaviors in opioid-treated patients: preliminary validation of the Opioid Risk Tool, 2005 (108)**

		Femme	Homme
<b>1-Antécédent familial d'abus de substance</b>	Alcool	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 3
	Drogues illicites	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
	Médicaments d'ordonnance	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 4
<b>2-Antécédent personnel d'abus de substance</b>	Alcool	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 3
	Drogues illicites	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 4
	Médicaments d'ordonnance	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 5
<b>3-Age</b>	Cocher si âge entre 16 et 45 ans	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1
<b>4-Antécédent d'abus sexuel dans la préadolescence</b>		<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 0
<b>5-Trouble psychologique</b>	TDA*, TOC**, Trouble Bipolaire, Schizophrénie	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 2
	Dépression	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 1

TDA = Trouble Déficit de l'Attention

TOC = Trouble Obsessionnel Compulsif

Total :

0-3 : Risque faible

4-7 : Risque modéré

8 et + : Risque élevé

## **Annexe 7 - Information préalable à l'initiation d'un traitement par opioïdes forts pour le traitement de douleurs chroniques, d'après Canadian Guideline for safe and effective use of opioids for chronic non-cancer pain, 2010 (102)**

Les opioïdes forts sont des médicaments utilisés pour aider à soulager vos douleurs. Il existe plusieurs molécules (par exemple : morphine, oxycodone, fentanyl, skénan<sup>®</sup>, actiskénan<sup>®</sup>, oxynorm<sup>®</sup>, oxycontin<sup>®</sup>, durogésic<sup>®</sup>...)

Les opioïdes vous sont proposés pour améliorer votre activité et diminuer vos douleurs. Les objectifs du traitement ont été définis entre vous et votre médecin.

Il existe de nombreux effets secondaires, qui peuvent être contrôlés pour la plupart, notamment à travers une augmentation des doses progressives, et des traitements symptomatiques. Les principaux effets secondaires sont : la nausée, la constipation, la somnolence, les vertiges, la sécheresse cutanée, le prurit, et les vomissements.

Il existe un risque de développer une addiction, que votre médecin surveillera, à travers les entretiens, des questionnaires, et des tests urinaires. L'addiction signifie qu'une personne utilise un médicament pour se procurer du plaisir ou soulager un malaise intérieur, et ne parvient pas à contrôler son envie de consommer le médicament.

Les opioïdes peuvent vous soulager, mais leur usage comporte des risques, qui peuvent être évités si :

- vous prenez le traitement tel que le médecin vous l'a prescrit.
- ne conduisez pas au moment où le traitement est augmenté, ou s'il vous rend confus, ou somnolent.
- ne prenez pas d'autres opioïdes que ceux prescrits par votre médecin.
- ne partagez pas votre traitement avec d'autres personnes.
- gardez vos médicaments en lieu sûr, dans un endroit inaccessible aux enfants.

Si vous n'êtes pas en capacité de respecter ces règles, le traitement opioïdes n'est pas fait pour vous.

Si vous arrêtez brutalement votre traitement, vous ressentirez un syndrome de manque physique. Le syndrome de manque ne signifie pas que vous êtes addict, mais simplement que vous avez arrêté le traitement trop rapidement. Votre médecin vous indiquera comment le diminuer pour ne pas ressentir ce syndrome de manque.

Les symptômes de manque ressemblent à une grippe (nausée, diarrhée, frissons).

Ce syndrome de manque n'est pas dangereux, mais peut être très désagréable.

Si vous souhaitez stopper votre traitement, prévenez votre médecin qui vous indiquera la manière de le faire.

L'overdose aux opioïdes est peu fréquente, mais vous et votre famille doivent en connaître les signes. Les opioïdes ne représentent pas de danger au long court, mais peuvent être dangereux à l'initiation ou au moment de l'augmentation des doses.

L'overdose se manifeste principalement par une pensée et une respiration ralenties, et peut avoir pour conséquences des dommages au niveau cérébral et même la mort.

Le mélange d'opioïdes avec de l'alcool, des médicaments prescrits pour l'anxiété ou l'insomnie, augmente grandement le risque d'overdose.



L'initiation du traitement constitue une période d'essai d'un mois, au terme de laquelle, l'efficacité et le rapport bénéfices/risques seront réévalués, avant d'envisager de l'utiliser au long cours.

L'objectif de ce traitement est d'obtenir une diminution de votre douleur actuelle d'au moins 30%, et d'améliorer votre qualité de vie.

L'arrêt du traitement sera discuté en cas de non respect du contrat d'objectif et de moyen, en l'absence de soulagement satisfaisant après le premier mois de traitement, d'effets indésirables insupportables, ou en cas d'amélioration substantielle de la symptomatologie douloureuse, des capacités fonctionnelles et de la qualité de vie, par le biais de traitements plus spécifiques ou non médicamenteux.

Date, Nom et Prénom du patient,  
Signature

Date, Nom et Prénom du médecin,  
Signature

**Annexe 8 - Proposition de contrat de soin, d'après Canadian Guideline for safe and effective use of opioids for chronic non-cancer pain, 2010 (102)**

Nous nous engageons à travers ce contrat à initier une médication par opioïdes forts, dans le but de traiter vos douleurs chroniques.

Ce traitement est soumis à une législation, que le médecin et le patient s'engagent à respecter.

A travers ce contrat : Je, soussigné(e) (*Nom et Prénom du patient*), m'engage à :

-Ne pas rechercher d'autres opioïdes forts, seul le Dr (*Nom et Prénom du médecin*) me prescrira ce traitement.

-Respecter la prescription et ne pas consommer plus que ce que l'ordonnance indique.

-Ne pas partager mon traitement (famille, amis...) et ne pas prendre de médicaments appartenant à quelqu'un d'autre.

-Conserver mon traitement dans un lieu sécurisé, non accessible aux enfants.

-S'il vient à me manquer des médicaments, le Dr (*Nom du médecin*) n'avancera pas la date du renouvellement de mon ordonnance, et j'attendrai la date prévue de renouvellement.

-Aller chercher mes médicaments dans une seule pharmacie, de mon choix : (*Nom de la pharmacie*).

-Me soumettre à des tests urinaires à la demande de mon médecin.

J'ai pris connaissance du document d'information préalable à l'initiation du traitement.

Je soussigné (*Nom et Prénom du patient*), m'engage à respecter ce contrat.

J'ai compris que si je ne respecte pas ce contrat, le Dr (*Nom et Prénom du médecin*) mettra fin à la prescription d'opioïdes.

*Date et signature du patient*

*Date et signature du médecin*

**Annexe 9 - COMM : Current Opioid Misuse Measure, traduction française, d'après Butler et al, Development and validation of the Current Opioid Misuse Measure, 2007 (109)**

	Jamais 0	Rarement 1	Parfois 2	Souvent 3	Très souvent 4
1-Dans les 30 derniers jours, à quelle fréquence avez-vous eu des difficultés à penser clairement, ou eu des problèmes de mémoire ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2-Dans les 30 derniers jours, à quelle fréquence les gens se plaignent que vous n'effectuez pas des tâches essentielles ? (c'est-à-dire faire des choses qui doivent être faites, comme aller en cours, au travail, ou à des rendez-vous)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3-Dans les 30 derniers jours, à quelle fréquence devez-vous aller voir quelqu'un d'autre que votre médecin prescripteur pour obtenir un soulagement suffisant de la douleur par les médicaments ? (c'est-à-dire un autre docteur, un service d'urgences, des amis ou un fournisseur de rue)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4-Dans les 30 derniers jours, à quelle fréquence avez-vous pris vos médicaments différemment de ce qui est prescrit ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5-Dans les 30 derniers jours, à quelle fréquence avez-vous pensé à vous faire du mal ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6-Dans les 30 derniers jours, à quelle fréquence votre temps a été passé à penser à vos médicaments opioïdes ? (à la quantité suffisante, aux prises, aux contrôles urinaires ...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7-Dans les 30 derniers jours, à quelle fréquence vous êtes-vous disputés ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8-Dans les 30 derniers jours, à quelle fréquence avez-vous eu des difficultés à contrôler votre colère ? (rage au volant, hurlements, etc ...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9-Dans les 30 derniers jours, à quelle fréquence avez-vous eu besoin de prendre les antalgiques de quelqu'un d'autre ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10-Dans les 30 derniers jours, à quelle fréquence vous êtes vous inquiétés de la façon dont vous gériez vos médicaments ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11-Dans les 30 derniers jours, à quelle fréquence les autres se sont inquiétés de la façon dont vous gériez vos médicaments ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12-Dans les 30 derniers jours, à quelle fréquence avez-vous					

du passer un appel urgent ou vous rendre chez votre prescripteur sans rendez-vous ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13-Dans les 30 derniers jours, à quelle fréquence vous êtes vous fâchés avec quelqu'un ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14-Dans les 30 derniers jours, à quelle fréquence avez-vous dû prendre plus de médicaments que ce qui est prescrit ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15-Dans les 30 derniers jours, à quelle fréquence avez-vous emprunté les antalgiques de quelqu'un d'autre ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16-Dans les 30 derniers jours, à quelle fréquence avez-vous utilisé vos antalgiques pour d'autres symptômes que la douleur ? (exemples : pour vous aider à dormir, pour améliorer votre humeur, ou soulager le stress)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17-Dans les 30 derniers jours, à quelle fréquence avez-vous dû vous rendre aux urgences ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Score > ou = 9 : échelle positive

Score < 9 : échelle négative

## **Annexe 10 - Contrat de soin renforcé**

Nous nous engageons à travers ce contrat à poursuivre une médication par opioïdes forts qui s'est avérée efficace, malgré l'apparition secondaire d'une addiction aux opioïdes.

Après avoir pris connaissance et discuté des différentes options thérapeutiques avec votre médecin prescripteur et votre addictologue (traitement de substitution aux opiacés et sevrage), vous avez décidé ensemble de poursuivre la thérapie opioïde, et de traiter votre addiction auprès d'un centre de consultation en addictologie.

Cette thérapie implique le respect du contrat ci-dessous, qui pourra être rompu en cas de non respect de celui-ci.

En cas d'échec de ce contrat renforcé, le praticien s'engage à revoir avec vous les autres options thérapeutiques pour traiter au mieux votre addiction. Le traitement de vos douleurs sera également réévalué par votre médecin de la douleur.

Par ce contrat : Je, soussigné(e) (*Nom et Prénom du patient*), m'engage à :

- ne pas rechercher d'autres opioïdes forts, seul le Dr (*Nom et Prénom du médecin*) me prescrira ce traitement.

- respecter la prescription et ne pas consommer plus d'opioïdes que ce que l'ordonnance indique.

- ne pas partager mon traitement (famille, amis...) et ne pas prendre de médicaments appartenant à quelqu'un d'autre. Je m'assurerai que le traitement est dans un lieu sécurisé, non accessible aux enfants.

- s'il vient à me manquer des médicaments, le Dr (*Nom et Prénom du médecin*) n'avancera pas la date du renouvellement de mon ordonnance, et j'attendrai la date prévue de renouvellement.

- aller chercher mes médicaments dans une seule pharmacie, de mon choix : (*Nom de la pharmacie*).

- me soumettre à des tests urinaires à la demande de l'équipe soignante.

- me rendre aux différents rendez-vous soignants qui me sont indiqués (médecin, psychologue, infirmier...).

J'ai pris connaissance du document d'information préalable à l'initiation du traitement.

Je soussigné (*Nom et Prénom du patient*), m'engage à respecter ce contrat.

J'ai compris que si je ne respecte pas ce contrat, le Dr (*Nom et Prénom du médecin*) mettra fin à la prescription d'opioïdes.

*Date et signature du patient*

*Date et signature du médecin*

**SEROT Jeanne-Marie**

État des lieux et proposition de recommandations : L'addiction aux opioïdes forts chez l'adultes douloureux chronique non cancéreux

Nbr 123 p. 18 f. 15 tab.

Th. Méd : Lyon 2014 n°

---

**RÉSUMÉ :**

La douleur chronique non cancéreuse est une problématique de santé publique et constitue un enjeu de soin épineux. La chronicité signe une résistance thérapeutique, qui complique les modalités de prise en charge et incite les praticiens à entrer dans une escalade du soin qui peut s'avérer nocive. Les opioïdes forts (ou antalgiques de palier 3 selon la classification de l'OMS) dans ce contexte en sont un exemple et leur usage reste controversé, notamment par rapport au risque de survenue d'une addiction iatrogène. Des recommandations officielles françaises n'existent pas à l'heure actuelle sur l'addiction aux antalgiques de palier 3 chez l'adulte douloureux chronique.

Ce travail de thèse a pour objet de proposer des recommandations de prise en charge selon deux temps : la prévention de l'apparition de l'addiction aux antalgiques de palier 3 en cas d'indication d'opioïdes forts pour le traitement de la douleur chronique non cancéreuse chez l'adulte et la prise en charge de l'addiction survenue dans ce cadre thérapeutique.

A travers une mise au point des connaissances actuelles sur la douleur chronique non cancéreuse, les opioïdes forts et l'addiction, ainsi qu'une lecture des recommandations internationales et françaises, nous proposons des outils pratiques tels qu'un contrat de soin, une fiche d'information et des outils de repérage. Deux algorithmes de prise en charge sont également développés, l'un intéressant le temps préventif de cette addiction (relatif à l'initiation et la surveillance de ce risque addictif), l'autre centré sur le temps curatif (avec trois modalités thérapeutiques envisageables : sevrage, contrat de soin renforcé et traitement de substitution aux opiacés).

---

**MOTS CLÉS :** -Addiction  
-Mésusage  
-Antalgiques  
-Opioïdes forts  
-Douleur chronique  
-Recommandations

---

**JURY :**

Président : Monsieur le Professeur M. SAOUD  
Membres : Monsieur le Professeur F. ZOULIM  
Monsieur le Professeur F. AUBRUN  
Monsieur le Docteur P. LACK

---

**DATE DE SOUTENANCE :** 14 octobre 2014

---

**Adresse de l'auteur :** [jeanne-marie.serot@chu-lyon.fr](mailto:jeanne-marie.serot@chu-lyon.fr)