

Université Toulouse III – Paul Sabatier
Faculté de Médecine de Toulouse

Année 2018

2018 TOU3 1029

THÈSE

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
SPÉCIALITÉ : MÉDECINE GÉNÉRALE**

**ANTALGIE CHEZ LES PATIENTS SOUS
TRAITEMENT DE SUBSTITUTION AUX OPIACÉS**

Présentée et soutenue publiquement

Le 16 Avril 2018 à Toulouse

Par **Johann OLIVIER**

Pr. Vincent BOUNES

Directeur de Thèse

Devant un jury composé de :

Pr. Sandrine CHARPENTIER

Présidente du jury

Pr. Vincent BOUNES

Assesseur

Dr. Maryse LAPEYRE-MESTRE

Assesseur

Dr. Frédéric BALEN

Assesseur

TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2017

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. GUITARD Jacques
Professeur Honoraire	M. GEDEON André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. PASQUIE M.	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. RIBAUT Louis	Professeur Honoraire	M. CERENE Alain
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. RIBET André	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. MONROZIES M.	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves	Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche	Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude	Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre	Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. BESOMBES Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. BOUNHORE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. PASCAL J.P.	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. CABARROT Etienne	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques	Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BAZEX Jacques	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
		Professeur Honoraire	M. CLANET Michel

Professeurs Émérites

Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CONTÉ Jean	Professeur ARLET-SUAU Elisabeth
Professeur MURAT	Professeur SIMON Jacques
Professeur MANELFE Claude	Professeur FRAYSSE Bernard
Professeur LOUVET P.	Professeur ARBUS Louis
Professeur SARRAMON Jean-Pierre	Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CARATERO Claude	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur ADER Jean-Louis	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur LAZORTHES Yves	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur LARENG Louis	Professeur CHAP Hugues
Professeur JOFFRE Francis	Professeur LAURENT Guy
Professeur BONEU Bernard	Professeur MASSIP Patrice
Professeur DABERNAT Henri	
Professeur BOCCALON Henri	

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-Entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. CALVAS Patrick	Génétique
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne	M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. BONNEVILLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BRASSAT David	Neurologie	M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. FOURNIÉ Pierre	Ophtalmologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. GAME Xavier	Urologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. CHAUVÉAU Dominique	Néphrologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique	M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-Entérologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. LANGIN Dominique	Nutrition		
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne		
M. LAUWERS Frédéric	Anatomie		
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie		
M. MALAUDA Bernard	Urologie		
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique		
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses		
M. MAZIERES Julien	Pneumologie		
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie		
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-Entérologie		
P.U. Médecine générale		P.U. Médecine générale	
M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale	M. MESTHÉ Pierre	Médecine Générale
		P.A Médecine générale	
		POUTRAIN Jean-Christophe	Médecine Générale

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne	M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. CHAUFOR Xavier	Chirurgie Vasculaire
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-Entérologie	Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. GARRIDO-STOWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. COURBON Frédéric	Biophysique	Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	M. HUYGHE Eric	Urologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologie	M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique	M. OTAL Philippe	Radiologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. SOLER Vincent	Ophtalmologie
M. GALINIER Michel	Cardiologie	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile	M. TACK Ivan	Physiologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. YSEBAERT Loic	Hématologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention		
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique		
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	P.U. Médecine générale	
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	Médecine Générale
M. KAMAR Nassim	Néphrologie		
M. LARRUE Vincent	Neurologie		
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie		
M. MALECAZE François (C.E)	Ophtalmologie		
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation		
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie		
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation		
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile		
M. RITZ Patrick	Nutrition		
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie		
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie		
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale		
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie		
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie		
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		

Professeur Associé de Médecine Générale
Pr STILLMUNKES André

Professeur Associé en O.R.L
Pr WOISARD Virginie

M.C.U. - P.H.		M.C.U. - P.H	
M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile	Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. BIETH Eric	Génétique	M. CMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
M. CAVAIIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie	Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
M. CONGY Nicolas	Immunologie	Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	M. CHASSAING Nicolas	Génétique
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie	M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme DE MAS Véronique	Hématologie	Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	M. CORRE Jill	Hématologie
M. DUPUI Philippe	Physiologie	M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie	M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. GANTET Pierre	Biophysique	M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie	M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire	Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
M. HAMDJ Safouane	Biochimie	Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme HITZEL Anne	Biophysique	Mme GALINIER Anne	Nutrition
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie	Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire	M. GASQ David	Physiologie
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique	M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie	M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition	Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
Mme MOREAU Marion	Physiologie	M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire	M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. PILLARD Fabien	Physiologie	M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie	Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène	M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie	Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie	Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. TAFANI Jean-André	Biophysique	M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme TREMOLIERES Florence	Biologie du développement	Mme VALLET Marion	Physiologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie	M. VERGEZ François	Hématologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique	Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M.C.U. Médecine générale		M.C.U. Médecine générale	
M. BRILLAC Thierry		M. BISMUTH Michel	Médecine Générale
Mme DUPOUY Julie		Mme ESCOURROU Brigitte	Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr ABITTEBOUL Yves
 Dr CHICOULAA Bruno
 Dr IRI-DELAHAYE Motoko
 Dr FREYENS Anne

Dr BOYER Pierre
 Dr ANE Serge
 Dr BIREBENT Jordan
 Dr LATROUS Leila

SEPTEMBRE 2017

Remerciements

À ma présidente de jury,

Madame le **Professeur Sandrine Charpentier**,

Professeur des Universités

Praticien hospitalier et Chef de service du Service des Urgences du CHU de Toulouse

À mon directeur de thèse,

Monsieur le **Professeur Vincent Bounes**,

Professeur des Universités

Praticien hospitalier et Chef de service du SAMU 31

À ma directrice de recherche,

Madame le **Docteur Maryse Lapeyre-Mestre**

Maître de Conférences des Universités

Praticien Hospitalier et Directrice du CEIP d'addictovigilance

À mon assesseur,

Monsieur le **Docteur Frédéric Balen**

Praticien Hospitalier du Service des Urgences de Toulouse et du SAMU 31

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de présider et siéger au sein de ce jury afin d'évaluer mon travail ainsi que de votre présence, votre aide et votre enseignement tout au long de mon parcours professionnel. Soyez assurés de mon profond respect.

Sur le plan personnel,

À toute ma famille, merci pour votre soutien infailible toutes ces années, votre aide et votre présence dans les bons comme dans les mauvais moments.

À toi Nina, avec qui je viens de passer trois formidables années qui augurent des années à venir plus merveilleuses encore. Je compte sur toi pour lutter contre ma « rabat-joie »-titude.

À mon parisio-normando-portugais qui n'aura même pas daigné faire 10h de trajet en 205 pour venir m'entendre aujourd'hui, je te remercie de m'avoir laissé garer mon scooter chez toi.

À la team des chatons et toutes ses barquettes de Lu englouties pendant des années. Même si nous nous retrouvons dans quelques temps séparé par l'équateur, j'espère que nos retrouvailles auront toujours cette saveur des bancs de la fac et qu'on sera accueilli comme des rois dans l'hémisphère sud.

À la Coloc 1 et 2 qui m'a permis d'élever mes compétences à la belote, aux jeux-vidéos, d'être malfaisant, aux grasses matinées mais aussi de vivre avec des gens narcoleptiques, des gens qui sont narcolepticophobes (qui gueulent sur les narcoleptiques donc), des gens qui ont la phobie de ranger leur chambre. Merci à cette salle de bain qui a permis de créer certaines situations les plus drôles de ces années. Sans oublier la voisine, 3 étages au-dessus, digne descendante de la Sentinelle.

À la coloc 3 qui m'a permis de me confronter à une nouvelle espèce : l'Artignyticus, plante surtout nocturne, dormant beaucoup en journée mais très active la nuit pour sortir ou travailler.

Aux pharmaciens, qu'ils soient barbus tarbais, gersois, catalans ou d'ailleurs, ou bien même pied noir ou pied cévenol, je ne souhaite rien leur dire. Due à ma future fonction de médecin, je me dois de ne plus leur adresser la parole sauf si c'est pour leur gueuler dessus par téléphone.

Aux médecins et anciens co-internes voire co-externes, nous serons amenés à nous recroiser en dehors et à l'hôpital où j'essayerai habilement de placer mes patients chez vous (et comme dirait Kaa « Aie confiancccccceeee, crois en moi »).

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	- 9 -
ABSTRACT	- 9 -
INTRODUCTION	- 10 -
MATÉRIEL & MÉTHODE.....	- 13 -
RÉSULTATS.....	- 15 -
DISCUSSION	- 21 -
CONCLUSION	- 23 -
LISTE DES TITRES DE TABLEAUX	- 24 -
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	- 25 -
BIBLIOGRAPHIE.....	- 26 -

RÉSUMÉ

Environ 630 000 patients sont traités par des MSO dans l'Union Européenne dont 180 000 en France. Les patients traités par MSO présentent des problématiques de prise en charge : le maintien du traitement, les phénomènes douloureux aigus ou chroniques ainsi que les co-dépendances. Peu d'études se sont intéressées à la survenue de phénomènes douloureux aigus sur la rétention du MSO. Notre étude de type *case crossover* a donc pour but d'évaluer l'effet d'un phénomène douloureux aigu sur le maintien d'un TSO. Au total, 230 patients sous MSO ont été inclus et suivis du 01/01/2009 au 31/12/2011. L'effet d'un phénomène douloureux aigu, traduit par le remboursement de traitements antalgiques de manière ponctuelle, sur le maintien du TSO après une période de stabilité de 180 jours, a été évaluée pour chaque patient selon deux périodes d'exposition distinctes (une période référence s'étalant de J20 à J90 et une période cas s'étalant de J110 à 180). Sur 272 événements retrouvés, il n'y a aucune différence statistiquement significative entre l'exposition à un phénomène douloureux aigu pendant la période cas ou la période référence sur l'arrêt ou l'augmentation du TSO (le rapport des côtes comparant la survenue d'un arrêt ou d'une augmentation du TSO pendant la période cas par rapport à la période référence est de 0,762 avec IC95% [0,481 – 1,207]). Notre étude manque clairement de puissance pour conclure sur l'association entre phénomène douloureux aigu et arrêt ou augmentation du TSO. L'étude de la fréquence de co-prescription de Prégabaline, une molécule avec un potentiel addictogène important au sein de la cohorte de 1554 patients a montré une différence statistiquement significative avant l'initiation d'un TSO et après son initiation, respectivement avec une fréquence de 1,5 et 2,6%.

Mots-clefs : Douleur, Rétention, Substitution, Opiacés, Opioïdes, Prégabaline, Dépendance

ABSTRACT

About 630,000 patients were under treatment by OMT in the European Union 180,000 of which in France. The management of patients treated by OMT have several problematics: retention, acute or chronic painful events and co-dependances. Few studies have shown interest in the modification of OMT due to acute pain event. Our retrospective case-crossover study was designed to evaluate the effect of an acute pain event on the retention of OMT. 230 patients under OMT were included and followed from 01/01/2009 to 12/31/2011. The acute pain (reflected by a short-term painkiller prescription) event's effect on the retention of OMT was evaluated between two periods of interest (a reference-period from day 20 to day 90 and a case-period from day 110 to day 180). Among 272 events, no significant statistical difference was found on the rise or stop of OMT due to acute pain event between the reference-period and the case-period (OR : 0,762 , 95% CI [0,481 – 1,207]). There is obviously a lack of power in our study to conclude on the association between acute pain event and stop or rise among patients under OMT. Among the cohort of 1,554 patients, the study of Pregabalin co-prescription's frequency, a molecule with high potential addictive, have shown a statistical difference between the period before OMT's initiation and after this with a frequency respectively of 1.5 and 2.6%.

Keywords: Pain, Retention, Maintenance, Opiates, Opioids, Pregabalin, Dependence

INTRODUCTION

L'addiction et la dépendance sont des pathologies regroupées sous le terme de troubles de l'usage et définis dans le DSM-V (cinquième version du *Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorders*, éditée en 2013). Onze critères ont été définis pour décrire des troubles de l'usage allant d'une utilisation inadaptée à une addiction sévère. Les patients présentant une addiction aux opioïdes représentent une part importante de la population générale. Ils sont estimés à plus de 15 millions dans le monde, environ 2 millions en Europe et aux États-Unis, dont 1,3 millions en Europe selon un rapport de l'*European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction* (EMCDDA) sur les drogues, paru en 2017 (1).

En France, selon des données de l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT) de 2017, on estime à 600 000 le nombre de personnes ayant expérimenté la consommation d'héroïne (2). On ne retrouve pas d'estimation précise de consommateurs réguliers d'héroïne. Cependant, il semblerait que 280 000 personnes représenteraient le nombre d'usagers problématiques de drogues, c'est-à-dire, de consommateurs réguliers d'héroïne, cocaïne ou amphétamines ou d'usage de drogues par voie intraveineuse (2). En 2015, 630 000 personnes ont reçu un traitement de substitution aux Opiacés (TSO) dans l'Union Européenne selon un rapport européen (1) et 180 000 personnes en France pour l'année 2017. Parmi les TSO, la Buprénorphine est la molécule la plus utilisée en France (2). Sa spécialité Subutex® fait partie des 20 spécialités à prescription médicale obligatoire les plus vendues en France (3). Chez les patients traités par médicament de substitution aux opiacés (MSO), plusieurs grandes problématiques sont retrouvées dans les études cliniques : le maintien (également appelé rétention) du MSO, les phénomènes douloureux, les co-dépendances présentées par ces patients ainsi que le mésusage des MSO (4).

Sur le plan du maintien du traitement substitutif, on retrouve selon les études un taux de rétention variant de 38% à 51% pendant la première année (5–7). Cela signifie qu'au moins la moitié des patients initiant un traitement de substitution ont eu une interruption de traitement dans l'année. Cette problématique de rétention du traitement substitutif se retrouve également au long cours. En effet, plusieurs études ont montré que les patients sous MSO présentent, au long cours, des cycles d'entrée et sortie du traitement substitutif (7,8). Or, le taux de mortalité chez les sujets consommateurs d'héroïne (ou de substances apparentées) non traités est de 1 à 3% par an ; avec pour la moitié au moins une origine liée à une overdose (9). Cette

problématique reste d'actualité puisque la part de décès par surdose de substance illicite imputable à l'héroïne est en augmentation. On retrouverait la présence d'opiacés dans 82% des surdoses mortelles en Europe (1). Les TSO ont permis de manière significative une baisse de la mortalité globale (9,10), de l'utilisation de substances opioïdes (11,12) et des morbidités qui accompagnent leur utilisation : diminution du risque infectieux (transmission virale HIV et HCV) (13), amélioration de l'observance médicamenteuse des traitements antirétroviraux (13,14), une diminution de consommation d'autres thérapies psychoactives. Les TSO ont également permis une amélioration significative des conditions socio-économiques des patients (9,11,15) bien qu'ils restent avec un niveau socio-économique plus faible que la population générale (16)

Il existe également une problématique globale d'évaluation, de gradation et de prise en charge de la douleur chez ce type de patient (17–23). Des études nord-américaines ont également montré que la prévalence de la douleur est plus élevée chez les patients substitués à la Méthadone (17,24–27) et que ces situations étaient des périodes à risque pour la rétention du TSO (20,23,28). Ces sujets présentent une plus grande fréquence de situations douloureuses traumatiques et infectieuses (EMCDDA, 2016). Des études ont également montré que les patients dépendant aux opioïdes présentaient des seuils de perception de la douleur diminuée ainsi qu'une hyperalgésie, tant chez les consommateurs d'héroïne que chez les patients sous MSO (27,29–32).

Enfin, des études se sont intéressées aux co-dépendances chez les patients dépendants aux opioïdes (16,33–35). Il est retrouvé chez ces patients, traités ou non par MSO, une utilisation d'autres thérapeutiques ayant un potentiel addictogène important comme les benzodiazépines et ses apparentés, l'Éphédrine mais également la Prégabaline (36–38). Cette utilisation est, soit liée à une prescription médicale, soit à un mésusage. Lors d'une étude qualitative, il a été décrit par certains patients un effet potentialisateur de la Prégabaline sur l'effet de la Méthadone. Depuis plus de 10 ans, la prescription de thérapeutiques de cette famille dans le cadre de douleurs neuropathiques a fortement progressé. Des études réalisées en Allemagne ont montré que la Prégabaline était une molécule avec un fort potentiel addictif. Zellner N. *et al.* ont montré dans leur étude que la Prégabaline était la cinquième molécule en terme de mésusage et qu'elle était fréquemment retrouvée chez des patients ayant un MSO. La Prégabaline semble entraîner chez certains patients une sensation de bien-être voire un pic euphorique conduisant ces derniers à majorer les posologies (39). Ces patients peuvent développer un syndrome de manque par la

suite les conduisant reproduire les schémas de l'addiction. Une étude réalisée par Gomes *et al.* a également montré que la prise concomitante de Prégabaline et d'opioïdes augmentait significativement le risque de décès imputable aux opioïdes (40). En 2014, un rapport publié par l'ANSM analysait les ventes de médicaments en France. La Prégabaline apparaissait comme la 16^{ème} substance active en terme de valeur de ventes pour l'année 2013 et la spécialité en contenant, le Lyrica[®], comme la 12^{ème} spécialité à prescription médicale obligatoire, en valeur de vente (3).

MATÉRIEL & MÉTHODE

Les données sont extraites de la base de données de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAM-TS) « extraction, recherches, analyses pour un suivi médico-économique » (ERASME) de la région Midi-Pyrénées, et plus précisément à l'échelon départemental, en Haute-Garonne, du 1^{er} Janvier 2005 au 31 octobre 2010 ainsi que des Sections Locales Mutualistes (SLM). Ces données ont permis de créer une cohorte de patients initiant un traitement par MSO. Le critère d'inclusion au sein de la cohorte était de bénéficier d'un premier remboursement de MSO entre le 1^{er} Janvier 2005 et le 31 Octobre 2005. Les MSO étudiés correspondaient à la Buprénorphine et la Méthadone, la Buprénorphine associée à la Naloxone n'ayant obtenu son AMM que depuis Janvier 2012 en France. Ce premier remboursement était défini par l'absence de remboursement d'un TSO, au moins dans les deux mois précédant la date d'inclusion. Les patients étaient suivis pendant 5 ans après leur date d'inclusion. La création de cette cohorte de patients affiliés à la CNAM-TS a été constituée en 2013 pour une étude menée dans notre équipe (41). Cette cohorte ayant déjà été constituée, aucune autorisation auprès des Comités de Protection des Personnes (CPP) ou de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) n'était à réaliser pour cette étude.

- **Description de la cohorte**

Dans une première partie, nous nous sommes intéressés à décrire la cohorte constituée en 2013 afin de décrire la population globale utilisée pour mener ces études par ses caractéristiques démographiques (âge lors du premier remboursement de MSO, sexe, département de domiciliation), son traitement substitutif (Buprénorphine ou Méthadone), la spécialité du prescripteur ayant initié le TSO, les autres traitements remboursés au patient ainsi que le décès (son âge de survenue s'il s'est produit au décours de la période de surveillance de la cohorte).

- **Association entre événement douloureux aigu et modification brutale du TSO**

Dans une deuxième partie, ces travaux s'intéressaient à l'association entre la survenue d'un phénomène douloureux aigu, se traduisant par un remboursement de traitements antalgiques dans une base de données de remboursement, et la survenue d'un événement défini par modification brutale du traitement par MSO des sujets. Cet événement se traduisait par un arrêt

brutal du remboursement du traitement substitutif ou une augmentation de la dose journalière estimée de plus de 10% par rapport au remboursement précédent.

Pour répondre à cette question principale et ses objectifs, une étude de type case-crossover (42–44) a été réalisée à partir d’une cohorte rétrospective. Seuls les patients, définis en tant que « cas », qui avaient présenté l’évènement d’intérêt (la modification brutale de leur TSO) étaient inclus dans cette étude. Nous avons alors comparé l’exposition à des traitements antalgiques (reflet de la survenue d’un phénomène douloureux aigu) pour deux périodes antérieures : une proche de la survenue de l’évènement et une, plus éloignée chronologiquement. Le schéma d’étude est récapitulé au travers de la figure suivante :

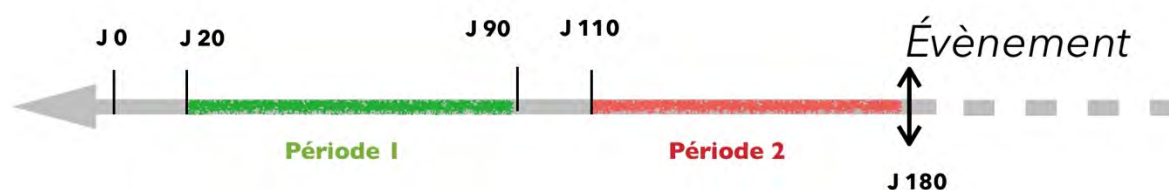


Fig 1 : Représentation schématique de notre étude de type *case-crossover*.

▪ Co-prescription de Prégabaline et MSO

Enfin, dans une dernière partie, la prescription de Prégabaline a été étudiée au sein de cette cohorte. En effet, la Prégabaline étant une molécule avec un potentiel addictogène important et dont le volume de vente a augmenté ces dernières années, nous nous sommes intéressés à la fréquence de patients ayant une co-prescription de Prégabaline avec leur TSO. Pour cela, nous avons comparé les fréquences de remboursement de la Prégabaline avant l’introduction du TSO et après celle-ci. Nous avons choisi de découper en 3 périodes distinctes le remboursement de la Prégabaline après initiation du TSO : une période très précoce dans les 6 premiers mois, une période précoce s’étalant de 6 mois compris à 12 mois puis une période tardive au-delà de 12 mois.

RÉSULTATS

- **Description de la cohorte**

Les caractéristiques de la population de cet échantillon sont résumées dans le tableau ci-dessous. Comme dans de nombreuses études, nous pouvons observer que la population est composée majoritairement d'hommes avec un sex-ratio de 2 pour 1 femme. La molécule la plus utilisée pour initier un TSO correspond à la Buprénorphine, ce qui rejoint les données françaises de l'OFDT. Le nombre total de département de résidence des patients est supérieur au nombre total de patients du fait du changement de domiciliation de certains patients pendant le suivi. La grande majorité de ces patients étaient domiciliée en Haute-Garonne.

Tableau 1 : Caractéristiques globales de la cohorte et pour chaque étude réalisée

Caractéristiques	Globale (N = 1554)	Antalgie et MSO (N = 102)	Prégabaline et MSO (N = 1554)
Sexe, N (%) *			
Femme	393 (25,8)	24 (23,5)	393 (25,8)
Homme	1133 (74,2)	78 (76,5)	1133 (74 ;2)
Âge de la 1 ^{ère} délivrance de MSO, moyenne (ET), en années	33 (9,5)	36 (8,0)	33 (9,5)
Département de résidence lors remboursement de MSO, N (%)* **			
Ariège	104 (5,6)	4 (4,0)	104 (5,6)
Aveyron	156 (8,3)	9 (8,9)	156 (8,3)
Haute-Garonne	756 (40,3)	38 (37,6)	756 (40,3)
Gers	123 (6,6)	6 (5,9)	123 (6,6)
Lot	164 (8,7)	8 (7,9)	164 (8,7)
Hautes-Pyrénées	234 (12,5)	12 (11,9)	234 (12,5)
Tarn	195 (10,4)	16 (15,8)	195 (10,4)
Tarn-et-Garonne	143 (7,6)	8 (7,9)	143 (7,6)
MSO, N (%)			
Buprénorphine (BPH)	1123 (72,3)	76 (74,5)	1123 (72,3)
Méthadone (MTH)	431 (27,7)	26 (25,5)	431 (27,7)
Spécialité du prescripteur du MSO			
1 = Médecin généraliste	1458 (93,8)	93 (92,1)	1458 (93,8)
17 = Neuropsychiatre	26 (1,7)	0 (0,0)	26 (1,7)
33 = Psychiatre généraliste	37 (2,4)	4 (3,9)	37 (2,4)
Autres	19 (1,2)	4 (3,9)	19 (1,2)
Inconnue	14 (0,9)	1 (< 0,1)	14 (0,9)
Autres traitements, N (%)			
BZD & apparentés	962 (61,9)	53 (52,0)	962 (61,9)
Antidépresseur	561 (36,1)	30 (29,4)	561 (36,1)
Antipsychotique	401 (25,8)	21 (20,6)	401 (25,8)
Cardiovasculaire	162 (10,4)	10 (9,8)	162 (10,4)
Antalgique de palier III	91 (5,9)	2 (2,0)	91 (5,9)
Antalgique de palier II	546 (35,1)	34 (33,3)	546 (35,1)
Antalgique de palier I	1367 (8,8)	102 (100)	1367 (8,8)
Décès, N (%)	37 (2,4)	1 (0,9)	37 (2,4)
Âge de survenue, moyenne (ET), en année	43 (13,5)	58	43 (13,5)

* Présence de données manquantes

** Présence pour un même patient de plusieurs départements de résidence selon les périodes d'études

▪ **Association entre événement douloureux aigu et modification brutale du TSO**

La cohorte utilisée pour la réalisation de cette étude provient des données de la CNAM-TS de l'ancienne région Midi-Pyrénées. Elle comporte 1554 patients ayant au moins un remboursement de TSO. Parmi ces 1554 patients, seulement 127 patients répondent aux critères d'inclusion de l'étude avec une période de stabilité de 180 jours pour leur dose estimée quotidienne. 25 patients ont un remboursement de traitements antalgiques chronique, défini par un remboursement de spécialités antalgiques pendant 3 mois consécutifs. Ils ont donc été exclus de l'étude. On retrouve la survenue de 272 événements chez ces patients inclus. En effet, certains patients présentaient plusieurs événements au cours de la période de suivi. Une période minimale de 250 jours entre la survenue de 2 événements a été considérée nécessaire pour inclure un autre événement chez un même patient dans l'étude.

Tableau 2 : Tableau descriptif des patients traités de manière stable pendant 180 jours par TSO, ne présentant pas de douleurs chroniques.

	Total	MTH	BPH
Âge, moyenne (ET), en années	49 (10,2)	46 (5,9)	51 (11,0)
Sexe (H/F)	260/12	67/2	193/10
Événement	272	69	203
Arrêt du TSO	7	0	7
Augmentation du TSO	265	69	196

Au terme des 180 jours de stabilité, il apparaît que la modification brutale du TSO dans notre étude est liée dans 2,57 % des cas à un arrêt des thérapeutiques et dans 97,43 % des cas à une augmentation des posologies. Pour la Méthadone, 100% des événements recensés sont liés à une augmentation du TSO alors que pour la Buprénorphine, 3,45 % sont imputables à un arrêt du traitement et 96,55% à une augmentation des posologies du TSO.

Tableau 3 : Tableau de contingence représentant le nombre de patients en fonction des périodes et de l'exposition.

Sujets, N (%)	Non exposés en période cas	Exposés en période cas	Total
Non exposés en période de référence	0 (0)	80 (29,4)	80 (29,4)
Exposés en Période de Référence	104 (38,2)	88 (32,4)	192 (70,6)
Total	104 (38,2)	168 (61,8)	272 (100)

Le tableau de contingence réalisé permet de visualiser le nombre de patients qui ont présenté l'événement et qui ont été exposés ou non à un traitement antalgique pendant les deux périodes de référence. Nous constatons qu'il n'y a aucun patient qui s'est retrouvé non exposé à un traitement antalgique à la fois pendant la période de référence et à la fois pendant la période d'intérêt. 88 des patients soit environ un tiers, ont été exposés pendant les deux périodes d'intérêt. 80 et 104 patients ont été exposés lors d'une seule période, étant respectivement la période d'intérêt et la période de référence.

Tableau 4 : Résultats des rapports des côtes (avec intervalle de confiance de 95%) de la survenue de l'événement chez les patients exposés à la période d'intérêt par rapport à la période de référence.

Traitement étudié (Période d'intérêt vs période de référence)	Rapports des côtes (IC 95%)
Tout traitement antalgique confondu	0,769 (0,485 – 1,218)
Traitement antalgique de palier I	0,793 (0,502 – 1,251)
Traitement antalgique de palier II	0,336 (0,063 – 1,667)
Traitement antalgique de palier III	Aucun patient exposé

Nous pouvons constater qu'aucun résultat n'est statistiquement significatif lorsque nous comparons la survenue d'un événement douloureux aigu, défini par le remboursement d'un traitement antalgique de manière ponctuelle avec l'arrêt ou l'augmentation du TSO. En effet, l'estimation des rapports des côtes est de 0,769 (IC 95% : 0,485 – 1,218). Ce résultat reste non significatif lorsqu'on stratifie selon le type de traitement antalgique utilisé.

- **Prescription de Prégabaline chez les patients sous MSO**

Pour étudier la fréquence de remboursement de Prégabaline chez les patients sous MSO, nous avons utilisé l'ensemble de la cohorte. Nous avons alors comparé la fréquence de remboursement de ce traitement utilisé dans les douleurs neuropathiques avant l'initiation du TSO et après l'initiation de celui-ci. Nous avons différencié la fréquence de remboursement de manière globale puis stratifié selon 3 périodes distinctes : une période très précoce allant de l'initiation du TSO au sixième mois, une seconde période précoce s'étalant du sixième mois inclus au douzième mois après l'initiation ; et enfin une période tardive à partir du douzième mois suivant l'introduction d'un MSO.

Tableau 5 : Fréquence du remboursement de Prégabaline chez les patients sous MSO, avant et après l’initiation du traitement substitutif, puis stratifiée sur 3 périodes distinctes.

Prégabaline	Avant initiation MSO	Après initiation du MSO		
		[0 ; 6 [mois	[6 ; 12 [mois	> 12 mois
Pas de remboursement	1514 (98,5)	1510 (98,2)	1504 (97,8)	1498 (97,4)
Remboursement	24 (1,5)	28 (1,9)	34 (2,2)	40 (2,6)
Prescription incidente		4 (0,3)	6 (0,4)	6 (0,4)
		16 (1,1)		

Dans ce cas, nous observons une différence statistiquement significative de remboursement de Prégabaline avant et après introduction du MSO. Cette différence reste statistiquement significative lorsqu’on étudie chaque période d’intérêt par rapport à la période de référence (avant l’initiation du MSO). Or, ce traitement est retrouvé dans de nombreuses études comme une des thérapeutiques médicamenteuses avec un potentiel addictogène et il a été montré que la co-prescription de Prégabaline avec des molécules de la famille des opioïdes augmentait le risque de décès imputable aux opioïdes.

DISCUSSION

Dans la première partie de cette étude, les résultats obtenus montrent clairement un manque de puissance. Le faible nombre de patients inclus dans l'étude est lié à plusieurs facteurs. Premièrement, cette cohorte de patients a été réalisée pour suivre des patients initiant un traitement substitutif aux opiacés. Par conséquent, ces patients ne prennent pas de TSO au long cours et sont donc plus à risque de déséquilibrer leur traitement. Deuxièmement, pour compenser ce faible effectif de patients, nous avons conservé les données des patients ayant présenté plusieurs fois l'événement d'intérêt au cours du suivi. Ainsi, nous avons obtenu un plus grand nombre d'évènements. Cependant, il est possible qu'un patient avec un premier déséquilibre de son TSO soit plus à risque intrinsèquement de présenter une nouvelle fois l'événement (qu'il soit exposé ou non à un événement douloureux). Enfin, l'absence de formule permettant de calculer un effectif théorique dans une étude de type case-crossover nous empêche de savoir *a priori* si le nombre de sujets inclus est suffisant (42,45).

Une autre limite de l'étude correspond à la définition de l'exposition. En effet, nous avons souhaité étudier sur base de données l'effet d'un événement douloureux aigu sur la rétention du TSO. Or, par le biais d'une base de données, nous avons défini la survenue d'un événement douloureux aigu par le remboursement de traitements antalgiques. Ces patients, présentant un profil douloureux différent des patients naïfs des opioïdes, sont plus susceptibles de présenter un événement douloureux et de déséquilibrer leur TSO. Mais, il est possible que la définition de l'événement douloureux aigu par le remboursement de traitements antalgiques ne soit pas valable dans une base de données. En effet, si la prise en charge antalgique est optimale, alors les patients seront moins à risque d'arrêter ou augmenter leur traitement substitutif. Il serait préférable de pouvoir préciser si le traitement antalgique prescrit dans ce contexte a été efficace ou non pour traiter l'épisode douloureux aigu. Ceci serait intéressant à réaliser dans une étude de terrain mais n'est pas réalisable dans une étude sur base de données.

Un des objectifs prochains sera donc la reproduction de cette étude par le biais de données extraites de l'EGB afin d'obtenir un échantillon de patients plus important. Ceci permettra d'augmenter la puissance de l'étude et d'obtenir des résultats statistiquement significatifs. Il serait intéressant d'envisager également de réaliser une étude multi-centrique d'évaluation de prise en charge antalgique d'un événement antalgique aigu chez les patients sous TSO au sein des services d'urgences.

Dans la deuxième partie de notre étude, nous nous sommes intéressés à la co-prescription de Prégabaline chez les patients ayant un MSO. Cette molécule anti-épileptique est principalement indiquée et prescrite dans le traitement des douleurs d'origine neuropathiques. Cependant, il est apparu qu'elle possède également un potentiel addictogène important avec des effets euphorisants lors de sa prise ainsi qu'une majoration des effets de la Méthadone lors de prises concomitantes. Nous avons retrouvé une augmentation de la fréquence de prescription de cette molécule chez les patients après l'initiation de leur traitement substitutif. Or, cette co-prescription est associée à une augmentation du risque de mortalité. Il serait intéressant de poursuivre cette étude, sur une cohorte de patient sous MSO au long cours afin d'évaluer si la fréquence de co-prescription augmente au cours de l'exposition au MSO, ou si celle-ci a augmenté sur les dernières années de manière parallèle ou supérieure aux ventes de Prégabaline en France. L'étude de la mortalité chez des patients ayant un TSO seul par rapport à ceux ayant une co-prescription de TSO et de Prégabaline serait également intéressante pour confirmer certaines données de la littérature et modifier certaines pratiques médicales (comme l'utilisation en première intention d'un antidépresseur tricyclique en lieu et place de la Prégabaline pour les douleurs neuropathiques). Une étude identique serait également pertinente en étudiant la mortalité lors de co-prescription de TSO et de Gabapentine afin de rechercher si celle-ci est liée à la Prégabaline uniquement ou s'il s'agit d'un effet de classe.

Au sein de notre population, nous avons observé que certains patients avaient une initiation de TSO avec de la Méthadone par un médecin généraliste. Or, lors de la période de suivi de la cohorte, la Méthadone ne pouvait être initiée que par des médecins exerçant en centres spécialisés (CSAPA) ou en établissement de santé. Cette observation peut être liée à un biais d'information. En effet, si le patient a eu sa (ou ses) première(s) prescription(s) et délivrance(s) de Méthadone par le CSAPA, alors ces informations n'apparaîtront pas dans les données fournies par la CNAM-TS et les SLM. L'initiation d'un TSO par de la Méthadone n'est, à ce jour, toujours pas réalisable en Médecine Générale ; bien qu'une étude française réalisée en 2014 semble montrer que l'initiation d'un TSO par de la Méthadone est réalisable en ambulatoire sous certaines conditions (46).

CONCLUSION

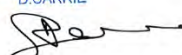
Au sein de cette cohorte, nous ne sommes pas parvenus à trouver une différence statistiquement significative entre la survenue d'un événement douloureux aigu et une modification brutale du TSO. Ceci est lié au fait qu'il nous ait impossible d'estimer *a priori* le nombre de sujets nécessaires afin d'avoir une puissance suffisante pour mener cette étude, que la cohorte utilisée pour cette étude était composée uniquement de patients incidents pour un TSO et qu'il était donc plus difficile d'obtenir un nombre important de sujets ayant un traitement équilibré. Il conviendra de réaliser à nouveau cette analyse sur une cohorte avec un effectif plus important. Ce type d'étude serait plus intéressant sur une étude de terrain et permettrait de s'affranchir des biais liés à l'utilisation d'une base de données.

Il apparaît cependant, que la co-prescription de Prégabaline est statistiquement plus importante chez les patients sous MSO. Or, son association peut être responsable d'un mésusage et d'une augmentation de la mortalité imputable aux opioïdes. Il conviendra de réaliser cette étude ultérieurement pour vérifier cette association et rechercher si elle est liée à la molécule ou s'il s'agit un effet de classe. Si cette association est confirmée, il faudra envisager de surveiller cette co-prescription voire d'en informer les praticiens afin que ces derniers puissent surveiller de façon rapprochée leurs patients si la co-prescription ne peut être évitée.

Madame le Professeur Sandrine Charpentier



Monsieur le Professeur Didier Carrié

Toulouse, le 10/06/2018
Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Purpan
D. CARRIE


LISTE DES TITRES DE TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques globales de la cohorte et pour chaque étude réalisée.

Tableau 2 : Tableau descriptif des patients traités de manière stable pendant 180 jours par TSO, ne présentant pas de douleurs chroniques.

Tableau 3 : Tableau de contingence représentant le nombre de patients en fonction des périodes et de l'exposition.

Tableau 4 : Résultats des rapports des côtes (avec intervalle de confiance de 95%) de la survenue de l'événement chez les patients exposés à la période d'intérêt par rapport à la période de référence.

Tableau 5 : Fréquence du remboursement de Prégabaline chez les patients sous MSO, avant l'initiation du traitement substitutif par rapport à après son introduction, et stratifiée sur 3 périodes distinctes.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AMM : *Autorisation de Mise sur le Marché*

ANSM : *Agence Nationale de Sécurité du Médicament*

CNAM-TS : *Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés*

CNIL : *Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés*

CPP : *Comité de Protection des Personnes*

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

EGB : *Échantillon Généraliste des Bénéficiaires*

ERASME : *Extraction, Recherches, Analyses pour un Suivi Médico-Économique*

DSM : *Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorders*

EMCDDA : *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*

MSO : *Médicament de Substitution aux Opiacés*

OFDT : *Observatoire Français des Drogues et Toxicomanie*

SLM : *Sections Locales Mutualistes*

TSO : *Traitement de Substitution aux Opiacés*

VIH : *Virus de l'Immunodéficience Humaine*

VHC : *Virus de l'Hépatite C*

BIBLIOGRAPHIE

1. European Drug Report 2017: Trends and Developments | www.emcdda.europa.eu . Disponible sur: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2017>
2. Drogues, chiffres clés - 7ème édition - 2017 - OFDT. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/publications/collections/periodiques/drogues-chiffres-cles/7eme-edition-2017/>
3. Analyse des ventes de médicaments en France en 2013. ANSM 2013;36. Disponible sur http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3df7b99f8f4c9ee634a6a9b094624341.pdf
4. Kernisant M, Delorme J, Kabore J-L, Brousse G, Laporte C, Zenut M, et al. Diminution de la prévalence du docteur shopping de la buprénorphine entre 2004 et 2014 en France. *Presse Médicale*. déc 2016;45(12, Part 1):e369-75.
5. Bell J, Mutch C. Treatment retention in adolescent patients treated with methadone or buprenorphine for opioid dependence: a file review. *Drug Alcohol Rev*. 1 mars 2006;25(2):167-71.
6. Cao X, Wu Z, Rou K, Li L, Lin C, Wang C, et al. Retention and its predictors among methadone maintenance treatment clients in China: A six-year cohort study. *Drug Alcohol Depend*. 1 déc 2014;145:87-93.
7. Bell J, Burrell T, Indig D, Gilmour S. Cycling in and out of treatment; participation in methadone treatment in NSW, 1990–2002. *Drug Alcohol Depend*. 4 janv 2006;81(1):55-61.
8. Dupouy J, Bez J, Barsony J, Oustric S, Lapeyre-Mestre M. Cycles de traitement par médicament de substitution aux opiacés dans une cohorte de patients suivis 5 ans en médecine ambulatoire. *Thérapie*. 1 mai 2013;68(3):155-61.
9. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2014 [cité 8 févr 2017]. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002207.pub4/abstract>
10. Kampman K, Jarvis M. American Society of Addiction Medicine (ASAM) National Practice Guideline for the Use of Medications in the Treatment of Addiction Involving Opioid Use. *J Addict Med*. oct 2015;9(5):358-67.
11. De Ducla M, Gagnon A, Mucchielli A, Robinet S, Vellay A. [Follow-up of opioid addicts treated with high-dose buprenorphine in a health care network. National retrospective study. Experience of French general physicians]. *Ann Med Interne (Paris)*. avr 2000;151 Suppl A:A27-32.

12. Yarborough BJH, Stumbo SP, McCarty D, Mertens J, Weisner C, Green CA. Methadone, buprenorphine and preferences for opioid agonist treatment: A qualitative analysis. *Drug Alcohol Depend.* 1 mars 2016;160:112-8.
13. Moatti JP a, Carrieri MP a, Spire B a, Gastaut JA a, Cassuto JP d, Moreau J, et al. Adherence to HAART in French HIV-infected injecting drug users: the contribution of buprenorphine drug maintenance treatment. *AIDS.* janv 2000;14(2):151-5.
14. Lavignasse P, Lowenstein W, Batel P, Constant M-V, Jourdain J-J, Kopp P, et al. Economic and social effects of high-dose buprenorphine substitution therapy. Six-month results. *Ann Med Interne (Paris).* mai 2002;153(3 Suppl):1S20-26.
15. Pud D, Cohen D, Lawental E, Eisenberg E. Opioids and abnormal pain perception: New evidence from a study of chronic opioid addicts and healthy subjects. *Drug Alcohol Depend.* 20 mai 2006;82(3):218-23.
16. Gentile G, Frauger E, Giocanti A, Pauly V, Orleans V, Amaslidou D, et al. Caractéristiques des sujets sous traitement de substitution vus en médecine générale d'après l'enquête nationale OPEMA 2013. *Thérapie.* juin 2016;71(3):307-13.
17. Mertens JR, Lu YW, Parthasarathy S, Moore C, Weisner CM. Medical and Psychiatric Conditions of Alcohol and Drug Treatment Patients in an HMO: Comparison With Matched Controls. *Arch Intern Med.* 10 nov 2003;163(20):2511-7.
18. Jamison RN, Kauffman J, Katz NP. Characteristics of Methadone Maintenance Patients with Chronic Pain. *J Pain Symptom Manage.* janv 2000;19(1):53-62.
19. Dunn KE, Finan PH, Tompkins DA, Fingerhood M, Strain EC. Characterizing pain and associated coping strategies in methadone and buprenorphine-maintained patients. *Drug Alcohol Depend.* 1 déc 2015;157:143-9.
20. Bounes V, Palmaro A, Lapeyre-Mestre M, Roussin A. Long-term consequences of acute pain for patients under methadone or buprenorphine maintenance treatment. *Pain Physician.* déc 2013;16(6):E739-747.
21. Taveros MC, Chuang EJ. Pain management strategies for patients on methadone maintenance therapy: a systematic review of the literature. *BMJ Support Palliat Care.* 26 août 2016;bmjspcare-2016-001126.
22. Vadivelu N, Mitra S, Kaye AD, Urman RD. Perioperative analgesia and challenges in the drug-addicted and drug-dependent patient. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* mars 2014;28(1):91-101.
23. Fredheim OMS, Borchgrevink PC, Nordstrand B, Clausen T, Skurtveit S. Prescription of analgesics to patients in opioid maintenance therapy: A pharmacoepidemiological study. *Drug Alcohol*

Depend. 1 juill 2011;116(1–3):158-62.

24. Compton P, Charuvastra VC, Ling W. Pain intolerance in opioid-maintained former opiate addicts: effect of long-acting maintenance agent. *Drug Alcohol Depend.* 1 juill 2001;63(2):139-46.

25. Eyster ECH. Chronic and Acute Pain and Pain Management for Patients in Methadone Maintenance Treatment. *Am J Addict.* 1 janv 2013;22(1):75-83.

26. Tsui JI, Lira MC, Cheng DM, Winter MR, Alford DP, Liebschutz JM, et al. Chronic pain, craving, and illicit opioid use among patients receiving opioid agonist therapy. *Drug Alcohol Depend.* 1 sept 2016;166:26-31.

27. Compton P, Athanasos P, Elashoff D. Withdrawal hyperalgesia after acute opioid physical dependence in nonaddicted humans: a preliminary study. *J Pain.* nov 2003;4(9):511-9.

28. Dennis BB, Bawor M, Paul J, Varenbut M, Daiter J, Plater C, et al. The impact of chronic pain on opioid addiction treatment: a systematic review protocol. *Syst Rev.* 2015;4:49.

29. Wachholtz A, Gonzalez G. Co-morbid pain and opioid addiction: Long term effect of opioid maintenance on acute pain. *Drug Alcohol Depend.* 1 déc 2014;145:143-9.

30. Angst MS, Clark JD. Opioid-induced Hyperalgesia A Qualitative Systematic Review. *J Am Soc Anesthesiol.* 1 mars 2006;104(3):570-87.

31. Brands B, Blake J, Sproule B, Gourlay D, Busto U. Prescription opioid abuse in patients presenting for methadone maintenance treatment. *Drug Alcohol Depend.* 7 févr 2004;73(2):199-207.

32. Zacny JP, McKay MA, Toledano AY, Marks S, Young CJ, Klock PA, et al. The effects of a cold-water immersion stressor on the reinforcing and subjective effects of fentanyl in healthy volunteers. *Drug Alcohol Depend.* oct 1996;42(2):133-42.

33. Abrahamsson T, Berge J, Öjehagen A, Håkansson A. Benzodiazepine, z-drug and pregabalin prescriptions and mortality among patients in opioid maintenance treatment—A nation-wide register-based open cohort study. *Drug Alcohol Depend.* 1 mai 2017;174:58-64.

34. Lofwall MR, Martin J, Tierney MN, Fatseas MM, Auriacombe MM, Lintzeris N. Buprenorphine Diversion and Misuse in Outpatient Practice. *J Addict Med.* oct 2014;8(5):327-32.

35. Heikman Pertti, Sundström Mira, Pelander Anna, Ojanperä Ilkka. New psychoactive substances as part of polydrug abuse within opioid maintenance treatment revealed by comprehensive high-resolution mass spectrometric urine drug screening. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 13 janv 2016;31(1):44-52.

36. Gahr M, Franke B, Freudenmann RW, Kölle MA, Schönfeldt-lecuona C. Concerns About Pregabalin: Further Experience With Its Potential of Causing Addictive Behaviors. *J Addict Med.* 1

mars 2013;7(2):147-9.

37. Bonnet U, Scherbaum N. [On the risk of dependence on gabapentinoids]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* févr 2018;86(2):82-105.
38. Lyndon Abigail, Audrey Suzanne, Wells Claudia, Burnell Erica S., Ingle Suzanne, Hill Rob, et al. Risk to heroin users of polydrug use of pregabalin or gabapentin. *Addiction.* 4 août 2017;112(9):1580-9.
39. Baird CRW, Fox P, Colvin LA. Gabapentinoid Abuse in Order to Potentiate the Effect of Methadone: A Survey among Substance Misusers. *Eur Addict Res.* 2014;20(3):115-8.
40. Gomes T, Juurlink DN, Antoniou T, Mamdani MM, Paterson JM, Brink W van den. Gabapentin, opioids, and the risk of opioid-related death: A population-based nested case-control study. *PLOS Med.* 3 oct 2017;14(10):e1002396.
41. Dupouy J, Dassieu L, Bourrel R, Poutrain J-C, Bismuth S, Oustric S, et al. Effectiveness of drug tests in outpatients starting opioid substitution therapy. *J Subst Abuse Treat.* juin 2013;44(5):515-21.
42. Consiglio GP, Burden AM, Maclure M, McCarthy L, Cadarette SM. Case-crossover study design in pharmacoepidemiology: systematic review and recommendations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 1 nov 2013;22(11):1146-53.
43. Carracedo-Martínez E, Taracido M, Tobias A, Saez M, Figueiras A. Case-Crossover Analysis of Air Pollution Health Effects: A Systematic Review of Methodology and Application. *Environ Health Perspect.* août 2010;118(8):1173-82.
44. Lombardi DA. The Case-Crossover Study: A Novel Design in Evaluating Transient Fatigue as a Risk Factor for Road Traffic Accidents. *Sleep.* 1 mars 2010;33(3):283-4.
45. Maclure M. 'Why me?' versus 'why now?'—differences between operational hypotheses in case-control versus case-crossover studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 1 août 2007;16(8):850-3.
46. Carrieri PM, Michel L, Lions C, Cohen J, Vray M, Mora M, et al. Methadone Induction in Primary Care for Opioid Dependence: A Pragmatic Randomized Trial (ANRS Methaville). *PLoS ONE* [Internet]. 13 nov 2014 [cité 16 févr 2017];9(11). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4231094/>

RÉSUMÉ

Environ 630 000 patients sont traités par des MSO dans l'Union Européenne dont 180 000 en France. Les patients traités par MSO présentent des problématiques de prise en charge : le maintien du traitement, les événements douloureux aigus ou chroniques ainsi que les co-dépendances. Peu d'études se sont intéressées à la survenue d'événements douloureux aigus sur la rétention du MSO. Notre étude de type *case crossover* a donc pour but d'évaluer l'effet d'un événement douloureux aigu sur le maintien d'un TSO. Au total, 230 patients sous MSO ont été inclus et suivis du 01/01/2009 au 31/12/2011. L'effet d'un événement douloureux aigu, traduit par le remboursement de traitements antalgiques de manière ponctuelle, sur le maintien du TSO après une période de stabilité de 180 jours, a été évaluée pour chaque patient selon deux périodes d'exposition distinctes (une période référence s'étalant de J20 à J90 et une période cas s'étalant de J110 à 180). Sur 272 événements retrouvés, il n'y a aucune différence statistiquement significative entre l'exposition à un événement douloureux aigu pendant la période cas ou la période référence sur l'arrêt ou l'augmentation du TSO (le rapport des côtes comparant la survenue d'un arrêt ou d'une augmentation du TSO pendant la période cas par rapport à la période référence est de 0,762 avec IC95% [0,481 – 1,207]). Notre étude manque clairement de puissance pour conclure sur l'association entre événement douloureux aigu et arrêt ou augmentation du TSO. L'étude de la fréquence de co-prescription de Prégabaline, une molécule avec un potentiel addictogène important au sein de la cohorte de 1554 patients a montré une différence statistiquement significative avant l'initiation d'un TSO et après son initiation, respectivement avec une fréquence de 1,5 et 2,6%.

Mots-clefs : Douleur, Rétention, Substitution, Opiacés, Opioïdes, Prégabaline, Dépendance

ABSTRACT

About 630,000 patients were under treatment by OMT in the European Union 180,000 of which in France. The management of patients treated by OMT have several problematics: retention, acute or chronic painful events and co-dependances. Few studies have shown interest in the modification of OMT due to acute pain event. Our retrospective case-crossover study was designed to evaluate the effect of an acute pain event on the retention of OMT. 230 patients under OMT were included and followed from 01/01/2009 to 12/31/2011. The acute pain (reflected by a short-term painkiller prescription) event's effect on the retention of OMT was evaluated between two periods of interest (a reference-period from day 20 to day 90 and a case-period from day 110 to day 180). Among 272 events, no significant statistical difference was found on the rise or stop of OMT due to acute pain event between the reference-period and the case-period (OR : 0,762 , 95% CI [0,481 – 1,207]). There is obviously a lack of power in our study to conclude on the association between acute pain event and stop or rise among patients under OMT. Among the cohort of 1,554 patients, the study of Pregabalin co-prescription's frequency, a molecule with high potential addictive, have shown a statistical difference between the period before OMT's initiation and after this with a frequency respectively of 1.5 and 2.6%.

Keywords: Pain, Retention, Maintenance, Opiates, Opioids, Pregabalin, Dependence