

# UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER

FACULTE DE SCIENCES PHARMACEUTIQUES

2014

2014/TOU3/2006

## **THESE**

**Pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Obtenu après soutenance

Du Mémoire du DIPLOME d'ETUDES SPECIALISEES de PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 7 février 2014

Par

Guillaume ROCHE

Né le 12 avril 1986 à Beaumont

ADDICTION AUX ANTALGIQUES OPIOÏDES : DEUX ETUDES  
PHARMACOEPIDEMIOLOGIQUES SUR LES DIFFERENCES ENTRE LA  
PERCEPTION ET LE DIAGNOSTIC DU MEDECIN AINSI QUE SUR LES  
MODALITES DE SEVRAGE DES ANTALGIQUES OPIOÏDES FAIBLES

Directeur de thèse : Pr. Anne Roussin

## JURY

Pr. Anne Roussin : Président

Dr. Nicolas Authier : Assesseur

Dr. David Balayssac : Assesseur

Dr. Nathalie Cantagrel : Assesseur

Dr. Julien Jouglen : Assesseur

Dr. Maryse Lapeyre-Mestre : Assesseur

Dr. Frédéric Libert : Assesseur

# **Remerciements**

## **Au Président du jury**

### **Madame le Professeur Anne Roussin**

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude. Vous m'avez également encadré dans la réalisation de ce travail. Merci pour votre disponibilité, votre gentillesse et votre patience. Ce fut un plaisir de travailler avec vous pendant près de trois ans.

## **Aux membres du jury**

### **Monsieur le Docteur Nicolas Authier**

Maitre de conférences des Universités, Praticien Hospitalier

Vos travaux sont une référence dans le thème que j'ai choisi pour ma thèse. Ils m'ont été d'une grande aide. C'est un honneur pour moi de vous compter parmi les membres du jury de cette thèse.

### **Monsieur le Docteur David Balayssac**

Maitre de conférences des Universités, Praticien Hospitalier

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Soyez assuré de tout mon respect et de ma gratitude.

### **Madame le Docteur Nathalie Cantagrel**

Praticien Hospitalier

Je vous remercie de l'intérêt que vous portez à mon travail et d'avoir accepté de siéger aujourd'hui dans mon jury de thèse. Ce fut un plaisir de travailler avec vous sur l'étude *perception de la dépendance*.

### **Monsieur le Docteur Julien Jouglen**

Praticien Hospitalier

Je te remercie sincèrement d'avoir accepté de siéger dans ce jury. J'espère que tu ne te casseras rien en lisant ma thèse...

**Madame le Docteur Maryse Lapeyre-Mestre**

Maitre de conférences des Universités, Praticien Hospitalier

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. C'est un honneur de vous compter parmi les membres du jury de cette thèse.

**Monsieur le Docteur Frédéric Libert**

Maitre de conférences des Universités, Praticien Hospitalier

Merci beaucoup d'avoir accepté de juger mon travail. Merci également pour ta bonne humeur. Je garde un très bon souvenir du stage durant lequel tu m'as encadré alors que j'étais un tout jeune externe...

**A toutes les personnes qui ont participé directement ou indirectement à ce travail :**

**Monsieur le Professeur Jean-Louis Montastruc**

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Je vous remercie de m'avoir accueilli dans votre service pendant trois semestres très enrichissants. Votre vision de la pharmacologie et la rigueur que vous m'avez enseignées ont beaucoup marqué mon cursus universitaire.

**Vanessa Rousseau**

Biostatisticienne

Un immense merci pour ton aide précieuse et indispensable.

**Ghislaine Portolan, alias Gigi**

Technicienne INSERM

Merci pour l'énorme travail de saisie que tu as effectué. Merci également pour ta bonne humeur et ta patience pour déchiffrer mon écriture...

Gaëlle Barencourt, Kévin Condé, Anne-lise Vonsy, Benjamin Morlet, Mélanie Gago, Clémence Halberer

L'ensemble du réseau des CETD de Midi-Pyrénées

L'ensemble du réseau français des CEIP-A

## **Je dédie cette thèse**

A mes parents, merci pour tout...

A mon frère,

A toute ma famille,

A Carole,

A Tom,

A tous mes amis, de Clermont, de Toulouse ou d'ailleurs...

A Kam.

# Table des matières

Table des matières.....	7
Liste des figures.....	11
Liste des tableaux.....	12
INTRODUCTION.....	13
PREMIERE PARTIE : LA DOULEUR.....	15
I)    DESCRIPTION DE LA DOULEUR.....	15
A)    Les composantes de la douleur.....	15
1)    Composante sensori-discriminative.....	15
2)    Composante affective et émotionnelle.....	15
3)    Composante cognitive.....	15
4)    Composante comportementale.....	16
B)    Les différents mécanismes générateurs de la douleur.....	17
1)    Douleur par excès de nociception.....	17
2)    Douleur neuropathique.....	17
3)    Douleur psychogène.....	18
C)    Les différents types de douleurs.....	18
1)    Douleur aiguë.....	18
2)    Douleur chronique.....	18
II)   PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DOULEUR.....	20
A)    La douleur d'origine périphérique.....	20
1)    Nocicepteurs.....	20
2)    Transmission.....	21
3)    Substances algogènes.....	21
4)    Hyperalgésie périphérique et réflexe d'axone.....	22
B)    Le relais médullaire.....	23
1)    Entrée des afférences primaires.....	23
2)    Neurones médullaires.....	23
3)    Neurochimie de la corne postérieure.....	24
4)    Contrôles inhibiteurs de la corne postérieure de la moelle.....	25
a)    Le contrôle de la porte (Gate control : théorie de Melzack et Wall).....	25
b)    Le système opioïde.....	25
5)    Contrôles activateurs de la corne postérieure de la moelle.....	26

C)	Les faisceaux ascendants .....	27
D)	Intégration de la douleur au niveau cérébral et contrôles supraspinaux .....	27
1)	Intégration corticale de la douleur .....	27
2)	Contrôles inhibiteurs descendants supraspinaux .....	28
III)	PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR.....	29
A)	Evaluation de la douleur .....	29
1)	Echelles unidimensionnelles (auto-évaluation) .....	30
2)	Echelles multidimensionnelles (auto-évaluation).....	30
3)	Echelles comportementales (hétéro-évaluation).....	30
4)	Paramètres physiologiques (hétéro-évaluation).....	31
B)	Prise en charge de la douleur par excès de nociception.....	31
1)	La Morphine .....	32
2)	Les autres opioïdes .....	33
a)	Antalgiques opioïdes forts.....	34
b)	Antalgiques opioïdes faibles.....	35
3)	Rotation des opioïdes .....	37
C)	Prise en charge de la douleur neuropathique .....	37
1)	Antidépresseurs .....	37
2)	Antiépileptiques.....	38
3)	Autres traitements.....	39
D)	Place des opioïdes dans les douleurs chroniques non cancéreuses.....	40
1)	Sources de financement des études .....	40
2)	Échantillonnage .....	41
3)	Mesures de l'effet thérapeutique et résultats rapportés .....	41
4)	Autres critères : effets secondaires à long terme .....	42

DEUXIEME PARTIE : PHARMACODEPENDANCE .....	44
I) GENERALITES .....	44
A) Mésusage .....	44
B) Abus.....	44
C) Dépendance / addiction .....	46
1) Définitions .....	46
a) OMS .....	46
b) Code de la Santé Publique.....	47
2) Les types de dépendances.....	47
a) Dépendance psychique .....	47
b) Dépendance physique.....	48
3) Les dépendances médicamenteuses.....	48
II) PHARMACOLOGIE DE LA DEPENDANCE .....	50
A) Mécanisme.....	50
1) Circuit de récompense .....	50
2) Renforcement positif .....	51
3) Renforcement négatif .....	51
4) Physiopathologie .....	52
B) Facteurs favorisants.....	52
1) Facteurs de risque liés au produit .....	53
2) Facteurs de risque individuels .....	53
3) Facteurs de risque environnementaux .....	53
C) Critères de dépendance : les classifications internationales .....	54
1) DSM .....	55
2) CIM-10 .....	58
III) L'ADDICTION AUX OPIOIDES DANS LE CADRE DES DCNC.....	59
A) Mécanisme.....	59
B) Prévalence .....	60
C) Facteurs de risque.....	61
D) Notion de pseudo-addiction.....	63
E) Outils de dépistage et outils prédictifs.....	65
1) Critères de Portenoy .....	65
2) Critères de Savage .....	66
3) Recommandations de Limoges 2010.....	67
4) Outils d'auto-évaluation .....	67
5) Outils d'hétéro-évaluation .....	68

TROISIEME PARTIE : Pharmacodépendance aux antalgiques chez les patients atteints de douleurs chroniques non cancéreuses : comparaison du diagnostic du médecin algologue et de la perception du patient..... 71

I) Introduction .....	71
II) Objectifs .....	72
III) Méthode.....	72
IV) Résultats .....	74
A) Inclusions.....	74
B) Description de la population (n=130).....	74
C) Diagnostic de dépendance fait par le médecin .....	75
D) Perception de la dépendance par le patient.....	76
E) Diagnostic médecin et perception de la dépendance par le patient .....	77
1) Total des patients dépendants.....	77
2) Concordance entre diagnostic du médecin et perception du patient.....	77
F) Recherche de facteurs associés à dépendance .....	78
G) Recherche de facteurs associés de la non-concordance.....	81
V) Discussion.....	82

QUATRIEME PARTIE : Sevrage des antalgiques de palier II (codéine, tramadol et poudre d'opium) : enquête sur les pratiques des médecins exerçant en algologie et addictologie réalisée par le réseau français des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A)..... 85

I) Introduction .....	85
II) Objectifs .....	88
III) Méthode.....	88
IV) Résultats .....	89
A) Répartition des sevrages par substance et par lieu d'exercice des médecins.....	89
B) Stratégies de sevrage proposées ou envisagées .....	90
1) Stratégies de sevrage des médecins exerçant en algologie.....	90
2) Stratégies de sevrage des médecins exerçant en addictologie .....	91
C) Modalités de diminution progressive des doses .....	91
D) Stratégies de sevrage en fonction des substances.....	92
E) Autres stratégies de sevrage signalées par les médecins ayant répondu à l'enquête.....	93
F) Terrains particuliers des patients.....	93
V) Discussion.....	95

CONCLUSION .....

ANNEXES .....

BIBLIOGRAPHIE .....

# Liste des figures

<i>Figure 1 : illustration du modèle pluridimensionnel de la douleur</i> .....	16
<i>Figure 2 : prévalence des douleurs chroniques dans la population générale française</i> .....	19
<i>Figure 3 : genèse neurochimique de la douleur périphérique</i> .....	21
<i>Figure 4 : hyperalgésie et réflexe d'axone</i> .....	22
<i>Figure 5 : entrée des afférences douloureuses dans la corne postérieure de la moelle épinière</i> .....	23
<i>Figure 6 : douleur projetée au bras gauche lors d'un infarctus du myocarde</i> .....	24
<i>Figure 7 : Théorie de la Porte</i> .....	25
<i>Figure 8 : hypoalgie périphérique et centrale</i> .....	26
<i>Figure 9 : boucle de rétroaction négative spinobulbospinale sous-tendant un système analgésique endogène mis en jeu par des stimulations nociceptives</i> .....	28
<i>Figure 10 : représentation schématique des données principales qui permettent de résumer les principaux éléments concernant les voies et les systèmes de contrôle de la douleur</i> .....	28
<i>Figure 11 : échelle à trois paliers de l'OMS</i> .....	31
<i>Figure 12 : circuit de la récompense</i> .....	50
<i>Figure 13 : état affectif négatif</i> .....	51
<i>Figure 14 : renforcements positif et négatif</i> .....	51
<i>Figure 15 : pharmacodépendance : interaction individu – substance - environnement d'après Goodman</i> .....	54
<i>Figure 16 : critères diagnostiques d'abus/dépendance du DSM-IV comparés à ceux de « trouble d'utilisation de substance » du DSM-V</i> .....	57
<i>Figure 17 : répartition par substance des sevrages effectués (ou proposés) par l'ensemble des médecins algologues et addictologues</i> .....	89
<i>Figure 18 : répartition des sevrages selon le lieu d'exercice des médecins</i> .....	90
<i>Figure 19 : stratégies de sevrage en fonction du lieu d'exercice des médecins et de la substance</i> .....	92
<i>Figure 20 : répartition de la fréquence des comorbidités addictives, des antécédents psychiatriques ou encore d'une hypersensibilité aux effets psychotropes selon les antalgiques opioïdes concernés</i> .....	94

# Liste des tableaux

<i>Tableau 1 : effets pharmacologiques de la morphine</i> .....	33
<i>Tableau 2 : exemples de critères d'inclusion et d'exclusion des études traitant de l'utilisation des opioïdes dans la douleur chronique non cancéreuse</i> .....	41
<i>Tableau 3 : effet analgésique et effet sur la fonction des opioïdes utilisés dans la douleur chronique non cancéreuse, d'après différentes méta-analyses</i> .....	42
<i>Tableau 4 : adaptation du DSM-IV dans le cadre de la douleur chronique</i> .....	64
<i>Tableau 5 : interprétation du coefficient kappa d'après Landis et Koch</i> .....	73
<i>Tableau 6 : description de la population (n=130)</i> .....	75
<i>Tableau 7 : cas de dépendance selon question directe et selon DSM-IV</i> .....	76
<i>Tableau 8 : cas de dépendance selon médecin et selon patient</i> .....	77
<i>Tableau 9 : facteurs associés à la dépendance (modèles uni et multivarié)</i> .....	79
<i>Tableau 10 : questions, adaptées des critères de Portenoy, aidant à distinguer addiction et pseudoaddiction, et réponses selon dépendance ou non</i> .....	80
<i>Tableau 11 : facteurs associés à la non concordance (modèles uni et multivarié)</i> .....	81

# INTRODUCTION

On appelle opioïde toute substance ayant une affinité pour les récepteurs opioïdes. Notre système nerveux en comporte un grand nombre et produit des substances endogènes (endorphines) qui vont agir sur ces récepteurs. Les opiacés sont des opioïdes naturels, comme la morphine, présent dans le pavot à opium (*papaver somniferum*). Les autres opioïdes exogènes sont des opioïdes de synthèse.

Les propriétés antalgiques des opiacés sont connues de l'Homme depuis la nuit des temps. Les premières traces de l'utilisation des opiacés, découvertes dans les plaines de Mésopotamie, datent de 5000 ans avant Jésus-Christ. Depuis l'Antiquité, les pouvoirs de l'opium sont connus en Occident. Déjà à cette époque, son utilisation était sujette à controverse : près de quatre siècles avant Jésus-Christ, le philosophe grec Diagoras de Melos affirmait qu'*il valait mieux endurer la douleur que de tomber dans la dépendance de l'opium*.

Au XIX<sup>ème</sup> siècle, l'opium commença à arriver massivement en Europe, essentiellement importé de Chine par les Britanniques, via la Route de la Soie. A cette époque, on commençait à extraire les alcaloïdes de l'opium (morphine, codéine,...) et à les utiliser à des fins thérapeutiques, mais rapidement l'usage illicite et la dépendance se sont développés. L'usage des opioïdes a alors été complètement proscrit ou prohibé en raison des effets indésirables qu'on leur attribuait. Or l'opiophobie (crainte irraisonnée des opioïdes) peut être un obstacle majeur à une prise en charge correcte de la douleur.

Dans les années 1970, à la suite de la publication de travaux de recherche, le monde médical a compris que l'effet antalgique des opioïdes pouvait, dans certaines circonstances (douleurs cancéreuses et douleurs aiguës traumatiques ou postopératoires), supplanter les inconvénients causés par leurs effets indésirables. Forts de cette expérience, certains chercheurs ont tenté d'évaluer l'effet des opioïdes chez les patients atteints de douleur chronique non cancéreuse.

Dans la première partie de ce travail, nous étudierons les caractéristiques de la douleur, ainsi que les traitements médicamenteux qui permettent de la soulager. Dans une deuxième partie, nous verrons différents aspects de la pharmacodépendance et plus particulièrement la pharmacodépendance aux opioïdes dans le cadre du traitement des douleurs chroniques non cancéreuses. La troisième partie présentera les résultats d'une étude descriptive sur la concordance entre le diagnostic de dépendance aux antalgiques porté par le médecin et la perception du patient. Nous analyserons également les facteurs liés à la dépendance et à la non-concordance entre diagnostic du médecin et perception du patient. Enfin, dans une quatrième partie, seront présentés les résultats d'une autre étude descriptive qui porte sur les modalités de sevrage des antalgiques opioïdes de palier II.

# PREMIERE PARTIE : LA DOULEUR

## I) DESCRIPTION DE LA DOULEUR

L'International Association for the Study of Pain (I.A.S.P.) définit la douleur de la manière suivante : « La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite en des termes impliquant une telle lésion».

### A) Les composantes de la douleur

*D'après Boccard E, Deymier V. Pratique du traitement de la douleur, Institut UPSA de la douleur, édition 2006 (1)*

#### 1) Composante sensori-discriminative

Elle correspond aux mécanismes neurophysiologiques qui permettent le décodage de la qualité (brûlure, torsion, etc...), de la durée (brève, continue), de l'intensité et de la localisation de la douleur.

#### 2) Composante affective et émotionnelle

Elle confère à la douleur sa tonalité désagréable, pénible, agressive, difficile ou non à supporter. Déterminée par la cause, mais surtout la durée et le contexte dans lequel évolue la douleur. La composante affective de la douleur peut évoluer vers l'anxiété ou la dépression.

#### 3) Composante cognitive

C'est l'ensemble des processus mentaux susceptibles d'influencer la perception de la douleur : phénomènes d'attention et de diversion, signification et interprétation de la situation présente, référence à des expériences passées, vécues ou observées.

#### 4) Composante comportementale

Elle englobe l'ensemble des manifestations verbales et non verbales observables, conscientes ou non, et de manifestations végétatives (modification du pouls...) chez la personne qui souffre (plaintes, postures, impossibilité de maintenir un comportement normal,...).

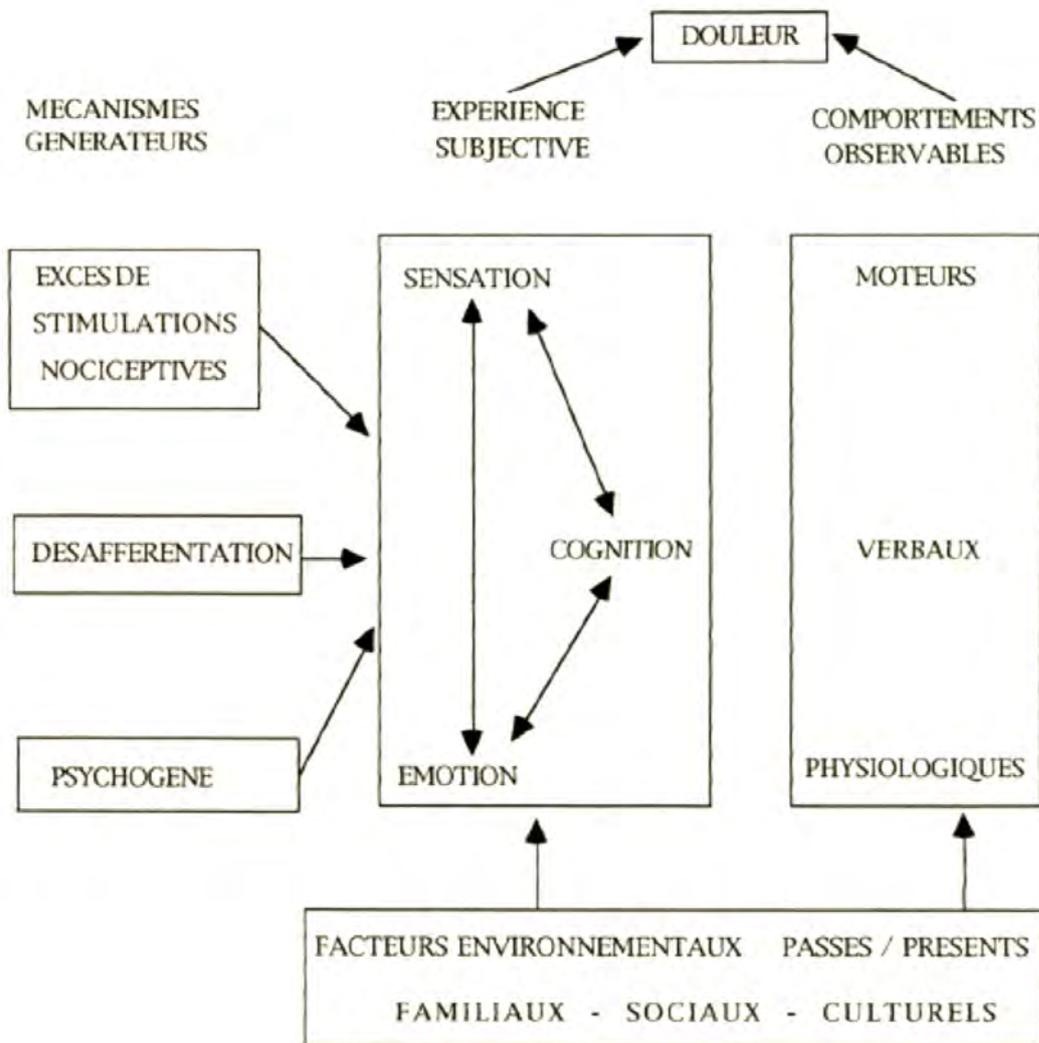


Figure 1 : illustration du modèle pluridimensionnel de la douleur (2)

## **B) Les différents mécanismes générateurs de la douleur**

*D'après Boccard E, Deymier V. Pratique du traitement de la douleur, Institut UPSA de la douleur, édition 2006 (1)*

### 1) Douleur par excès de nociception

L'excès de nociception est le mécanisme générateur de douleur le plus fréquent. L'origine de cette douleur est périphérique. Constante après la lésion, elle siège au foyer lésionnel et dans sa région ou à distance. Elle s'exprime selon un mode mécanique ou inflammatoire s'accompagnant d'une réaction exagérée à toute stimulation non douloureuse (hyperesthésie) ou douloureuse (hyperalgésie), sans déficit sensitif objectif.

### 2) Douleur neuropathique

Une lésion du système nerveux, périphérique ou central, provoque un dysfonctionnement de la transmission des messages, une hyperexcitabilité des neurones spinaux et supra spinaux et une perturbation des contrôles inhibiteurs physiologiques.

La douleur correspond à une dysesthésie : sensations anormales et désagréables (brûlures, décharges électriques, coups de poignard, striction, fourmillements...), spontanées ou provoquées, plus ou moins intenses, continues et/ou paroxystiques.

L'examen retrouve le plus souvent des signes d'allodynie (douleur provoquée par une stimulation habituellement non douloureuse), d'hyperpathie (réaction excessive et durable après une stimulation répétée) et d'hypoalgésie (diminution de la sensibilité à une stimulation nociceptive).

### 3) Douleur psychogène

L'origine psychogène d'une douleur est rarement évoquée précocement, elle est difficile à reconnaître. Il s'agit soit du phénomène de réactivation d'une douleur sous l'influence de facteurs psychologiques (douleur mémoire), soit d'une origine psychopathologique pure (hystérie de conversion, dépression, hypocondrie), soit de troubles somatiques mineurs majorés par des difficultés psychosociales. L'approche thérapeutique est souvent pluridimensionnelle et pour une grande part psychothérapeutique.

## **C) Les différents types de douleurs**

### 1) Douleur aiguë

Elle est d'évolution brève (moins de 3 mois) et souvent de forte intensité. Elle s'accompagne de manifestations physiques, psychiques et comportementales du domaine du stress. C'est un signal d'alarme utile qui appelle un diagnostic et un traitement étiologique (3).

### 2) Douleur chronique

Elle est sans limite dans le temps et évolue depuis au moins 3 à 6 mois. D'intensité variable, elle s'accompagne de modifications émotionnelles du registre de l'anxio-dépression et de modifications du comportement social, familial et professionnel (3).

Alors que la douleur aiguë est considérée comme une « douleur-symptôme », la douleur chronique se définit comme une entité propre, véritable « douleur-maladie ». La douleur chronique atteint tout l'individu, elle n'a plus aucune fonction, ni objectif biologique. Elle envahit la vie de l'individu, l'univers affectif, le vécu quotidien, qu'il soit professionnel, social et personnel, modifiant ainsi sa relation au monde (4).

Les douleurs chroniques ne constituent pas un groupe homogène. En effet, on peut distinguer deux grandes catégories en fonction de la pathologie à l'origine des douleurs : douleurs chroniques cancéreuses et douleurs chroniques non cancéreuses (DCNC). La douleur liée à la progression d'une tumeur cancéreuse se rapproche d'une douleur aiguë persistante. Cette notion est confirmée par la place des opioïdes comme pièce maîtresse de la prise en charge tant de la douleur cancéreuse que post-opératoire du fait de l'origine nociceptive commune à ces douleurs (1).

En France, la prévalence de la douleur chronique est estimée à 31,7 % [CI<sub>95%</sub> 31,1-32,3] en population générale, avec une prépondérance féminine (35,0 % versus 28,2 %) et une augmentation avec l'âge (environ 50 % chez les plus de 75 ans). Dans plus de 60 % des cas, il s'agit de douleurs modérées ou sévères, soit une prévalence de 19,9 % [CI<sub>95%</sub> 19,5-20,4]. La plupart des études bien conduites réalisées dans divers pays développés ont toutes rapporté des taux de prévalence de la douleur chronique situés entre 15 et 35 % (5).

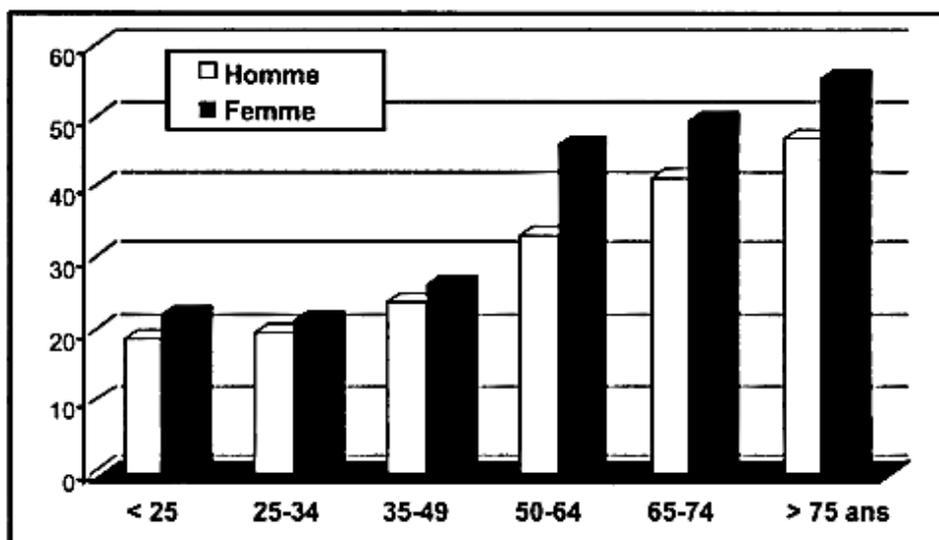


Figure 2 : Prévalence des douleurs chroniques dans la population générale française (6)

En France, la prévalence de la douleur neuropathique est estimée à 6,9 % [CI<sub>95%</sub> 6,6-7,2] dont plus de 70 % de douleurs modérées ou sévères, soit une prévalence de 5,1 % [CI<sub>95%</sub> 4,8-5,4] (5).

## **II) PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DOULEUR**

*D'après Boccard E, Deymier V. Pratique du traitement de la douleur, Institut UPSA de la douleur, édition 2006 (1), Bouhassira D. Douleurs: physiologie, physiopathologie et pharmacologie. édition arnette. 2009. (3) et Beaulieu P. Pharmacologie de la douleur. Les presses de l'université de Montreal, 2005 (7)*

L'influx douloureux est véhiculé par deux grandes voies :

- l'une correspond à la douleur rapide véhiculée par les fibres A delta ( $A\delta$ ) responsable de la douleur localisée et précise. Elles rejoignent le thalamus latéral par le faisceau néo-spino-thalamique puis le cortex sensitif avec les aires S1 et S2 (voie de la sensation).

- l'autre est celle de la douleur tardive diffuse véhiculée par les fibres C amyéliniques, responsables de la douleur diffuse lente. Après un relais au niveau de structures du tronc cérébral, l'information douloureuse rejoint le thalamus médian, puis les structures limbiques et le cortex frontal (voies impliquées dans la régulation des émotions et du comportement).

### **A) La douleur d'origine périphérique**

#### 1) Nocicepteurs

Le message nociceptif résulte de la stimulation des terminaisons libres amyéliniques (nocicepteurs). Elles sont très nombreuses (200 par  $cm^2$ ), organisées en plexus, arborisées dans les tissus cutanés et musculaires et les parois viscérales. Les nocicepteurs cutanés existent sous 2 formes :

- les mécano-nocicepteurs, qui ne sont activés que par des stimuli douloureux mécaniques (pression, étirement). Ils se prolongent par des fibres de type A-delta.

- les nocicepteurs polymodaux, activés par des stimuli mécaniques, chimiques (substances algogènes), thermiques ( $T > 42^\circ C$ ). Ils se prolongent par des fibres de type C.

## 2) Transmission

Après activation des nocicepteurs, le message douloureux est véhiculé jusqu'à la corne postérieure de la moelle par les fibres de petit calibre faiblement myélinisées (A-delta, vitesse de 4 à 30 m/s), responsables de la douleur localisée et précise à type de pique, et par les fibres non myélinisées (C, vitesse de 0,4 à 2 m/s) responsables de la douleur diffuse, mal localisée, tardive à type de brûlure.

Les afférences primaires fortement myélinisées (fibres A-alpha-bêta, vitesse 30 à 120 m/s) répondent aux stimulations mécaniques modérées, comme le tact ou le toucher, mais ne répondent pas aux stimulations nociceptives.

## 3) Substances algogènes

Les lésions tissulaires et l'inflammation engendrent la production d'un grand nombre de médiateurs qui, directement ou indirectement, contribuent à la sensibilisation des fibres afférentes périphériques. Les neurotransmetteurs et neuromodulateurs périphériques sont nombreux, d'où le terme de « soupe inflammatoire ». Ils sont libérés à partir des tissus lésés, des cellules sanguines (plaquettes, polynucléaires, mastocytes), des macrophages et à partir des terminaisons des fibres afférentes (substance P).

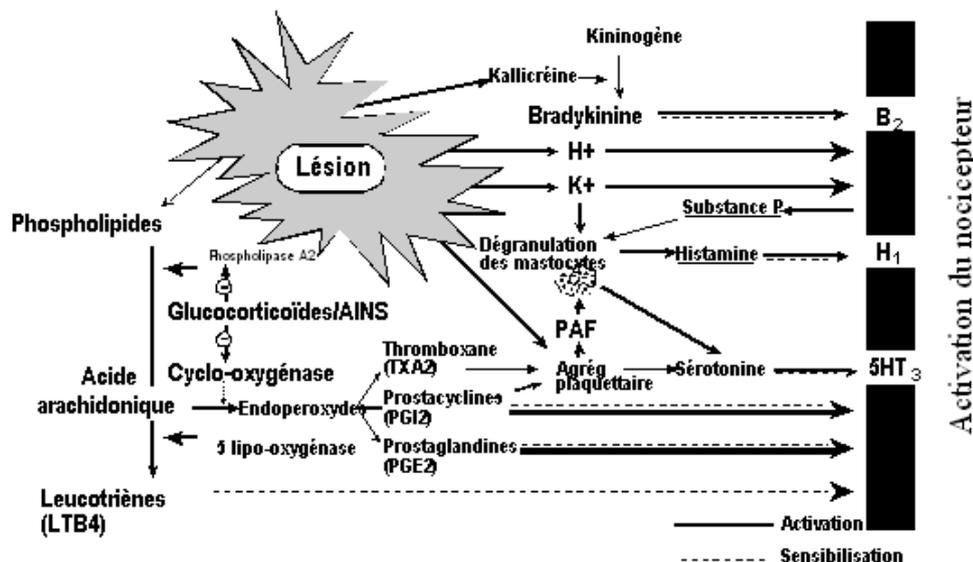


Figure 3 : genèse neurochimique de la douleur périphérique (soupe inflammatoire)

(D'après Guirimand et LeBars 1996) (J.F. Payen)

#### 4) Hyperalgésie périphérique et réflexe d'axone

Le message nociceptif initial peut être amplifié par des mécanismes d'hyperalgésie :

- L'hyperalgésie primaire concerne les tissus lésés, les substances libérées augmentent l'inflammation au niveau lésionnel. Elle se traduit par une modification des réponses avec un seuil d'activation plus bas, une latence diminuée, des réponses exagérées aux stimuli habituels non nociceptifs (allodynie) voire une activité spontanée.

- L'hyperalgésie secondaire concerne les tissus sains péri-lésionnels : les fibres adjacentes sont sensibilisées par le biais du réflexe d'axone. Le réflexe d'axone ou « inflammation neurogène » correspond à la libération en périphérie des neuropeptides algogènes (substance P, CGRP, neurokinine A).

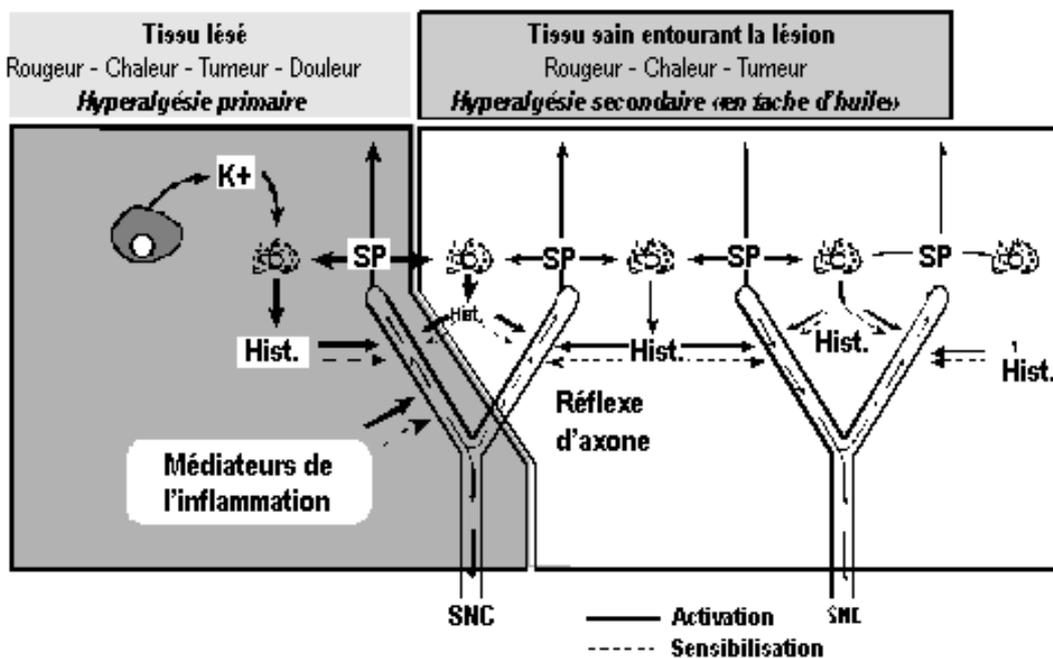


Figure 4 : hyperalgésie et réflexe d'axone

(D'après Guirimand et LeBars 1996) (J.F. Payen)

## B) Le relais médullaire

### 1) Entrée des afférences primaires

Les fibres afférentes primaires rejoignent la moelle épinière par les racines postérieures. Les fibres A-delta et C se séparent des grosses fibres tactiles (A alpha et beta), pour se terminer dans les couches superficielles de la corne dorsale de la moelle épinière (couches I, II et V). Elles envoient également des collatérales aux étages médullaires sus et sous-jacents, réalisant un recouvrement important entre des territoires différents.

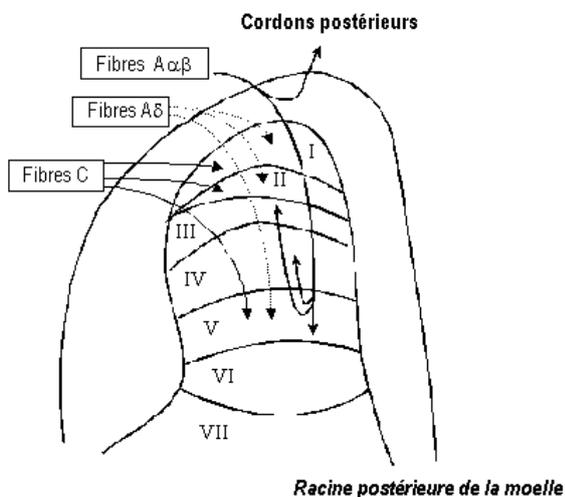


Figure 5 : entrée des afférences douloureuses dans la corne postérieure de la moelle épinière (D'après Guirimand et Le Bars 1996) (J.F. Payen)

### 2) Neurones médullaires

Le relais médullaire se fait alors avec deux types de neurones : les neurones nociceptifs spécifiques, ne véhiculant que des stimuli douloureux, et les neurones nociceptifs non spécifiques, appelés aussi « neurones convergents », qui peuvent véhiculer à la fois des stimuli douloureux et non douloureux.

La convergence des afférences sensibles de provenance variée (peau, muscle ou viscères) sur les neurones convergents de la corne postérieure (transportant jusqu'au cerveau des influx d'origine topographique diverse) est à l'origine des douleurs projetées. Les douleurs projetées sont des douleurs rapportées par « erreur » jusqu'au cerveau.

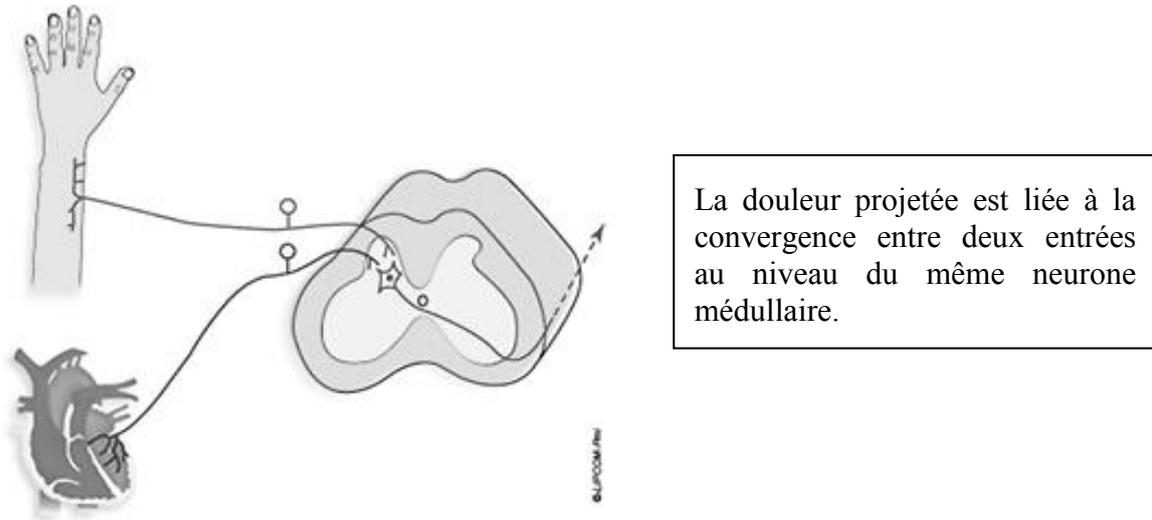


Figure 6 : douleur projetée au bras gauche lors d'un infarctus du myocarde (8)

### 3) Neurochimie de la corne postérieure

Au niveau de la corne dorsale, les fibres A-delta et C libèrent dans l'espace synaptique des peptides (substance P, Neurokinines A, vasoactive intestinal peptide (VIP), calcitonin gene-related peptide (CGRP), somatostatine, cholécystokinines) et des acides aminés excitateurs (glutamate, aspartate). On distingue plusieurs types de récepteurs du glutamate : le récepteur AMPA, le récepteur Kainate, le récepteur NMDA (N Methyl D Aspartate), et des récepteurs métabotropiques liés aux protéines G. Le récepteur NMDA est impliqué dans les phénomènes d'hyperalgie (sensibilisation centrale) ainsi que dans des modifications neuronales à long terme : son activation répétée est responsable de modifications neurochimiques durables expliquant la pérennisation et la mémorisation des phénomènes douloureux.

#### 4) Contrôles inhibiteurs de la corne postérieure de la moelle

##### a) Le contrôle de la porte (Gate control : théorie de Melzack et Wall)

Les fibres sensibles de gros calibre  $A\delta$  et  $A\beta$  inhibent la propagation de l'influx nociceptif en excitant un interneurone inhibiteur, alors que l'activité des fibres C et A-delta réduit ce tonus inhibiteur et ouvre la porte, facilitant ainsi la transmission vers les neurones convergents. En thérapeutique, le contrôle de la porte est le support de l'utilisation de la neurostimulation transcutanée (TENS) à visée antalgique.

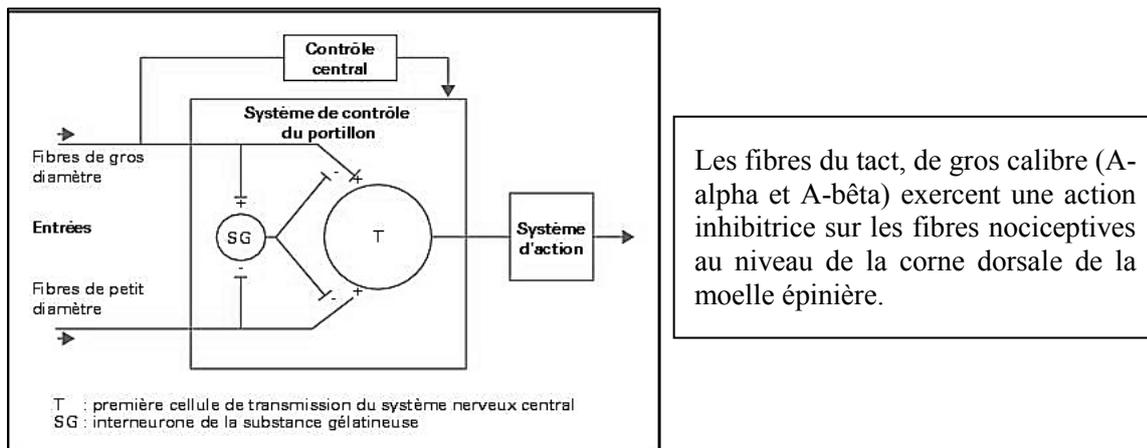


Figure 7 : Théorie de la Porte (9)

Ces mécanismes segmentaires peuvent être également contrôlés par des influences supra-spinales. Ces contrôles s'exercent par l'intermédiaire d'acides aminés inhibiteurs comme la glycine ou l'acide gamma amino butyrique (GABA).

##### b) Le système opioïde

Les récepteurs opioïdes sont présents dans tout le système nerveux central (en particulier au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière) mais également en périphérie. Les ligands endogènes de ces récepteurs sont les endorphines (les enképhalines, les bêta-endorphines et les dynorphines). En se fixant sur leurs récepteurs, les endomorphines bloquent la transmission du message douloureux. Les opioïdes exogènes (comme la morphine) vont se fixer sur les mêmes récepteurs que les opioïdes endogènes et mimer leur action.

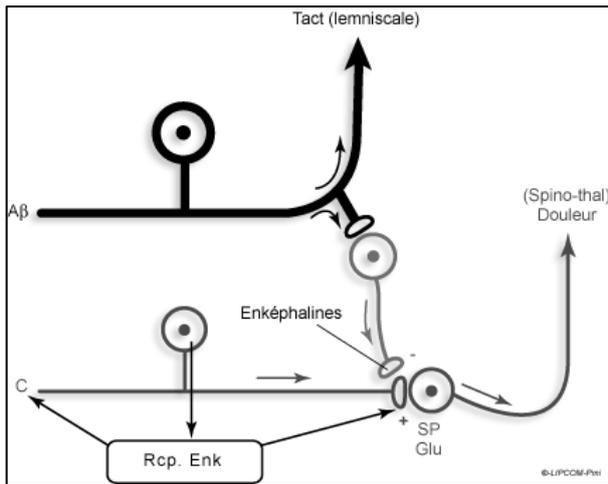


Figure 8 : Hypoalgie périphérique et centrale (8)

L'administration répétée d'opioïdes conduit à l'apparition d'une dépendance physique, caractérisée par une tolérance (diminution des effets pharmacologiques) et par un syndrome de sevrage à l'arrêt. L'activation des récepteurs opioïdes pourrait, dans le même temps que l'effet analgésique, mettre en jeu des molécules endogènes douées de propriétés anti-opioïdes.

##### 5) Contrôles activateurs de la corne postérieure de la moelle

Différents peptides ont une action pro-algique et anti-opioïde : cholécystokinine (CCK), neuropeptide SF, nociceptine. La CCK est présente dans le système nerveux central, et leur distribution est à peu près superposable à celle des récepteurs opioïdes et des enképhalines. La CCK est un antagoniste endogène du système opioïde par le biais des récepteurs CCKB.

L'hyperactivité des systèmes anti-opioïdes pourrait également intervenir dans les douleurs neuropathiques, expliquant en particulier la relative inefficacité des morphiniques pour soulager ce type de douleur.

## **C) Les faisceaux ascendants**

La majeure partie des messages nociceptifs croisent la ligne médiane par la commissure grise antérieure après leur relais avec les neurones de la corne postérieure. Deux voies ascendantes sont impliquées dans la transmission à l'étage supra-spinal de la douleur :

- le faisceau spino-thalamique (FST) chemine au niveau du cordon antéro-latéral de la moelle. Les fibres du FST sont des fibres A-delta, et se projettent dans le thalamus latéral, puis dans le cortex sensitif (voie de la sensation)

- le faisceau spino-réticulothalamique (FSRT) chemine aussi au niveau du cordon antéro-latéral de la moelle. Les fibres du FSRT sont des fibres C, et se projettent dans le thalamus médian puis dans les structures limbiques et le cortex frontal avec intégration émotionnelle, mémorisation et adaptation comportementale.

## **D) Intégration de la douleur au niveau cérébral et contrôles supraspinaux**

### 1) Intégration corticale de la douleur

Au niveau cortical, les stimuli nociceptifs vont s'intégrer :

- Dans les cortex somesthésiques primaire et secondaire : aspect sensori-discriminatif de la douleur

- Dans les cortex cingulaire et insulaire et le système limbique : aspects affectifs et émotionnels de la douleur

## 2) Contrôles inhibiteurs descendants supraspinaux

Des neurones provenant du tronc cérébral (noyau du raphé magnus, locus coeruleus, substance grise péri-aqueducale) et descendant dans chaque segment de moelle, vont inhiber la transmission du message douloureux dans la corne postérieure de la moelle. Les neuromédiateurs impliqués dans ce système inhibiteur sont :

- les substances opioïdes
- la sérotonine et la noradrénaline, d'où l'utilisation d'antidépresseurs (agissant par inhibition de la recapture la sérotonine et la noradrénaline) dans le traitement de la douleur

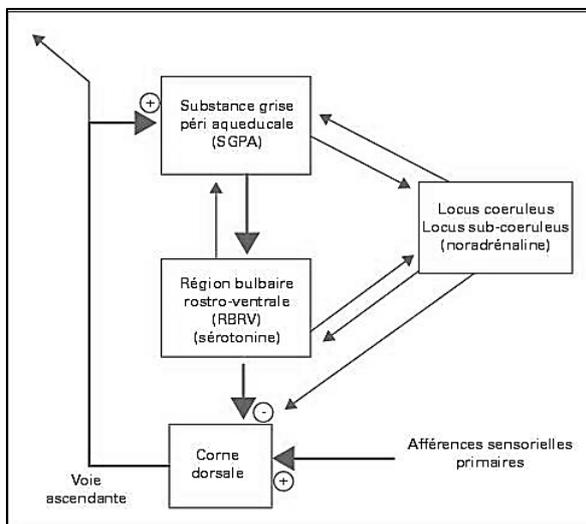


Figure 9 : boucle de rétroaction négative spinobulbo-spinale sous-tendant un système analgésique endogène mis en jeu par des stimulations nociceptives (9)

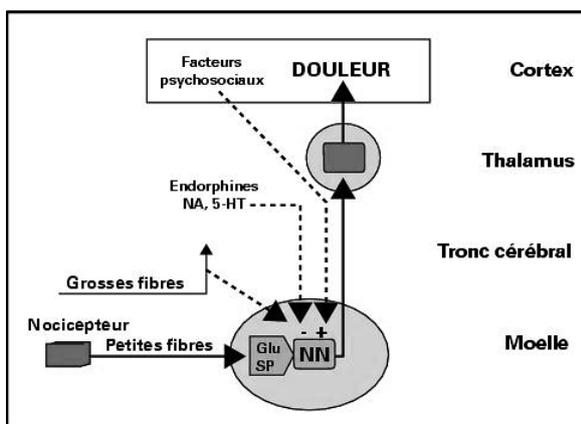


Figure 10 : représentation schématique des données principales qui permettent de résumer les principaux éléments concernant les voies et les systèmes de contrôle de la douleur (9)

### **III) PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR**

La prise en charge de la douleur constitue un véritable enjeu de santé publique. Outre l'aspect purement médical, elle répond à un objectif humaniste, éthique et de dignité de l'Homme. Le soulagement de la douleur a été reconnu par la *Loi relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé du 4 mars 2002* (10) comme « un droit fondamental de toute personne ».

En 2006, le Gouvernement a mis en place le *Plan d'amélioration de la prise en charge de la douleur 2006-2010* (11). Celui-ci reposait sur 4 axes dont « une meilleure utilisation des traitements médicamenteux et des méthodes non pharmacologiques ». Dans *l'évaluation du plan d'amélioration de la prise en charge de la douleur 2006 – 2010* (12) publiée en 2011, le Haut Conseil de la Santé Publique a constaté des améliorations en matière de recommandations de bonnes pratiques professionnelles, d'accessibilité aux médicaments antalgiques, de suivi d'addictovigilance et en matière d'épidémiologie. A l'inverse, des améliorations restent à faire au niveau des connaissances sur la consommation d'antalgiques et des connaissances concernant les méthodes non pharmacologiques.

#### **A) Evaluation de la douleur**

*D'après Boccard E, Deymier V. Pratique du traitement de la douleur, Institut UPSA de la douleur, édition 2006* (1)

L'évaluation de la douleur est une démarche pluridisciplinaire qui doit répondre à 3 questions essentielles pour déterminer la stratégie thérapeutique la plus efficace : quel est le type de douleur ? Quel est le mécanisme générateur de la douleur ? Quelle est l'intensité de la douleur ?

On distingue 2 modes d'évaluation, l'un étant basé sur l'information verbale transmise par le patient (auto-évaluation), l'autre sur des mesures faites par un tiers ou d'après la mesure de paramètres physiologiques (hétéro-évaluation).

### 1) Echelles unidimensionnelles (auto-évaluation)

Ces échelles ne mesurent qu'une seule dimension de la douleur : son intensité. On en distingue plusieurs types : échelle visuelle analogique (EVA), échelle numérique (EN) et échelle verbale simple (EVS). Ces échelles sont utilisables chez l'adulte et chez l'enfant, principalement en douleur aiguë post-opératoire ou traumatique. Elles sont simples, rapides à utiliser, ce qui permet des mesures répétées et rapprochées pour apprécier la réponse au traitement.

### 2) Echelles multidimensionnelles (auto-évaluation)

Ce type d'échelle permet de décrire précisément la douleur, ainsi que les répercussions de celle-ci sur le plan affectif et sensoriel dans la vie quotidienne (par exemple, gênante, angoissante, déprimante,...).

Le Questionnaire Douleur de Saint-Antoine (QDSA) (adaptation française du Mc Gill Pain Questionnaire) comporte 61 qualificatifs répartis en 17 sous-classes (9 sensorielles, 7 affectives et 1 évaluative). Après avoir sélectionné le terme le plus approprié dans une sous classe, le patient pondère son jugement grâce à une échelle de 0 à 4, ce qui permet de calculer un score (annexe 1).

Les échelles multidimensionnelles sont utilisées pour évaluer la douleur chronique car elles apprécient l'intensité douloureuse et le vécu de cette douleur.

### 3) Echelles comportementales (hétéro-évaluation)

Lorsque le contact verbal du patient n'est pas possible (nouveau-né, nourrisson, grand vieillard, patient polyhandicapé, psychotique ou comateux), des échelles comportementales sont utilisées. On évalue par exemple l'expression du visage (détendu, grimace, etc...), le tonus des membres supérieurs, la respiration, etc...

*Exemple* : échelle ECPA (Echelle Comportementale pour Personnes Âgées) (annexe 2)

#### 4) Paramètres physiologiques (hétéro-évaluation)

La variation de données physiologiques simples (fréquence cardiaque, pression artérielle, pression intracrânienne) peut refléter indirectement la réponse de l'organisme à l'agression douloureuse. Cependant, ces paramètres sont influencés par de nombreux facteurs confondants (agents vaso-actifs, fièvre, état hémodynamique instable), ce qui rend ces mesures peu spécifiques.

### B) Prise en charge de la douleur par excès de nociception

Pour les douleurs par excès de nociception, l'échelle à trois paliers de l'OMS (en fonction de la sévérité de la douleur), initialement établie pour les douleurs cancéreuses, fournit un outil utile pour hiérarchiser les antalgiques en fonction de l'intensité de la douleur.

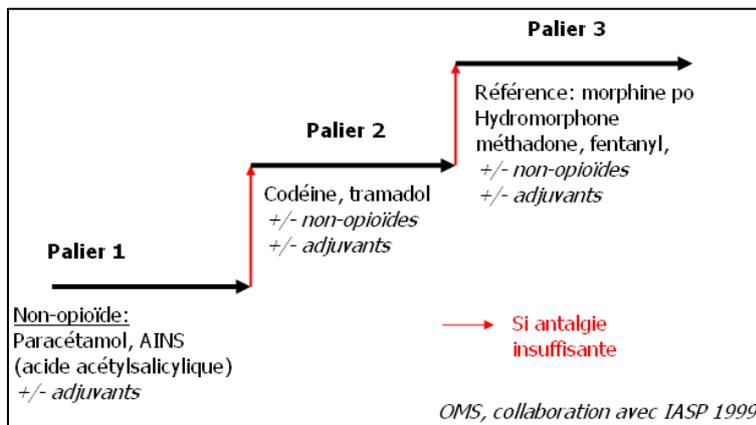


Figure 11 : échelle à trois paliers de l'OMS

Proposés au premier stade, les antalgiques type A.I.N.S. ou paracétamol ont leur indication limitée aux douleurs d'intensité modérée, alors que les opioïdes sont à prescrire face à des douleurs intenses. Cette progression dans la prescription des antalgiques est justifiée pour la douleur cancéreuse, mais on doit parfois passer outre. Par exemple, une douleur intense (post-opératoire, colique néphrétique ou sciatique hyperalgique) doit d'emblée ou très rapidement être traitée par les opioïdes (1).

## 1) La Morphine

*D'après Boccard E, Deymier V. Pratique du traitement de la douleur, Institut UPSA de la douleur, édition 2006 (1)*

La morphine est un antalgique d'action centrale. Ses propriétés antalgiques sont dues à l'activation des récepteurs opioïdes, en particulier  $\mu$ , présents au niveau de la moelle épinière et de différents centres nerveux supra-médullaires. La localisation des récepteurs opioïdes expliquent pourquoi la morphine peut être administrée par voie épidurale, périurale, intrathécale ou intracérébroventriculaire (dans les 1er et 2e ventricules cérébraux). La morphine exerce un effet inhibiteur de la transmission de l'influx douloureux. C'est avant tout cette action pharmacologique qui explique l'activité antalgique de la morphine, même s'il est évoqué quelquefois une influence plus ou moins validée sur le vécu douloureux.

Outre ses propriétés antalgiques, son action agoniste des récepteurs  $\mu$  explique d'autres propriétés pharmacologiques à l'origine d'effets annexes, en général indésirables. Ainsi, la morphine modifie la dynamique du transit gastro-intestinal provoquant une constipation. Elle agit sur le centre du vomissement d'où nausées et vomissements. Cette action sur les récepteurs  $\mu$  explique également l'effet dépressur de la fonction respiratoire, voire l'effet sédatif de la morphine. Une action sur d'autres récepteurs opioïdes ( $\kappa$ ), explique les effets psychodysléptiques. La connaissance de l'action de la morphine sur les récepteurs opioïdes explique ses propriétés thérapeutiques essentielles et la plupart de ses effets indésirables.

<i>Mécanisme d'action</i>	<i>Propriétés pharmacologiques essentielles</i>	<i>Conséquences thérapeutiques essentielles</i>
Agoniste total et préférentiel des récepteurs opioïdes $\mu$	Antalgique : action spinale et supraspinale	<b>ET</b> : traitement des douleurs intenses
	Contraction musculaire lisse	<b>EI</b> : constipation (systématique mais maîtrisable)
	Stimulation du centre du vomissement	<b>EI</b> : nausées, vomissements
	Sédation	<b>EI</b> : somnolence (résolutive)
	Euphorie, bien-être	<b>EI</b> : pharmacodépendance
	Dépression des centres respiratoires	<b>EI</b> : dépression respiratoire (rare et maîtrisable)
		Autres <b>EI</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• prurit</li> <li>• hallucinations/confusions</li> <li>• myosis (signe de surdosage)</li> <li>• sudation, hyperthermie</li> </ul>

**ET** : effet thérapeutique **EI** : effet indésirable

*Tableau 1 : effets pharmacologiques de la morphine (1)*

## 2) Les autres opioïdes

L'interaction des opioïdes avec leurs récepteurs est de trois natures:

- Agoniste plein (exemple : morphine)
- Agoniste partiel (exemple : buprénorphine Temgésic®) : l'efficacité est limitée à un certain niveau (« effet plafond »), même si l'on augmente les doses. S'il prend la place d'un agoniste total plus efficace, il en réduit l'effet.
- Antagoniste (exemple : naloxone Narcan®) : se fixe sur un récepteur, sans l'activer et en empêchant un agoniste d'agir (fixation compétitive). La naloxone est utilisée comme antidote en cas de surdosage en opioïde.

L'effet agoniste  $\mu$  ( $\mu+$ ) conduit aux mêmes propriétés pharmacologiques que la morphine avec, en fonction des substances, une intensité variable. Le niveau de doses efficaces de chaque dérivé dépend de deux autres paramètres : l'affinité du médicament pour son récepteur (c'est-à-dire l'aptitude à se fixer) et ses caractéristiques pharmacocinétiques (c'est-à-dire l'aptitude à atteindre son site d'action) (1). Pour comparer les produits entre eux, on parle de doses équianalgésiques, c'est-à-dire susceptibles de provoquer un même degré d'analgésie (13). Par exemple, 10 mg de morphine orale correspondent à :

- 100 mg de codéine
- 50 mg de péthidine
- 0,2 mg de buprénorphine
- 1,25 mg d'hydromorphone orale
- 0,5 mg de morphine i.v.
- 0,5 mg de morphine par voie intrathécale
- 5 mg d'oxycodone.

#### a) Antalgiques opioïdes forts

En France, les principaux opioïdes forts sont la morphine, le fentanyl et l'oxycodone. Différentes formes pharmaceutiques et voies d'administration permettent d'adapter le traitement en fonction des caractéristiques pharmacocinétiques des molécules et de l'état clinique du patient. Le fentanyl est couramment utilisé par voie transdermique (patch actif 72 heures). Ces dernières années, des formes utilisées par voie transmuqueuse (fentanyl d'action rapide) ont vu le jour : voie buccale, gingivale, sublinguale et intra-nasale. Ces formes pharmaceutiques sont seulement indiquées dans les douleurs paroxystiques liées au cancer.

Remarque : en Amérique du Nord, la consommation récréative d'opioïdes forts (en particulier oxycodone, hydromorphone et méthadone) est devenue un véritable fléau. En effet, 4,8 % des Canadiens, âgés de 15 ans et plus, ont pris des opioïdes prescrits à des fins non médicales dans la dernière année (4,3% aux Etats-Unis), ce qui fait des opioïdes prescrits, la drogue la plus consommée après le cannabis (14). Aux États-Unis, les morts dues à une surdose d'opioïdes délivrés sur ordonnance (16500 cas en 2012 ; ce chiffre a plus que triplé ces 20 dernières années) figurent au deuxième rang des causes de décès accidentelles après les accidents de voiture (15).

#### b) Antalgiques opioïdes faibles

##### - Codéine

La codéine (ou méthylmorphine) est un alcaloïde contenu dans le pavot. Elle est associée au paracétamol (sauf dans la spécialité CODENFAN<sup>®</sup>), avec lequel elle agit de manière synergique. Selon les spécialités, les dosages de paracétamol vont de 300 à 600 mg et de 8 à 50 mg pour la codéine (16).

La codéine n'est pas directement active : elle subit une déméthylation hépatique par le cytochrome P450 2D6 (CYP2D6), qui la transforme en morphine. Or il existe un important polymorphisme génétique du CYP2D6. En effet, il existe des patients « métaboliseurs lents » (5 à 10 % de la population caucasienne) pour qui l'effet antalgique de la codéine sera nettement diminué. A l'inverse, il existe des « métaboliseurs ultrarapides » (1 à 10 % de la population caucasienne) chez qui la codéine aura un effet beaucoup plus marqué que la moyenne. La co-administration de médicaments qui interagissent avec le CYP2D6 (inducteurs ou inhibiteurs) expose à des interactions médicamenteuses (17).

##### - Dihydrocodéine DICODIN<sup>®</sup>

Il s'agit d'un dérivé de la codéine, commercialisé en France sous une forme à libération prolongée, non associée au paracétamol. Le dosage est de 60 mg (équivalent à 10 mg de morphine). La puissance de son activité antalgique est identique à celle de la codéine (16).

- Tramadol (associé ou non au paracétamol)

Le tramadol est commercialisé sous forme orale à libération immédiate, associé ou non au paracétamol, sous forme orale à libération prolongée (dosées de 50 à 200 mg) et sous forme injectable (16).

Son principal métabolite (M1) possède une affinité pour les récepteurs opioïdes  $\mu$  200 fois supérieure à celle de la molécule mère. M1 est issu d'une O-desméthylation par le cytochrome 2D6 : il existe donc, comme pour la codéine, une variabilité interindividuelle et des risques d'interaction.

Le tramadol agit à la fois comme un agoniste opioïde faible et comme un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine. Les actions morphiniques et non morphiniques du tramadol agissent de manière synergique sur les voies descendantes inhibitrices (18)(19). Compte tenu de ce double mécanisme d'action, le tramadol présente, en plus des effets indésirables opioïdes, des effets indésirables monoaminergiques (céphalées, convulsions, syndrome sérotoninergique, etc...) (16).

Remarque : le tramadol est un opioïde de synthèse, entièrement élaboré en laboratoire. Or des chercheurs ont récemment découvert que le *Nauclea Iatifolia* (ou « pêcher africain »), un petit arbuste présent sur tout le territoire sub-saharien, produisait naturellement cette molécule (20). Des décoctions à base de cette plante sont traditionnellement utilisées au Cameroun pour traiter notamment la douleur.

- Poudre d'opium LAMALINE®

LAMALINE® est une spécialité à base de poudre d'opium, de paracétamol et de caféine. Cette spécialité existe sous deux formes galéniques : gélule (10 mg de poudre d'opium) et suppositoire (15 mg de poudre d'opium). La poudre d'opium contient 10 % de morphine (21). LAMALINE® est commercialisée uniquement en France. Elle est peu citée dans la littérature.

### 3) Rotation des opioïdes

La rotation des opioïdes est le changement d'un médicament opioïde par un autre, lorsque survient une diminution du ratio bénéfice/risque. Elle s'appuie sur un rapport bénéfice/risque différent pour chaque opioïde et sur l'existence d'une tolérance croisée partielle entre les produits. En effet, la réponse à un traitement opioïde est variable d'un patient à l'autre et, chez un même patient variable au cours du temps, ce qui nécessite une adaptation posologique pour chaque situation (1).

## **C) Prise en charge de la douleur neuropathique**

### 1) Antidépresseurs

Ce sont les produits de référence dans le traitement des douleurs neuropathiques et particulièrement dans celui des douleurs des neuropathies périphériques, qu'elles soient d'origine traumatique (lésion nerveuse, membre fantôme), métabolique (neuropathie diabétique), infectieuse (douleur post-zostérienne du zona), toxique (neuropathie alcoolique, post-chimiothérapie anticancéreuse) ou invasive (douleur cancéreuse) (1).

L'amitriptyline (LAROXYL<sup>®</sup>), la clomipramine (ANAFRANIL<sup>®</sup>) et l'imipramine (TOFRANIL<sup>®</sup>) sont particulièrement utilisées. L'efficacité des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (fluoxétine, citalopram, paroxétine, etc...) est, selon plusieurs études contrôlées, limitée (22). La venlafaxine (EFFEXOR<sup>®</sup>) et la duloxétine (CYMBALTA<sup>®</sup>), inhibiteur mixte de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine, se sont révélées efficaces dans plusieurs études contrôlées (23).

Le mécanisme de cet effet analgésique des antidépresseurs n'est pas pleinement élucidé. Cependant les arguments tant expérimentaux que cliniques convergent vers la notion d'un effet analgésique propre, indépendant de toute modification de l'humeur (1). Les arguments les plus importants sont :

- la mise en évidence d'une amélioration des syndromes douloureux chez des patients atteints de douleur chronique mais non déprimés

- une efficacité chez des patients douloureux déprimés, alors même que l'humeur n'était pas améliorée

- la démonstration d'une efficacité antalgique dans la douleur expérimentale, chez l'animal et chez des volontaires sains.

Certains antidépresseurs ont également montré une efficacité dans des douleurs par excès de nociception (22).

## 2) Antiépileptiques

La gabapentine (NEURONTIN®) (AMM : douleur neuropathique périphérique) et la prégabaline (LYRICA®) (AMM : douleurs neuropathiques périphériques et centrales) ont fait la preuve de leur efficacité, dans les douleurs post-zostériennes et la douleur neuropathique du diabète. Ces molécules améliorent aussi le sommeil et la qualité de vie (24). Leur efficacité a également été rapportée dans les douleurs du syndrome de Guillain-Barré, du membre fantôme et les douleurs neuropathiques du cancer (gabapentine) ainsi que les douleurs d'origine médullaire (gabapentine, prégabaline). La gabapentine et la prégabaline sont les antiépileptiques les plus étudiés et ont une bonne sécurité d'emploi (25)(26). Il existe peu d'étude comparant les deux molécules (27).

L'oxcarbazépine (TRILEPTAL®) est efficace sur la névralgie faciale et à une moindre mesure dans la douleur neuropathique du diabète (une étude avec résultats modeste et deux études négatives) (28). La lamotrigine (LAMICTAL®) a fait la preuve de son efficacité dans les neuropathies douloureuses du diabète et les douleurs de l'accident vasculaire cérébral. Le clonazépam (RIVOTRIL®) a été l'un des antiépileptiques les plus prescrits dans les douleurs neuropathiques en France. Cependant, aucune étude n'a jamais montré son efficacité dans le traitement de ce type de douleurs. La carbamazépine (TEGRETOL®) a l'AMM dans le traitement des douleurs neuropathiques. C'est un traitement très utile de la névralgie faciale. Du fait de ses effets indésirables, son utilisation se limite à cette indication.

### 3) Autres traitements

D'autres traitements médicamenteux (anesthésiques locaux (29), capsaïcine (30), etc...) ou non médicamenteux (neurostimulation transcutanée périphérique (31), stimulation médullaire, etc...) peuvent être utilisés dans les douleurs neuropathiques.

Les antalgiques opioïdes forts (32) et le tramadol (33) ont également montré leur efficacité dans la douleur neuropathique. Cependant, il ne s'agit pas d'un traitement de première intention. Le recours aux opioïdes dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses suscite des controverses. En France, on dispose de deux recommandations officielles permettant de définir un cadre pour le clinicien prescripteur : les recommandations de Limoges (34), concernant l'usage des opioïdes pour les douleurs rhumatologiques et les recommandations de l'ANSM (35), définissant le cadre de prescription pour les douleurs rhumatologiques et neuropathiques. Elles ont en commun de rappeler que ces prescriptions doivent s'inscrire au sein d'une prise en charge globale, qui aura permis de préciser les différents mécanismes à l'origine de la douleur, et qui comprendra un suivi régulier, à long terme (36).

## **D) Place des opioïdes dans les douleurs chroniques non cancéreuses**

L'utilisation des opioïdes dans les douleurs chroniques non cancéreuses (DCNC) est longtemps restée proscrite. Leur inefficacité, notamment sur les douleurs neuropathiques, était un dogme. C'est dans les années 1990 que sont apparues les premières publications scientifiques allant à l'encontre de ce dogme (37)(38). Mais parallèlement, d'autres facteurs ont participé aux changements des habitudes de prescription dans ce domaine, notamment la concrétisation du contexte légal de la prise en charge de la douleur et une dynamique sociétale (associations de malades, poids des médias). Ces facteurs allaient dans le sens d'une obligation pour les médecins de soulager toute douleur, quelque soit sa nature (aiguë ou chronique) et quelque soient ses mécanismes (nociceptif, neuropathique ou psychogène) (36).

Pourtant, avec un recul de plus de 20 ans, l'utilisation des opioïdes dans les douleurs chroniques non cancéreuses demeure controversée. Les experts s'accordent à dire que, même si elle est devenue assez fréquente, elle n'est pas dénuée de risques (36).

Dans une revue de la littérature, Houle et al. (39), ont analysé huit revues systématiques et méta-analyses publiés entre 2001 et 2007 traitant de divers aspects de l'utilisation des opioïdes dans la douleur chronique non cancéreuse (DCNC) (40-47).

### 1) Sources de financement des études

La divulgation obligatoire des sources de financement a permis de constater que 73% des études contrôlées randomisées ont été financées par l'industrie pharmaceutique (40) et que 90% des auteurs des études ont été soit directement financés par l'industrie, soit affiliés à cette industrie (38). Bien qu'il soit difficile de déterminer l'impact d'une telle relation financière, on peut supposer que l'industrie exerce un certain contrôle sur le type de recherches réalisées et sur le choix des études qui sont soumises pour publication. (*Voir remarque dans DEUXIEME PARTIE / III / B*)

## 2) Échantillonnage

La description des critères d'inclusion et d'exclusion est une information essentielle, qui limite le champ d'application des conclusions. Le tableau suivant énumère les critères le plus fréquemment retenus, lorsqu'ils étaient mentionnés.

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

*Tableau 2 : exemples de critères d'inclusion et d'exclusion des études traitant de l'utilisation des opioïdes dans la douleur chronique non cancéreuse (39)*

L'analyse de ces critères montre que le type de patient inclus dans les études ne représente qu'une infime proportion de personnes souffrant de DCNC.

## 3) Mesures de l'effet thérapeutique et résultats rapportés

L'effet analgésique et l'amélioration du fonctionnement (physique, social, professionnel) sont les critères les plus pertinents pour évaluer l'effet thérapeutique des opioïdes dans les DCNC. L'analyse des résultats permet de constater que même pour des sujets triés sur le volet, l'efficacité analgésique est plutôt faible tandis que les effets sur le rendement fonctionnel apparaissent encore plus décevants. Le tableau suivant résume les résultats obtenus.

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

Tableau 3 : effet analgésique et effet sur la fonction des opioïdes utilisés dans la douleur chronique non cancéreuse, d'après différentes méta-analyses (39)

#### 4) Autres critères : effets secondaires à long terme

##### - Tolérance et hyperalgésie (48)

La prise chronique d'opioïde, particulièrement à hautes doses, peut induire un phénomène d'hyperalgésie se traduisant par une diminution du seuil douloureux et donc par une augmentation de la douleur. Ce phénomène doit être distingué de la tolérance pharmacologique, qui se traduit par la réduction progressive des effets thérapeutiques d'une dose constante du médicament. Les deux phénomènes sont issus de processus physiologiques différents, mais cliniquement se présentent de manière similaire, c'est-à-dire par une augmentation de la douleur en dépit de la prise d'une dose constante d'opioïdes.

- Troubles immunitaires (49)

La prise aigüe ou chronique d'opioïdes est responsable d'une immunosuppression, au niveau cellulaire et humorale. On a notamment observé une diminution de la production d'anticorps, de l'expression des cytokines, et de l'activité des phagocytes et des cellules NK (natural killer).

- Troubles endocriniens (50)

La consommation chronique d'opioïdes entraîne un hypogonadisme, notamment responsable de dépression, de fatigue, et de troubles sexuels.

- Troubles cognitifs (51)

La prise chronique d'opioïdes entraîne une altération des capacités cognitives, avec diminution de la vigilance, de la vitesse psychomotrice et de la mémoire de travail.

- Pharmacodépendance

L'apparition d'une pharmacodépendance aux opioïdes lors d'un traitement chronique suscite de nombreuses interrogations.

# DEUXIEME PARTIE : PHARMACODEPENDANCE

## I) GENERALITES

Il existe différents types d'usage problématique d'une substance psychoactive.

### A) Mésusage

Le mésusage est une utilisation non-conforme aux recommandations du RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) d'un médicament (exemple : posologie supérieure à celle recommandée).

### B) Abus

« Abus » vient du latin « abusus », qui signifie « usage mauvais, exagéré » (52). Il est défini par le Code de la Santé Publique comme « une utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente, d'une ou plusieurs substances psychoactives ayant des conséquences préjudiciables à la santé physique ou mentale » (53). Nous parlons d'abus de prise de médicament lorsque la quantité consommée est supérieure à la posologie maximale recommandée et /ou pendant une période plus longue que celle requise. Cet usage se fait de manière répétée malgré l'existence de problèmes sanitaires, sociaux ou judiciaires.

Le DSM-IV (Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux) fait la distinction entre la dépendance et l'abus (54). Ainsi, le DSM-IV définit l'abus de la façon suivante :

*Mode d'utilisation inadéquate d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significative, caractérisée par la présence d'au moins une des manifestations suivantes au cours d'une période de douze mois :*

*1. Utilisation répétée d'une substance conduisant à l'incapacité de remplir des obligations professionnelles, scolaires ou ménagères (ex : absences répétées ou mauvaises performances au travail, exclusions temporaires ou définitives de l'école, négligence des enfants ou des tâches ménagères...),*

*2. Utilisation répétée d'une substance dans des situations où ce comportement peut être physiquement dangereux (ex : conduite d'une voiture, fonctionnement d'une machine...)*

*3. Problèmes judiciaires répétés liés à l'utilisation d'une substance (ex : arrestations pour comportement anormal, violence, agressions...),*

*4. Utilisation de substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets de la substance (ex : difficultés conjugales ou divorce, disputes, bagarres...).*

La dernière édition du DSM (DSM-V) (55), combine en un seul diagnostic de « trouble d'utilisation de substance », les diagnostics d'abus et de dépendance à une substance du DSM-IV. Pour chaque substance, des critères pour l'intoxication, le sevrage et les troubles induits par la substance sont décrits.

## C) Dépendance / addiction

« Dépendance » vient du latin « dependere » qui signifie « lié à ». « Addiction » est un terme anglo-saxon, issu d'un terme juridique français du Moyen-Age, qui désignait un arrêté obligeant un débiteur non solvable à devenir l'esclave de son créancier afin de le rembourser (52).

La notion d'addiction est vectrice de nombreuses confusions. Certains utilisent ce terme comme synonyme du terme « dépendance », alors que pour d'autres son sens est plus restreint. Selon ces derniers, le concept d'addiction se référerait uniquement à la composante comportementale de la dépendance (56).

### 1) Définitions

#### a) OMS

Après avoir tenté de définir la toxicomanie dans les années 1950, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a ensuite recommandé l'abandon de ce concept péjoratif pour le remplacer par la notion de « dépendance ». Ainsi, en 1969, l'OMS définissait la pharmacodépendance comme « *un état psychique et quelquefois également physique, résultant de l'interaction entre les organismes vivants et une drogue, se caractérisant par des modifications de comportement et par d'autres réactions, qui comprennent toujours une pulsion à prendre le produit de façon continue ou périodique afin de retrouver ses effets psychiques et quelquefois d'éviter le malaise de la privation. Cet état peut s'accompagner ou non de tolérance. Un même individu peut être dépendant de plusieurs produits* » (57).

Le terme de tolérance signifie que des quantités croissantes de la substance sont nécessaires pour obtenir l'effet initial, l'efficacité et la toxicité de la substance diminuant lors d'administrations répétées. C'est un mécanisme d'adaptation de l'organisme à la substance.

Le syndrome de sevrage (ou syndrome d'abstinence, de privation) est un syndrome spécifique au toxique. Il entraîne des manifestations physiologiques et psychologiques qui suivent l'interruption ou la réduction de la prise habituelle de substance. La nature, la sévérité et la durée du sevrage varient selon le type de substance utilisée, les doses consommées, la fréquence et la durée de la consommation, ainsi qu'en fonction des facteurs biologiques et socioculturels propres à l'individu.

#### b) Code de la Santé Publique

Le Code de la Santé Publique définit la pharmacodépendance comme « *l'ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques d'intensité variable, dans lesquels l'utilisation d'une ou plusieurs substances psychoactives devient hautement prioritaire et dont les caractéristiques essentielles sont le désir obsessionnel de se procurer et de prendre la ou les substances en cause et leur recherche permanente* » (53).

### 2) Les types de dépendances

#### a) Dépendance psychique

Elle se traduit par l'apparition de symptômes psychologiques lors de l'arrêt ou la réduction abrupte de la consommation d'un psychotrope. Ceux-ci sont caractérisés par une préoccupation émotionnelle et cognitive liée aux effets du psychotrope et par un désir obsédant et persistant de reprendre de nouveau la substance (58).

L'OMS définit la dépendance psychique comme « *un état dans lequel une drogue produit un sentiment de satisfaction et une pulsion psychique exigeant l'administration périodique ou continue de la drogue pour provoquer le plaisir ou éviter le malaise* » (57).

La dépendance psychique peut être à l'origine de rechute même après plusieurs années d'abstinence.

## b) Dépendance physique

Elle résulte de l'usage répété et excessif d'une substance psychoactive : l'organisme s'est adapté physiologiquement à la présence continue du psychotrope, à une certaine concentration (58).

L'OMS définit la dépendance physique *comme « un état adaptatif caractérisé par l'apparition de troubles physiques intenses lorsque l'administration de la drogue est suspendue ou que son action est contrecarrée par un antagoniste spécifique »* (57). Lorsque la concentration du toxique diminue au-dessous d'un certain seuil, il se produit un dysfonctionnement du système nerveux qui se traduit par un syndrome de sevrage.

## 3) Les dépendances médicamenteuses

De nombreuses disciplines (psychiatrie, psychologie, neurobiologie, pharmacologie, addictologie, santé publique...) s'intéressent à la dépendance aux médicaments psychotropes sans qu'apparaisse une définition consensuelle, ce qui constitue une des difficultés de l'étude de ces problèmes de dépendance. La complexité de la problématique repose aussi sur les difficultés à dégager une frontière entre l'usage, l'abus et la dépendance. Le recours aux médicaments et le rapport entre l'utilisateur et le produit se sont modifiés au cours du temps selon la culture, le contrôle social et les normes en vigueur (59).

Il existe deux cas de figure dans le développement d'une pharmacodépendance à un médicament :

- le médicament a été pris initialement dans un but thérapeutique, sur prescription médicale. La dépendance s'est installée insidieusement.
- le médicament a été directement détourné de son usage : les effets recherchés, les doses utilisées, les modalités d'administration sont alors sans rapport avec ses indications thérapeutiques.

En population générale, la prévalence de la pharmacodépendance, estimée entre 1 et 2 % d'après les études américaines, reste inconnue en France. En France, les consommations chroniques de médicaments psychotropes concernent essentiellement les benzodiazépines. Plusieurs études soulignent l'association fréquente d'une pharmacodépendance avec des troubles psychiatriques ou une dépendance à l'alcool. En France, on estime qu'un patient sur deux, suivis en soins généraux pour trouble psychiatrique, pourrait être dépendant aux benzodiazépines (59).

Chez les usagers de drogues, la dépendance aux substances psychoactives s'associe souvent à des mésusages de médicaments psychotropes dont de nombreux travaux socio-anthropologiques rendent compte. Ces mésusages concernent les modes d'administration, les doses, la fréquence des prises, les modes d'acquisition, les motivations et contextes de l'usage. La dépendance aux médicaments psychotropes vient donc s'ajouter à la dépendance à d'autres substances psychoactives (59).

## II) PHARMACOLOGIE DE LA DEPENDANCE

### A) Mécanisme

#### 1) Circuit de récompense

Le système de récompense est un circuit cérébral indispensable à la survie. En effet, il fournit la motivation nécessaire à la réalisation des actions ou des comportements permettant de préserver l'individu et l'espèce (recherche de nourriture, reproduction, évitement des dangers...). Il permet d'associer la sensation de « satisfaction », de « plaisir » à un comportement. Son fonctionnement tient à l'activation du faisceau dopaminergique, constitué par la voie méso-limbique, qui part des neurones de l'aire tegmentale ventrale et innerve plusieurs structures du système limbique dont le noyau accumbens. Ce circuit est connecté à l'amygdale qui aide à évaluer si une expérience est plaisante ou non, à l'hippocampe qui intervient dans l'enregistrement des souvenirs associés à une expérience, et au cortex préfrontal impliqué dans la prise de décision (60).

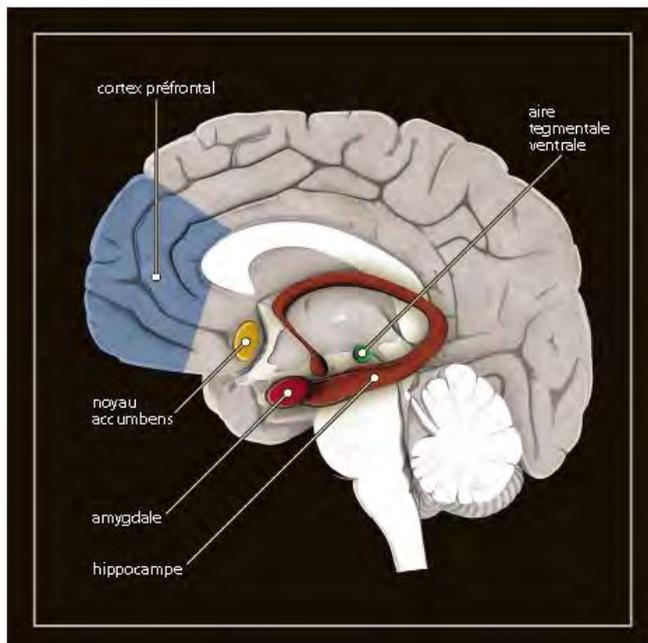


Figure 12 : circuit de la récompense (61)

## 2) Renforcement positif

Toutes les substances addictives entraînent une augmentation de la dopamine dans le noyau accumbens. Ces substances vont donc activer « artificiellement » le système de la récompense. L'effet initial et le pouvoir addictif des drogues reposent en grande partie sur la rapidité et l'intensité de cette augmentation du taux de dopamine. L'activation du circuit de la récompense ainsi déclenché induit un effet dit de renforcement positif : répéter l'acte de prise de drogue vise à retrouver l'effet de bien-être procuré par la substance (60).

## 3) Renforcement négatif

Dans certains cas, la dépendance est tellement importante, que le consommateur ne cherche même plus à retrouver l'effet de bien-être procuré par la substance, mais cherche à se rapprocher de son état normal. Cet « état normal » peut devenir inaccessible. La capacité de l'individu à trouver de la satisfaction dans des sources de récompense « naturelles » a disparu, ainsi que sa motivation à les rechercher. Seule l'utilisation de la substance est capable d'atténuer, temporairement, le mal-être ressenti (60).

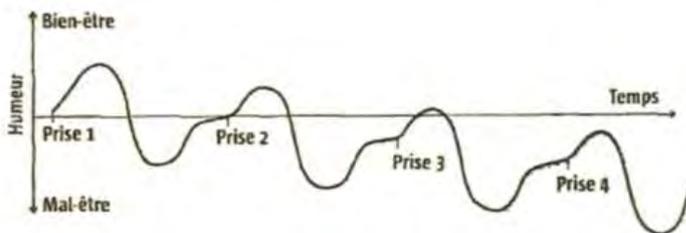


Figure 13 : état affectif négatif (62)

Ce diagramme résume la progression d'un individu vers l'addiction. La première prise de la substance provoque une amélioration de l'humeur, suivie d'une détérioration (« la descente ») et d'un retour à l'état d'équilibre initial (l'état normal). Mais, au fur et à mesure des prises, l'état d'équilibre entre deux prises devient un état de mal-être : la substance permet tout juste, puis plus du tout, de retrouver l'état normal.



Figure 14 : renforcements positif et négatif

Dans le cadre du traitement de la douleur, la suppression de la douleur par l'antalgique peut être à l'origine d'un renforcement négatif.

#### 4) Physiopathologie

Les psychotropes usurpent l'action de molécules produites naturellement par le cerveau. Leur présence dans l'organisme en perturbe donc l'équilibre interne. Lorsque la consommation de substances psychotropes devient répétitive, le cerveau s'adapte pour tenter de recréer son équilibre.

Au niveau neuronal, ces adaptations se traduisent par la diminution du nombre de récepteurs à la surface des neurones, la modification de la sensibilité de ces récepteurs et la diminution des quantités de neurotransmetteurs libérés (61).

Au niveau cellulaire, des études sur des modèles animaux ont mis en évidence deux mécanismes moléculaires d'adaptation :

- A court terme : suractivation, dans le système de récompense, d'une protéine appelée CREB. Elle agit en stimulant l'expression de certains gènes, dont un en particulier provoque une inhibition des neurones à dopamine. Elle désactive donc partiellement le système de récompense.

- A plus long terme : surexpression de la protéine delta FosB. Cette protéine est très stable, elle reste active des semaines, voire des mois après une prise chronique de psychotropes. Son action engendre l'activation de gènes qui vont entraîner des modifications structurales des neurones, qui vont elles-mêmes entraîner des modifications comportementales (61).

### **B) Facteurs favorisants**

Les facteurs intervenant dans la genèse des conduites addictives sont multiples et complexes. Ainsi, il semble nécessaire d'avoir une approche pluridisciplinaire qui prenne en compte les facteurs de risque liés au produit, à l'individu et à l'environnement.

### 1) Facteurs de risque liés au produit

Les caractéristiques de la substance psychoactive consommée peuvent constituer un facteur de risque de dépendance. En effet, les propriétés pharmacologiques et le mode d'administration de celle-ci vont influencer son potentiel addictif. De manière générale, plus l'action de la substance est rapide (administration par voie intraveineuse ou pulmonaire), plus le potentiel addictif est important. De plus, la pureté, le coût, la disponibilité de la substance ainsi que la réglementation dont elle fait l'objet peuvent influencer le risque de dépendance (60).

### 2) Facteurs de risque individuels

Tous les usagers de substances psychoactives ne deviennent pas dépendants, ce qui suggère l'existence de facteurs individuels de vulnérabilité et de résistance. L'âge, le sexe, le vécu personnel, les traits de personnalité ou les pathologies psychiatriques influencent le risque de dépendance. Par exemple, le sexe masculin, l'anxiété ou la faible estime de soi constituent des facteurs de vulnérabilité (60).

Depuis les années 1990, la recherche s'oriente vers la mise en évidence de gènes impliqués dans la dépendance. Il n'existe pas un gène spécifique à la dépendance à une substance donnée, mais il est probable que plusieurs gènes influencent les risques, notamment ceux qui sont impliqués dans le codage des sites de reconnaissance (récepteurs, transporteurs...) des substances psychoactives. Certains facteurs environnementaux (facteurs de stress, maltraitance, etc...), qui peuvent se traduire par des modifications épigénétiques, jouent également un large rôle dans le développement de la dépendance (59).

### 3) Facteurs de risque environnementaux

Les facteurs de risque environnementaux sont notamment familiaux (consommation familiale, attitude des parents face à la consommation, etc...), socio-économiques (précarité, exclusion sociale) ou culturels. La volonté d'appartenance à un groupe social (« effet groupe ») a un rôle important, en particulier chez les adolescents (60).

Le développement d'une addiction correspond donc à l'interaction entre un individu, un produit et un environnement.

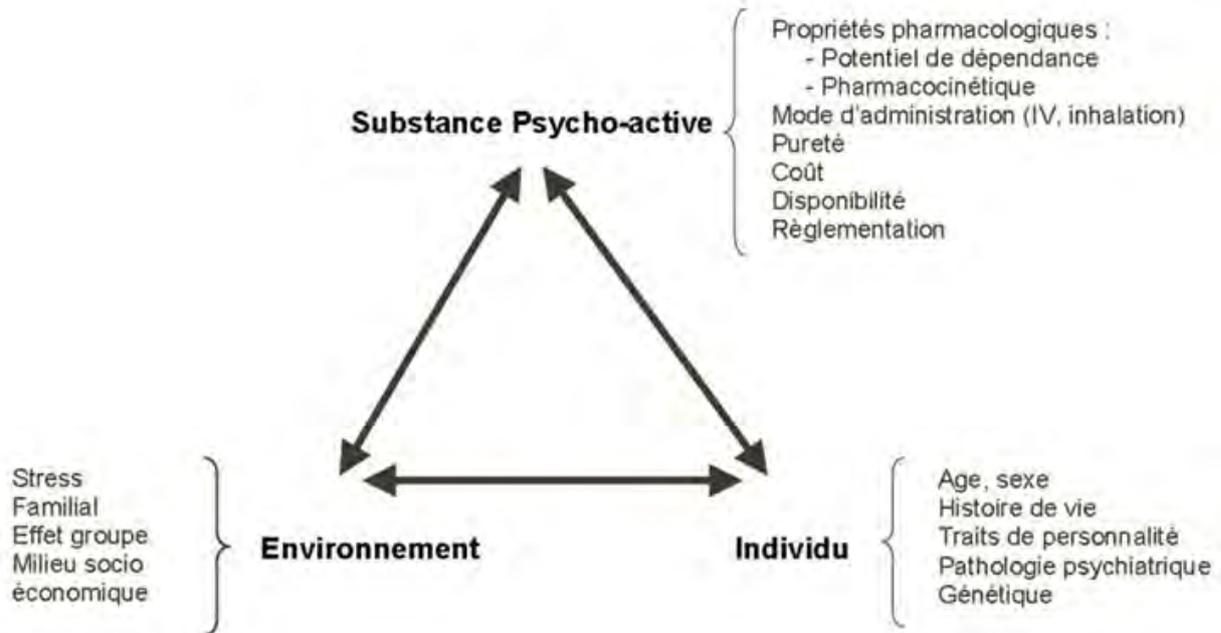


Figure 15 : pharmacodépendance : interaction individu – substance - environnement d'après Goodman (63)

### C) Critères de dépendance : les classifications internationales

Il existe deux grandes classifications internationales. Le DSM (Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux) est la classification des troubles mentaux établie par l'association américaine de psychiatrie. La CIM (Classification Internationale des Maladies) est la classification internationale des maladies selon l'OMS.

## 1) DSM

Le DSM-IV (54), édité en 1996, était la référence ces dernières années. Il définit la dépendance de la façon suivante :

*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 substance.*

*2-Sevrage caractérisé, par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :*

*a) Syndrome de sevrage caractérisé de la substance*

*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 prévue.*

*4-Il y a désir persistant ou effort infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation de la substance.*

*5-Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir la substance, à utiliser le produit ou à récupérer de ses effets.*

*6-Des activités importantes, sociales, professionnelles ou de loisir, 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.*

Le DSM-IV propose de spécifier s'il existe une dépendance physique et/ou comportementale. Il y a dépendance physique lorsque les signes de tolérance et/ou de sevrage sont présents (items 1 ou 2). Il y a dépendance comportementale ou psychologique lorsqu'au moins 3 des 5 derniers critères sont présents (items 3, 4, 5, 6, 7).

En mai 2013, la dernière version du DSM (DSM-V) a été publiée (55). Le DSM-V combine en un seul diagnostic de « trouble d'utilisation de substance », les diagnostics d'abus de substance et de dépendance à une substance du DSM-IV. Pour chaque substance, il décrit des critères pour l'intoxication, le sevrage et les troubles induits par la substance.

Les critères diagnostiques de troubles d'utilisation de substances sont presque identiques à ceux de l'abus de substance et de dépendance du DSM-IV combinés en une seule liste, à deux exceptions près :

- Le critère de problèmes légaux récurrents pour l'abus de substance a été retiré
- Un critère a été ajouté : le craving (pulsion, envie irrépressible de consommer une substance)

De plus, le seuil diagnostique a changé. En effet, le seuil diagnostique de trouble d'utilisation d'une substance du DSM-V est fixé à deux critères et il existe différents niveaux de sévérité : faible (2 ou 3 critères), modéré (4 ou 5 critères) ou sévère (plus de 6 critères).

Enfin, les critères de sevrage et de tolérance sont désormais exclus si les troubles liés à une substance concernent un médicament prescrit.

Diagnostic Criteria	<del>DSM-IV</del>		DSM-5
	Abuse	Dependence	Substance Use Disorder
Failure to fulfill obligations	X	--	X
Hazardous use	X	--	X
<del>Substance-related legal problems</del>	X	--	--
Social/interpersonal substance-related problems	X	--	X
Tolerance	--	X	X
Withdrawal	--	X	X
Persistent desire/unsuccessful efforts to cut down	--	X	X
Using more or over for longer than was intended	--	X	X
Neglect of important activities	--	X	X
Great deal of time spent in substance activities	--	X	X
Psychological/Physical use-related problems	--	X	X
Craving	--	--	X
<b>Diagnostic Threshold</b>	<b>1+ criteria</b>	<b>3+ Criteria</b>	<b>Mild: 2-3 Moderate: 4-5 Severe: ≥6</b>

} 11 criteria

Figure 16 : critères diagnostiques d'abus/dépendance du DSM-IV comparés à ceux de « trouble d'utilisation de substance » du DSM-V

Remarque - Le DSM est confronté, depuis plusieurs années déjà, à d'importantes controverses : trop de liens entre les experts et l'univers pharmaceutique en quête de nouveaux marchés, médicalisation de plaintes ne relevant pas de pathologies avérées, critères diagnostics élargissant les frontières du pathologique de manière injustifiée, etc... En avril 2013, le National Institute of Mental Health (NIMH), le plus important institut de recherche sur la santé mentale au monde, a annoncé qu'il n'utiliserait plus le DSM (64). Le NIMH travaille depuis 2 ans sur son propre manuel. Il intégrera des éléments génétiques, d'imageries médicales et des sciences cognitives pour un diagnostic plus objectif.

## 2) CIM-10

Les critères du CIM-10 sont proches de ceux du DSM-IV (57). Les 7 critères du DSM-IV sont condensés en 5 dans la CIM, avec en plus le critère de craving :

*Au moins trois des manifestations suivantes doivent habituellement avoir été présentes en même temps au cours de la dernière année :*

- a) Désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive ;*
- b) Difficultés à contrôler l'utilisation de la substance (début ou interruption de la consommation ou niveaux d'utilisation) ;*
- c) Syndrome de sevrage physiologique quand le sujet diminue ou arrête la consommation d'une substance psychoactive, comme en témoigne 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 ;*
- d) 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.*
- e) 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 ;*
- f) Poursuite de la consommation de la substance malgré la survenue de conséquences manifestement nocives. On doit d'efforcer de préciser que le sujet était au courant ou qu'il aurait dû être au courant, de la nature et de la gravité des conséquences nocives.*

### **III) L'ADDICTION AUX OPIOIDES DANS LE CADRE DES DCNC**

La douleur et l'addiction partagent des voies physiologiques communes au niveau central, particulièrement celles impliquant les opioïdes, et donnent lieu à des interactions complexes, chaque condition pouvant influencer l'autre. En effet, la présence d'une douleur chronique peut influencer le développement et l'évolution d'une conduite addictive et vice versa (65).

L'utilisation des opioïdes dans le cadre des DCNC est associée non seulement à l'apparition d'effets indésirables mineurs (troubles digestifs, somnolence, etc...) mais également, à plus long terme, à des troubles cognitifs (51), à des phénomènes d'hyperalgésie induite (48), à des répercussions sur les systèmes immunitaires et endocriniens (49), et enfin au développement d'une addiction.

#### **A) Mécanisme**

Le mécanisme des opioïdes dans l'addiction fait intervenir les interneurons inhibiteurs de l'aire tegmentale ventrale. En se fixant sur leurs récepteurs mu, les opioïdes exogènes provoqueraient une diminution de la quantité de GABA libérée. Or le GABA diminue normalement la quantité de dopamine libérée dans le noyau accumbens. Les opioïdes stimulent donc indirectement la voie dopaminergique mésolimbique en diminuant le contrôle négatif par les neurones GABAergiques (59).

L'usage des opioïdes est souvent considéré comme entraînant peu ou pas de comportements addictifs s'il s'inscrit dans le cadre du traitement de la douleur (66). Ces observations sont à rapprocher d'études précliniques qui montrent une diminution du potentiel renforçant de la morphine, mesuré par le test de préférence de place, chez les animaux présentant une douleur (67). Cette hypothèse est renforcée par d'autres données expérimentales : la morphine entraîne une moindre libération de dopamine dans le nucleus accumbens chez les rats présentant des douleurs, et par conséquent un moindre effet renforçant (68). Néanmoins, ces données ne peuvent pas être totalement transposées à l'Homme.

## B) Prévalence

La prévalence exacte des phénomènes d'addiction au sein de la population des patients douloureux chroniques reste encore à ce jour difficile à évaluer. Les résultats des études sont très hétérogènes (dans une revue de la littérature, Højsted et al. (69) retrouvent des prévalences variant de 0 à 50%). Les principaux facteurs de confusion résident dans le manque de précision et de consensus quant aux critères d'évaluation de l'addiction utilisés dans les études publiées et l'hétérogénéité des échantillons évalués, tant au point de vue clinique que thérapeutique. Cependant, certains auteurs s'entendent pour affirmer que la prévalence de ces comportements de dépendance aux opioïdes est superposable à celle observée dans la population générale, c'est-à-dire 16% (70).

Remarque : le *Washington Post* a révélé dans une enquête (71) comment les laboratoires pharmaceutiques, en particulier Purdue Pharma (distributeur de l'OXYCONTIN®) ont manœuvré pour imposer l'idée que ces médicaments « posaient un risque minimum d'addiction ». De nombreuses études, réalisées par les entreprises elles-mêmes, ont été publiées. Elles étaient signées par des praticiens de renom, comme le Pr. Portenoy (spécialiste de la douleur et conseiller pour la « Food and Drug Administration, FDA ») selon la pratique du « Guest authorship » (l'auteur déclaré a simplement signé l'article, sans avoir participé à sa rédaction). Le *Washington Post* révèle également qu'en 2002, huit des dix experts de la FDA chargés d'évaluer le risque de dépendance avaient des liens d'intérêts avec l'industrie, dont cinq avec Purdue Pharma.

## C) Facteurs de risque

Différents facteurs de risque de développer une addiction aux opioïdes, dans cadre du traitement de la douleur chronique non cancéreuse, ont été mis en évidence :

### - âge

Dans certaines études, l'âge inférieur à 42 ans constitue un facteur de risque d'abus d'opioïdes (72). Néanmoins, dans d'autres études, ce lien n'est pas retrouvé (73). A l'inverse, l'âge supérieur à 65 ans semble être un facteur protecteur (74). Par ailleurs, l'exposition précoce aux opioïdes (avant 13 ans) est aussi un facteur de risque (75).

### - sexe

Il n'existe pas de différence de prévalence d'abus/dépendance aux opioïdes entre hommes et femmes. Cependant, ils présentent un profil différent : schématiquement, chez les femmes, l'abus/dépendance aux opioïdes s'inscrit dans un contexte de détresse psychologique (76) ; chez les hommes, elle s'inscrit dans un contexte de poly-consommation (77).

### - pathologies psychiatriques / troubles de la personnalité

Les pathologies psychiatriques et les troubles de la personnalité sont associés à un risque plus élevé d'abus/dépendance aux opioïdes. Plus généralement, les pathologies psychiatriques et les troubles de la personnalité sont associés à l'abus de substances (opioïdes ou autre) (72).

Dans une étude de cohorte (n = 34 653), les auteurs ont mis en évidence un effet additif des facteurs de risques d'ordre psychiatrique (78). Ainsi, pour les patients cumulant des pathologies de l'axe I, de l'axe II et de l'axe III de la classification des pathologies mentales du DSM-IV\*, l'odds ratio (abus/dépendance) atteint 17.89 [CI 95% 9.28–34.47] ( $p \leq 0.001$ ).

*\* Dans le DSM-IV, les troubles psychiatriques sont répartis selon 5 axes, dont :*

*- l'axe I qui inclue dépression, troubles anxieux, trouble bipolaire, trouble déficitaire de l'attention, autisme, anorexie mentale, boulimie et schizophrénie.*

*- l'axe II qui inclue les troubles de la personnalité (paranoïaque, schizoïde, schizotypique, borderline, antisociale, etc...)*

*- l'axe III qui inclue les lésions cérébrales et autres troubles médicaux et/ou physiques qui peuvent aggraver les maladies existantes*

- antécédents traumatiques (agressions, abus sexuels, etc...) (79)

- antécédents ou existence de troubles du comportement alimentaire (34)

- antécédents personnels d'abus de substances psychoactives

Plusieurs études ont identifié les antécédents personnels d'abus de substances (en particulier l'alcool, la cocaïne, les benzodiazépines et les opioïdes) comme facteurs de risque de dépendance aux opioïdes dans le cadre d'un traitement antalgique (72) (80) (81), ainsi que les antécédents de problèmes judiciaires en rapport avec les drogues. Dans une étude de cohorte (n=34 653) (78), l'odds ratio des « troubles liés à l'usage d'une substance » (toutes substances confondues), était égal à 3.99 [CI<sub>95%</sub> 2.13–7.50] ( $p \leq 0.001$ ).

- antécédents familiaux d'abus de substances psychoactives

Ces antécédents familiaux ont une « double » influence sur le risque d'addiction : d'une part, par influence sur le contexte familiale (facteur de risque environnemental) et d'autre part, par le biais de prédispositions génétiques à l'addiction (facteur de risque individuel). Il existe des facteurs de risque familiaux de troubles liés à l'usage de substances en général et des facteurs de risque familiaux spécifiques à certaines classes de substances psychoactives (59).

Concernant les opioïdes, les facteurs génétiques influencent à la fois la sensibilité à ces substances, ainsi que leur métabolisme (exemple : métaboliseurs ultrarapides CYP 2D6). Des facteurs génétiques liés à la douleur pourraient également expliquer des antécédents familiaux d'abus d'opioïdes.

- antécédents d'automédication (34)

- craving

Le craving serait un symptôme précoce de dépendance, il permettrait de différencier un patient douloureux chronique tolérant d'un patient dépendant (79).

- intensité de la douleur

Le rôle de la douleur dans l'émergence d'une dépendance aux opioïdes n'est pas clairement établi. Certaines études ont montré que les patients ayant une consommation abusive d'opioïdes, avaient des seuils douloureux plus bas. Cependant, il est difficile d'établir un lien de causalité entre abus d'opioïdes et niveau de douleur (79).

Chez certains patients douloureux, il peut arriver que l'on observe des comportements interprétés, à tort, comme des manifestations d'addiction, alors que ces comportements sont en réalité causés une prise en charge insuffisante de la douleur. On parle alors de pseudo-addiction (56).

## **D) Notion de pseudo-addiction**

Un patient présentant une addiction aux opioïdes et un patient atteint de pseudo-addiction présentent les mêmes symptômes (mêmes critères DSM-IV) mais la différence réside dans la raison qui motive ces comportements. Les patients « pseudo-addicts » agissent dans l'espoir de contrôler leur douleur alors que les patients « addicts » agissent pour obtenir des effets autres que le soulagement de la douleur (bien-être, sédation, amélioration de l'humeur...) (56). Le seul argument qui permette d'affirmer qu'un patient est « pseudo-addict », est non « addict », est la disparition des comportements évocateurs d'addiction, lors de la disparition des douleurs. La différence entre une addiction aux opioïdes et pseudo-addiction est donc difficile à percevoir.

Lusher et al., (82) ont proposé une adaptation du DSM-IV, afin de distinguer addiction et pseudo-addiction. Si les symptômes observés sont relatifs à la douleur on parlera de pseudo-addiction, s'ils ne le sont pas, on parlera d'addiction « vraie ».

<b>Critères DSM-IV</b>	<b>Relatif à la douleur</b>	<b>Non relatif à la douleur</b>
<b>Tolérance</b>	Doses plus fréquentes ou plus importantes nécessaires pour contrôler une douleur évolutive	Doses plus fréquentes ou plus importantes pour obtenir euphorie, relaxation ou un effet autre que le soulagement de la douleur
<b>Sevrage</b>	Retour ou intensification de la douleur à l'arrêt de l'analgésique	Syndrome de sevrage classique ou utilisation de l'analgésique pour éviter ou traiter ce syndrome de sevrage
<b>Usage supérieur à celui prévu</b>	En raison d'une douleur plus sévère ou plus prolongée qu'habituellement	En raison de la recherche d'une euphorie, d'une relaxation ou changement d'humeur
<b>Tentative d'abandon ou de réduction de l'usage</b>	En raison de préoccupations concernant l'efficacité des opioïdes pour contrôler la douleur	En raison de préoccupations concernant le risque d'addiction ou les conséquences d'un usage à visée non analgésique
<b>Importance du temps passé en rapport avec la substance</b>	Lié à la douleur ou aux tentatives de la réduire	En l'absence de douleur ou dans le but d'obtenir euphorie, relaxation ou changement d'humeur
<b>Répercussions sociales ou professionnelles</b>	Lié à la prise d'analgésiques pour calmer la douleur	Lié à la prise d'analgésiques pour obtenir euphorie, relaxation ou changement d'humeur
<b>Usage en dépit de conséquences néfastes</b>	Dans le but de calmer la douleur	Dans un but autre que le contrôle de la douleur
<b>Craving (critère additionnel)</b>	Désir de prendre des analgésiques motivé par un désir de soulagement de la douleur	Désir de prendre des analgésiques pour obtenir euphorie, relaxation ou changement d'humeur

*Tableau 4 : adaptation du DSM-IV dans le cadre de la douleur chronique (82)*

Højsted et al. (83) pour leur part, considèrent que les critères du DSM-IV, comme ceux de la CIM-10, ne sont pas adaptés au diagnostic d'une addiction dans le cadre d'un traitement chronique par opioïdes. Ces critères auraient tendance à surestimer la prévalence de l'addiction. En revanche, ils considèrent que d'autres critères, ceux de Portenoy (84), sont plus adaptés dans ce contexte.

## **E) Outils de dépistage et outils prédictifs**

La plupart des facteurs de risques d'addiction vus précédemment sont des facteurs dynamiques : ils peuvent évoluer au cours du temps (exemples : apparition de symptômes dépressifs, évolution de la douleur, etc...). Le risque d'addiction aux opioïdes doit donc être évalué non seulement à l'initiation du traitement, mais aussi tout au long du suivi.

### 1) Critères de Portenoy

(84)

Portenoy relate des critères qui lui semblent très prédictifs : vente de médicaments, falsification des prescriptions, vols ou emprunts de médicaments chez les autres, injection de traitements oraux, obtention de médicaments sur ordonnance depuis des sources non médicales, abus simultané d'alcool ou de drogues illicites, escalade posologique en dépit des alarmes, pertes de prescriptions, recherche ou obtention de prescriptions d'autres cliniciens ou des services d'urgence sans en informer le prescripteur, détérioration dans les aptitudes professionnelles, familiales ou sociales en lien avec l'usage du médicament, résistance aux changements de traitement en dépit d'effets secondaires physiques ou psychologiques.

Le même auteur relate des comportements moins prédictifs d'une addiction : demande agressive d'une augmentation de traitement, accumulation de médicaments pendant des périodes à symptômes réduits, demande de médicaments équivalents à d'autres sources médicales, escalade posologique non accompagnée, utilisation inappropriée du médicament pour traiter un autre symptôme, résistance au changement de traitement associée à des effets secondaires « acceptables » et à une appréhension de la réapparition des symptômes sévères. En effet, ces comportements sont plutôt révélateurs d'une pseudo-addiction.

Ainsi, Portenoy définit l'addiction comme un syndrome psychologique et comportemental caractérisé par trois points :

- 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 : l'escalade de dose non approuvée, l'accroissement des doses en dépit d'effets secondaires significatifs, l'utilisation de la substance pour traiter des symptômes non visés par le processus thérapeutique ou l'utilisation inappropriée du médicament durant des périodes asymptomatiques

- l'existence de certains comportements, incluant : la manipulation du médecin ou du système médical pour obtenir un médicament supplémentaire, l'acquisition de médicaments d'autres sources médicales ou de sources non médicales, l'accumulation ou ventes de médicaments, l'usage inapproprié d'autres substances (en particulier d'alcool ou de médicaments sédatifs ou hypnotiques).

## 2) Critères de Savage

(85)

Savage (1993, 2002) propose d'autres comportements évocateurs : retards aux rendez-vous, prétendues allergies médicamenteuses limitant le choix, demande de prescription en toute fin de rendez-vous, échecs thérapeutiques à tout médicament sauf les opioïdes, problèmes relationnels avec de nombreux médecins, douleur ou altération fonctionnelle particulièrement marquées.

Ainsi, l'auteur définit quatre groupes de comportements évocateurs de l'addiction ou « 4 C » :

- *control* : altération du contrôle sur l'utilisation du médicament
- *compulsive* : utilisation compulsive
- *consequences* : utilisation poursuivie en dépit d'effets secondaires gênants
- *craving* : besoin du médicament.

### 3) Recommandations de Limoges 2010

(34)

Le CEDR (Cercle d'études de la douleur en Rhumatologie) a établi des recommandations pour les indications et l'utilisation des opioïdes dans les pathologies ostéo-articulaires. Il s'agit des seules recommandations françaises, avec celles de l'ANSM, quant à l'utilisation des opioïdes dans la douleur chronique non cancéreuse. D'après ces recommandations, les signes de dépendance à rechercher pendant le traitement sont :

- l'augmentation inhabituelle des doses
- la majoration de la plainte douloureuse sans aggravation de la pathologie
- des prescriptions par de multiples praticiens
- des prescriptions ou traitements perdus
- la résistance au changement de traitement
- le refus des génériques
- la détérioration des activités sociales familiales et professionnelles
- des troubles du caractère, modification du sommeil
- des signes de sevrage physique

### 4) Outils d'auto-évaluation

(86)(87)(88)

Le questionnaire d'auto-évaluation ORT (Opioid Risk Tool) évalue en cinq questions le risque potentiel d'addiction avant le traitement.

L'auto-questionnaire STAR (Screening Tool for Addiction Risk) explore le risque avant traitement en 14 questions. Elles portent sur l'humeur, la consommation de tabac et d'alcool, la fréquentation des lieux de soins, les problèmes de dépendance, y compris des proches.

L'auto-questionnaire PMQ (Pain Medicine Questionnaire) ne mentionne pas spécifiquement les opioïdes. Il s'intéresse à tous les comportements inappropriés en rapport avec le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses.

L’outil SOAPP-R (Screening and Opioid Assessment for Patients with Pain – Revised) est un questionnaire d’auto-évaluation à 14 items initialement publié dans une version à 24 items. Il présente de bonnes propriétés psychométriques (sensibilité 0,91 ; spécificité 0,69 ; valeur prédictive positive 0,71 ; valeur prédictive négative 0,90). Ce questionnaire est considéré comme la référence du dépistage avant traitement.

Néanmoins, face à leur simplicité d’usage, les auto-évaluations en matière de risque addictif exposent à un manque de fiabilité. En effet, la méconnaissance du problème, la dissimulation et le déni dans les situations addictives peuvent faire préférer des questionnaires d’hétéro-évaluation (89).

### 5) Outils d’hétéro-évaluation

(87)(88) (90)

Le questionnaire CAGE, initialement publié pour la détection de l’alcoolisme, a ensuite évolué pour également détecter les toxicomanies (CAGE-AID). Il est composé de quatre questions :

*Dans le passé, avez-vous :*

- *essayé d’interrompre ou d’échanger vos habitudes concernant l’alcool ou l’usage d’autres substances ?*
- *été ennuyé par l’attention des autres concernant vos habitudes alcoolisées ou d’autres substances ?*
- *ressenti de la culpabilité à propos des conséquences de ces habitudes ?*
- *consommé l’un de ces produits au matin pour réduire la gueule de bois ou les risques de sevrage ?*

On peut citer un autre hétéro-questionnaire, court, pour le dépistage du risque, développé par Michna :

*- y-a-t-il eu des problèmes d'alcool ou d'autres substances dans votre famille, y compris vos grands parents, vos tantes et oncles ?*

*- avez-vous déjà eu un problème avec l'alcool ou d'autres substances ? Avez-vous déjà participé à des réunions d'anciens buveurs ou d'anciens toxicomanes ?*

*- avez-vous déjà eu des problèmes de justice ou simplement une contravention pour conduite en état d'ivresse ou sous l'emprise d'une autre substance ?*

Le questionnaire d'hétéro-évaluation ABC (Addiction Behaviors Checklist) mesure le risque d'addiction chez des patients douloureux chroniques prenant des opioïdes. Ses 20 questions portent notamment sur les comportements pendant la consultation. Les données psychométriques semblent prometteuses.

Le questionnaire POMI (Prescription Opioid Misuse Index) paraît sensible et spécifique pour des patients sous opioïde :

*- vous arrive-t-il de prendre plus de médicaments (c'est-à-dire une dose plus importante) que ce qui vous est prescrit ?*

*- vous arrive-t-il de prendre plus souvent vos médicaments (c'est-à-dire de raccourcir le temps entre deux prises) que ce qui vous est prescrit ?*

*- vous arrive-t-il de faire renouveler votre traitement contre la douleur plus tôt que prévu ?*

*- vous arrive-t-il de vous sentir bien ou de « vous éclater » après avoir pris votre médicament antalgique ?*

*- vous arrive-t-il de prendre votre médicament antalgique parce que vous êtes tracassé en utilisant le médicament pour vous aider à faire face ou à surmonter des problèmes autres que la douleur ?*

*- vous est-il arrivé de consulter plusieurs médecins y compris les services d'urgence pour obtenir vos médicaments antalgiques ?*

Dans une revue systématique de la littérature, Chou et al. (2009) (91) concluent que l'efficacité et la précision de ce type d'outils sont limitées et que les études qui les évaluent présentent de nombreux biais. Il note aussi qu'il n'existe pas encore de preuve qu'un tel suivi améliore la prise en charge du patient à long terme. Dans une autre revue de la littérature, Turk et al. (2008) (92), concluent également que l'intérêt des outils actuellement disponibles reste limité. Ces outils n'ont pas été évalués en France.

# **TROISIEME PARTIE :**

## **Pharmacodépendance aux antalgiques chez les patients atteints de douleurs chroniques non cancéreuses : comparaison du diagnostic du médecin algologue et de la perception du patient**

### **I) Introduction**

La prise au long cours d'antalgique opioïde pour le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses expose les patients à un risque de développer une addiction au médicament, avec perte de contrôle de la consommation de l'opioïde. Selon les études publiées, les taux de prévalence d'une telle addiction sont très variables. Les principaux facteurs de confusion résident dans le manque de précision et de consensus quant aux critères d'évaluation de l'addiction utilisés et l'hétérogénéité des échantillons évalués, tant au point de vue clinique que thérapeutique. Les données de la littérature mettent en évidence les limites d'efficacité et de précision des questionnaires prédictifs et d'identification de la perte de contrôle de la consommation d'opioïde par les patients douloureux chroniques. De plus, selon les études publiées, la dépendance est établie à partir de questionnaires remplis par les patients ou par les médecins. Or, plusieurs raisons, telles que l'absence de prise en compte de comorbidités psychiatriques et addictives ou, à l'inverse, la dissimulation ou le déni du patient, pourraient être à l'origine d'une discordance entre le diagnostic de dépendance porté par le médecin et la perception du patient de présenter une telle addiction.

Afin d'améliorer la prise en charge clinique du patient, en terme d'analgésie et de traitement de la dépendance, et en l'absence d'aggravation de la douleur, il est important d'identifier les raisons d'une discordance de diagnostic d'addiction entre le médecin et le patient. De plus, la mise en évidence de facteurs potentiellement associés à l'installation d'une dépendance aux antalgiques devraient aider à élaborer un questionnaire (ou à choisir un des questionnaires existants mais dont la pertinence n'a pas été évaluée pour son utilisation en France) prédictif du risque d'addiction. Le recours à ce questionnaire permettrait d'adapter le suivi du patient en fonction de l'importance du risque identifié de développement d'une dépendance au médicament.

## **II) Objectifs**

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la concordance entre le diagnostic de pharmacodépendance aux médicaments antalgiques réalisé par le médecin et la perception du patient.

Les objectifs secondaires étaient de rechercher les facteurs associés à la non concordance entre les réponses des médecins et celles des patients, et les facteurs associés à la dépendance.

## **III) Méthode**

Cette étude descriptive transversale multicentrique a été menée auprès de médecins et de patients recrutés dans les centres d'évaluation et de traitement de la douleur (CEDT) de Midi-Pyrénées entre le 2 et le 13 juillet 2012.

Le patient remplissait le questionnaire (annexe 4) qui lui était proposé dans la salle d'attente. Celui-ci comportait des questions sur la situation sociodémographique du patient, ses traitements médicamenteux et ses consommations de substances psychoactives. Sa perception de la dépendance était évaluée par la question n°11 : « *Ce(s) médicament(s) peuvent parfois générer des problèmes de dépendance au médicament, avez-vous eu ce type d'effet indésirable ?* ».

Le médecin remplissait le questionnaire (annexe 3) correspondant en fin de consultation. Celui-ci comportait des questions sur les caractéristiques de la douleur, les traitements médicamenteux et les comorbidités psychiatriques. Les cas de dépendance étaient identifiés, d'une part, par une question directe (*question n°7 : « Selon vous, le patient présente-t-il un comportement problématique vis-à-vis d'un de [ses] médicaments ? Si « Oui », quel type de comportement ? Mésusage, usage détourné, abus, dépendance ? »*), et d'autre part, par un diagnostic clinique selon les critères du DSM-IV (*question n°8*).

Pour être inclus, les patients devaient avoir plus de 16 ans, être atteints de douleurs chroniques non cancéreuses et prendre au moins un médicament antalgique.

Dans un premier temps, une analyse descriptive de la population a été effectuée. Dans un deuxième temps, le coefficient de concordance Kappa de Cohen\* a été calculé pour mesurer, d'une part, la concordance « intra-médecin » (réponse à la question directe par rapport à l'existence de 3 au moins du DSM-IV), et d'autre part, la concordance entre le diagnostic du médecin et la perception du patient. Enfin, des modèles de régressions logistiques (uni et multivarié) ont été utilisés pour rechercher des facteurs associés à la dépendance et à la non-concordance. Les variables dont la p-value était inférieure ou égale à 21% dans le modèle univarié ont été incluses dans le modèle multivarié. Afin d'éviter tout biais de confusion dans le modèle multivarié, une éventuelle corrélation entre les différents facteurs a été recherchée (voir annexe 5 : tableau de corrélation entre facteurs).

*\* Le coefficient kappa de Cohen est utilisé afin de mesurer le degré de concordance entre les stades (ici « dépendant » ou « non dépendant ») attribués par deux juges (ici médecin et patient). Il peut également être appliqué afin de mesurer un accord intra-observateur. Le coefficient kappa est toujours compris entre -1 et 1. Pour l'interpréter, on utilise habituellement le « barème » proposée par Landis et Koch en 1977 (93) :*

$< 0$	<i>Désaccord</i>
<i>0,00 – 0,20</i>	<i>Accord très faible</i>
<i>0,21 – 0,40</i>	<i>Accord faible</i>
<i>0,41 – 0,60</i>	<i>Accord moyen</i>
<i>0,61 – 0,80</i>	<i>Accord satisfaisant</i>
<i>0,81 – 1,00</i>	<i>Accord excellent</i>

*Tableau 5 : interprétation du coefficient kappa d'après Landis et Koch*

*Cependant, l'interprétation du coefficient kappa doit être modulée par le nombre de stades possibles. En effet, le kappa aura toujours tendance à être plus faible pour un grand nombre de stades possibles, que pour seulement deux stades à attribuer : il est plus facile de se mettre d'accord sur « noir ou blanc » que sur toute une palette comportant 5000 gris...*

## **IV) Résultats**

### **A) Inclusions**

Cent-trente patients ont été inclus (voir annexe 6 : description de l'inclusion des patients). Dans les modèles de régressions logistiques, tous les questionnaires comportant des valeurs manquantes (n=41) ont été exclus. L'échantillon ainsi obtenu (n=89) est représentatif de l'échantillon de départ (n=130).

### **B) Description de la population (n=130)**

La population de l'étude est composée en majorité de femmes (68%), la moyenne d'âge est de 53 ans [21-87] (médiane = 53). Pour 29 patients (22%), les douleurs sont dues à une pathologie évolutive. Soixante-dix-neuf patients (61%) présentent des antécédents psychiatriques, 54 (42%) sont fumeurs, 58 (45%) prennent des antalgiques opioïdes de palier II, 28 (22%) des antalgiques opioïdes de palier III, 41 (32%) des antiépileptiques et 33 (25%) des antidépresseurs. Par ailleurs, on constate qu'il y a relativement peu de valeurs manquantes (non renseigné) :  $n \leq 11$  (8,5%).

	N	%
Femmes	88	67,7
Pathologies évolutives	29 (NR=5)	22,3
Antalgiques de palier I	64	49,2
Antalgiques de palier II	58	44,6
Antalgiques de palier III	28	21,5
Antiépileptiques	41	31,5
Antidépresseurs	33	25,4
Tabac (actuellement)	54 (NR=1)	41,5
Alcool (actuellement)	27 (NR=2)	20,8
Substances psychoactives (actuellement)	10 (NR=3)	7,7
Antécédents substances psychoactives	33 (NR=5)	25,4
Remplacement par autres traitements*	113 (NR=8)	86,9
Remplacement par traitements non médicamenteux**	119 (NR=7)	91,5
Antécédents psychiatriques	79 (NR=1)	60,8
Troubles de la personnalité	32 (NR=7)	24,6
Antécédents personnels traumatiques	47 (NR=11)	36,2
Environnement stressant/anxiogène	37 (NR=9)	28,5

NR = non renseigné

Tableau 6 : description de la population (n=130)

\* question n°12 - Si on proposait de vous prescrire un autre médicament analgésique, réputé plus efficace et avec moins d'effets indésirables, seriez-vous prêt à arrêter celui (ceux) que vous prenez actuellement ?

\*\* question n°13 - S'il existait un moyen de soulager efficacement vos douleurs sans médicament, seriez-vous prêt à l'envisager comme traitement de remplacement à celui que vous prenez actuellement ?

Ces deux questions permettent d'identifier un attachement irrationnel au traitement, indicateur d'addiction.

### C) Diagnostic de dépendance fait par le médecin

Vingt-quatre patients (18,5%) sont dépendants d'après la question directe posée au médecin (non renseigné : n=6). Dix-huit patients (13,8%) sont dépendants d'après le diagnostic clinique selon les critères du DSM-IV.

Dans la suite de ce travail, un patient sera considéré comme « dépendant d'après le médecin » s'il est dépendant d'après la question directe et / ou d'après les critères du DSM-IV. On obtient donc, d'après le tableau suivant, 28\* patients dépendants d'après le médecin, soit 22%.

$$*28 = 10 + 14 + 3 + 1$$

	Dépendance selon DSM-IV		Total
	Non	Oui	
<b>Dépendance selon question directe</b>			
Non Renseigné	5	1	6
Non	97	3	100
Oui	10	14	24
Total	112	18	130

Tableau 7 : cas de dépendance selon question directe et selon DSM-IV

La concordance « intra-médecin » (concordance entre la réponse à la question directe et le diagnostic clinique établi avec le DSM-IV) est satisfaisante : kappa = 0,62 [0,44 ; 0,81] ( $p < 0,0001$ ).

## D) Perception de la dépendance par le patient

La perception de la dépendance par le patient a été évaluée grâce à la question « *Ce(s) médicament(s) peuvent parfois générer des problèmes de dépendance au médicament, avez-vous eu ce type d'effet indésirable ?* ». Trente-trois patients (25%) ont répondu « oui » à cette question.

*Remarque : les patients n'ayant pas répondu à cette question (n=15) ont été exclus de l'étude.*

## E) Diagnostic médecin et perception de la dépendance par le patient

En croisant les résultats obtenus avec les questionnaires médecin et les questionnaires patient, on obtient le tableau suivant :

	Dépendance d'après le médecin		Total
	Non	Oui	
Dépendance d'après le patient			
Non	83	<b>14</b>	97
Oui	<b>19</b>	14	33
Total	102	28	130

Tableau 8 : cas de dépendance selon médecin et selon patient

### 1) Total des patients dépendants

Dans la suite de l'étude, on considérera un patient comme dépendant, s'il est dépendant selon le questionnaire médecin et / ou selon le questionnaire patient. On obtient donc un total de 47\* patients dépendants, soit 36%.

\*47 = 19 + 14 + 14 (voir tableau ci-dessus)

### 2) Concordance entre diagnostic du médecin et perception du patient

Médecins et patients sont concordants dans 75% des cas (97\*/130). Parmi les cas de **non concordance (n=33\*\*)**, on compte 14 cas de dépendance uniquement d'après le médecin, et 19 cas de dépendance uniquement d'après le patient.

\*97 = 83 + 14 (voir tableau ci-dessus)

\*\*33 = 14 + 19 (voir tableau ci-dessus)

La concordance entre le diagnostic du médecin et la perception du patient est faible :  $\kappa = 0,29$  [0,11 ; 0,48] ( $p = 0,0004$ ).

## **F) Recherche de facteurs associés à dépendance**

Dans le modèle univarié, les antécédents psychiatriques (OR=4,29 [1.60-11.49] p=0,004), les antécédents traumatiques (OR=3,00 [1.22-7.36] p=0,02) et la consommation d'antalgiques de palier III (OR=7,43 [2.15-25.66] p=0,002) sont associés à la dépendance. On constate que 75% (12/16) des patients qui consomment des antalgiques de palier III présentent un problème de dépendance, contre 29% (21/73) chez les patients qui n'en consomment pas. La moitié des patients (26/52) présentant des antécédents psychiatriques ont un problème de dépendance, contre 19% (7/37) chez ceux qui n'en présentent pas.

Dans le modèle multivarié, la dépendance est associée aux antécédents psychiatriques (OR=5,23 [1.72-15.91] p=0,004) et à la consommation d'antalgiques de palier III (OR=9,28 [2.36-36.47] p=0,001).

Voir annexe 7 : description de la population en fonction de la dépendance (n=89).

	Univarié			Multivarié			
	OR	IC 95% (OR)	p-value	OR	IC 95% (OR)	p-value	
Questionnaire médecin	<i>Pathologie Evolutive</i>	2,61	[0.95-7.21]	0,06	×	×	×
	<i>Antécédents psychiatriques</i>	<b>4,29</b>	<b>[1.60-11.49]</b>	<b>0,004</b>	<b>5,23</b>	<b>[1.72-15.91]</b>	<b>0,004</b>
	Antécédents troubles de la personnalité	2,61	[0.91-7.49]	0,07	#	#	#
	Antécédents traumatiques	<b>3,00</b>	<b>[1.22-7.36]</b>	<b>0,02</b>	#	#	#
	Environnement stressant/anxiogène	2,10	[0.81-5.44]	0,13	#	#	#
Questionnaire patient	Sexe	0,67	[0.27-1.68]	0,39	-	-	-
	<i>Tabac (actuellement)</i>	1,83	[0.76-4.41]	0,18	×	×	×
	Alcool (actuellement)	1,16	[0.37-3.62]	0,8	-	-	-
	Substances psychoactifs (actuellement)	1,02	[0.23-4.58]	0,98	-	-	-
	Antécédents substances psychoactifs	1,19	[0.46-3.07]	0,72	-	-	-
	Remplacement par autres traitements	0,57	[0.08-4.28]	0,59	-	-	-
	<i>Remplacement par traitements non médicamenteux</i>	0,18	[0.02-1.83]	0,15	×	×	×
	Antalgiques de palier I	0,96	[0.41-2.28]	0,93	-	-	-
	Antalgiques de palier II	0,83	[0.35-1.97]	0,68	-	-	-
	<i>Antalgiques de palier III</i>	<b>7,43</b>	<b>[2.15-25.66]</b>	<b>0,002</b>	<b>9,28</b>	<b>[2.36-36.47]</b>	<b>0,001</b>
	<i>Antidépresseurs</i>	2,10	[0.81-5.44]	0,13	×	×	×
	Antiépileptiques	1,50	[0.58-3.85]	0,4	-	-	-

# variables non incluses dans le modèle multivarié car problème de corrélation  
- variables non incluses dans le modèle multivarié car p-value (en univarié)  $\geq$  à 21%  
× variables non significatives dans le modèle multivarié

Tableau 9 : facteurs associés à la dépendance (modèles uni et multivarié)

Par ailleurs, certaines questions, adaptées des critères de Portenoy, aident à distinguer addiction et pseudoaddiction, c'est-à-dire déterminer si les manifestations évocatrices d'addiction ne sont pas dues à une prise en charge insuffisante de la douleur.

	<b>Dépendant (n=47) N (%)</b>	Non dépendant (n=83) N (%)	p- value
Question n°9d : utilisation des analgésiques pour traiter des symptômes autres que la douleur ?	<b>5 (11%)</b>	1 (1%)	0,023
Question n°9f : manipulation du médecin ou d'autres membres de l'équipe médicale dans le but d'obtenir plus de médicaments (exagération ou simulation de la douleur, falsification d'ordonnance...) ?	<b>5 (11%)</b>	0 (0%)	0,005
Question n°9g : utilisation non autorisée d'autres substances durant le traitement par opioïdes (dont l'alcool et les sédatifs/hypnotiques) ?	<b>9 (19%)</b>	3 (4%)	0,008

*Tableau 10 : questions, adaptées des critères de Portenoy, aidant à distinguer addiction et pseudoaddiction, et réponses selon dépendance ou non*

Dans le groupe dépendant (n=47), treize patients (28% des patients dépendants, soit 10% de l'ensemble des patients) présentent au moins un de ces critères. On peut donc légitimement supposer que ces 13 patients présentent une véritable addiction, et non une pseudoaddiction. Cependant, pour les autres patients (c'est-à-dire ceux ne présentant pas les critères ci-dessus), rien ne permet d'affirmer qu'ils ne présentent pas également une véritable addiction. On peut simplement conclure qu'au moins 28% des patients du groupe « dépendant » présenteraient une véritable addiction.

## G) Recherche de facteurs associés de la non-concordance

Les modèles uni et multivarié ont mis en évidence un seul facteur associé à la non-concordance, à savoir la consommation d'antalgiques opioïdes de palier III (OR=4,97 [1.59-15.53] p=0,006) : 56% (9/16) des patients sous opioïdes de palier III sont non-concordants, contre 21% (15/73) chez les patients qui ne consomment pas d'opioïdes de palier III.

Voir annexe 8 : description de la population en fonction de la non-concordance (n=89)

	Question	Univarié			Multivarié		
		OR	IC 95% (OR)	p-value	OR	IC 95% (OR)	p-value
Questionnaire médecin	<i>Pathologie Evolutive</i>	2,21	[0.77-6.34]	0,14	×	×	×
	<i>Antécédents psychiatriques</i>	2,74	[0.96-7.77]	0,06	×	×	×
	Antécédents troubles de la personnalité	1,05	[0.33-3.35]	0,93	#	#	#
	Antécédents traumatiques	1,55	[0.60-4.00]	0,37	#	#	#
	Environnement stressant/anxiogène	0,87	[0.30-2.54]	0,8	#	#	#
Questionnaire patient	<i>Sexe</i>	0,50	[0.18-1.43]	0,2	×	×	×
	<i>Tabac (actuellement)</i>	1,83	[0.71-4.71]	0,21	×	×	×
	Alcool (actuellement)	1,45	[0.44-4.78]	0,54	-	-	-
	Substances psychoactifs (actuellement)	0,36	[0.04-3.09]	0,35	-	-	-
	Antécédents substances psychoactifs	0,81	[0.28-2.35]	0,69	-	-	-
	Remplacement par autres traitements	0,35	[0.05-2.63]	0,31	-	-	-
	<i>Remplacement par traitements non médicamenteux</i>	0,11	[0.01-1.11]	0,06	×	×	×
	Antalgiques de palier I	1,56	[0.61-4.00]	0,35	-	-	-
	Antalgiques de palier II	0,87	[0.34-2.23]	0,78	-	-	-
	<b><i>Antalgiques de palier III</i></b>	<b>4,97</b>	<b>[1.59-15.53]</b>	<b>0,006</b>	<b>4,97</b>	<b>[1.59-15.53]</b>	<b>0,006</b>
<i>Antidépresseurs</i>	2,00	[0.73-5.48]	0,18	×	×	×	
<i>Antiépileptiques</i>	2,38	[0.88-6.44]	0,09	×	×	×	

# variables non incluses dans le modèle multivarié car problème de corrélation  
 - variables non incluses dans le modèle multivarié car p-value (en univarié)  $\geq$  à 21%  
 × variables non significatives dans le modèle multivarié

Tableau 11 : facteurs associés à la non concordance (modèles uni et multivarié)

Par ailleurs, on constate que chez les patients qui prennent des opioïdes de palier III, la non-concordance est plus souvent due à une sous-estimation de la dépendance par les patients : 3 cas de dépendance d'après le patient contre 6 cas d'après de le médecin. A l'inverse, chez les patients qui ne prennent pas d'opioïdes de palier III, la non-concordance est majoritairement due à une surestimation de la dépendance par le patient : 12 cas de dépendance d'après le patient contre 3 cas d'après le médecin.

## V) Discussion

La littérature scientifique concernant l'addiction aux opioïdes dans le cadre de la prise en charge des douleurs chroniques non cancéreuses est particulièrement fournie mais fait l'objet de nombreuses controverses, notamment sur la prévalence de ce problème. C'est dans ce contexte que cette étude a porté sur le degré de concordance entre le diagnostic de dépendance du médecin et la perception de cette dépendance par le patient lui-même.

Dans notre étude les prévalences de l'addiction aux antalgiques selon le médecin et selon le patient sont proches (22% versus 25%). Cependant, la concordance est faible ( $\kappa=0,29$ ). Les données de littérature sur la prévalence d'une telle addiction sont très hétérogènes : dans une revue de la littérature, Højsted et al. (69) retrouvent des prévalences variant de 0 à 50%. Cependant, certains auteurs s'entendent pour affirmer que la prévalence de ces comportements de dépendance aux opioïdes est superposable à celle observée dans la population générale, c'est-à-dire 16% (70).

Dans notre étude, les facteurs associés à la dépendance sont les antécédents psychiatriques, les antécédents traumatiques et la consommation d'antalgiques opioïdes de palier III. Les pathologies psychiatriques et les antécédents traumatiques (agressions, abus sexuels, etc...) (79) sont connus pour être des facteurs de risque d'abus/dépendance aux opioïdes. D'autres facteurs de risque cités dans la littérature, comme les comorbidités addictives (79) n'ont toutefois pas été retrouvés.

Le seul facteur associé à la non concordance retrouvé dans notre étude est la consommation d'antalgiques opioïdes de palier III. On constate que chez les patients qui prennent des opioïdes de palier III, la non-concordance est plus souvent due à une sous-estimation de la dépendance par les patients : 3 cas de dépendance d'après le patient contre 6

cas d'après de le médecin. On peut émettre l'hypothèse d'une mauvaise compréhension par le patient de la question concernant la dépendance, ou un déni de son état de dépendance (15 questionnaires ont été exclus pour absence de réponse à cette question).

La population de notre étude est composée d'une majorité de femmes (68%), l'âge moyen est de 53 ans. Cet échantillon semble représentatif de la population qui fréquente les centres spécialisés dans le traitement de la douleur. En effet, une étude publiée en 2009 par la Haute Autorité de Santé (HAS), portant sur près de 3000 patients recrutés dans 180 centres spécialisés dans le traitement de la douleur, retrouvait une population composée de 66% de femmes et de 53 ans d'âge moyen. La surreprésentation des femmes dans ces centres s'explique par une prévalence de la douleur chronique significativement plus élevée que chez les hommes (35 % versus 28 % de la population générale) (5).

Soixante-dix-neuf patients (61%) inclus dans notre étude présentent des antécédents psychiatriques et 25% présentent des troubles de la personnalité. Lorsque les antécédents psychiatriques ont été précisés (n=72), il s'agissait majoritairement de dépression (n=51). Il est clairement établi dans la littérature que les prévalences des troubles psychiatriques et des troubles de la personnalité sont plus élevées chez les douloureux chroniques que dans la population générale (94). La plupart des études publiées rapportent une prévalence de la dépression située entre 30 et 60 % chez les patients douloureux chroniques. Plusieurs hypothèses ont été évoquées pour expliquer l'association entre douleur chronique et dépression : la dépression serait une conséquence de la douleur ; la dépression entrainerait la douleur ; douleur et dépression seraient intrinsèquement liées par des facteurs pathologiques communs en particulier neurobiologiques (95). Néanmoins, la dépression semble être plus souvent une conséquence, et non une cause de la douleur chronique (96). Outre la dépression, l'anxiété est la comorbidité psychiatrique la plus fréquente dans la douleur chronique. Les patients peuvent ressentir de l'anxiété à propos de la signification de leurs symptômes et pour l'évolution future de leur douleur. La prévalence de l'anxiété dans la douleur chronique se situe entre 15 et 40 % selon les études (96).

De même qu'il existe un lien entre comorbidités psychiatriques et douleur, il existe un lien entre comorbidité psychiatrique et addiction. En effet, les patients dépendants à une (des) substance(s) (toutes substances confondues) présentent plus fréquemment des troubles psychiatriques que la population générale. De plus, les sujets présentant des troubles psychiatriques montrent une plus forte appétence pour les drogues (97). Comme pour la douleur, le trouble psychiatrique le plus fortement lié à l'addiction est la dépression.

Ainsi, les associations « douleur chronique / comorbidités psychiatriques » et « comorbidités psychiatriques / addiction » pourraient suggérer une prévalence importante des addictions chez les patients douloureux chroniques. De plus, la douleur et l'addiction partagent des voies physiologiques communes au niveau central, et donnent lieu à des interactions complexes, chaque condition pouvant influencer l'autre. En effet, la présence d'une douleur chronique peut influencer le développement et l'évolution d'une conduite addictive et vice versa (65).

Dans notre étude, 27 patients (21%) déclarent consommer de l'alcool, mais lorsque que les quantités ont été précisées (n=24), on constate que la consommation est globalement faible. Les plus grandes quantités déclarées sont : 4 verres de vin par jour (n=2) et une bouteille de vin par jour « par période » (n=1). En France, on estime la prévalence de la consommation excessive d'alcool en population générale à 8% (98).

Dix patients (8%) ont déclaré consommer des substances psychoactives. A chaque fois que la substance a été précisée (n=6), il s'agissait du cannabis. D'après les précisions données par ces patients, au moins 5 d'entre eux ont une consommation régulière (au moins 10 consommations par mois). En France, on estime la prévalence de la consommation régulière de cannabis en population générale à 2% (99). On peut émettre l'hypothèse d'une automédication. En effet, le cannabis pourrait être utilisé pour lutter contre la dépression et l'anxiété observées chez les patients douloureux chroniques. De plus, selon certains auteurs, le cannabis présenterait des propriétés antalgiques et aurait montré des résultats prometteurs dans certains essais cliniques (en particulier dans les douleurs d'origine neurogène, les douleurs causées par le VIH, la sclérose en plaque ou encore la fibromyalgie) (100).

Les consommations d'alcool et de cannabis des patients inclus dans l'étude ne semblent pas supérieures à celle de la population générale. Néanmoins, un biais de déclaration ne peut pas être écarté. De plus, 54 patients (42%) déclarent être fumeurs, ce qui est largement supérieur à la consommation de tabac en population générale (18%) (99).

# **QUATRIEMEMENT PARTIE : Sevrage des antalgiques de palier II (codéine, tramadol et poudre d'opium) : enquête sur les pratiques des médecins exerçant en algologie et addictologie réalisée par le réseau français des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A)**

## **I) Introduction**

L'activation des récepteurs opioïdes mu du système nerveux central par les antalgiques opioïdes est impliquée dans le développement potentiel d'une pharmacodépendance caractérisée par un syndrome de sevrage lors de l'arrêt brutal ou lors d'une diminution trop rapide des doses, et, à une moindre fréquence, par une véritable addiction psychologique et comportementale à ces substances. Si ce phénomène est bien connu pour les opioïdes qui présentent une forte affinité pour les récepteurs opioïdes mu (antalgiques opioïdes « forts »), il est également retrouvé avec les antalgiques opioïdes « faibles » tels la codéine, le tramadol ou encore la poudre d'opium (leur potentiel de pharmacodépendance est indiqué dans leurs Résumés des Caractéristiques Produits retrouvés dans les monographies du Dictionnaire Vidal®). La transformation hépatique partielle de la codéine et du tramadol en métabolites actifs de bien meilleure affinité pour les récepteurs opioïdes mu (morphine pour la codéine et O-desméthyltramadol pour le tramadol), soumise à une variabilité interindividuelle, entre probablement en compte dans le potentiel d'abus et de dépendance de ces antalgiques opioïdes. De plus, l'effet pharmacologique d'inhibition de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine par le tramadol est également potentiellement impliqué dans les difficultés de sevrage de cette substance.

La dépendance physique aux opioïdes est caractérisée par l'apparition d'un syndrome de sevrage à l'arrêt brutal du traitement ou lors de la diminution des doses, même (avec toutefois une fréquence moins élevée) en cas de traitement à dose thérapeutique et sur des périodes relativement courtes. Les symptômes du sevrage des opioïdes sont nombreux et composés de signes somatiques mais également psychiques (notamment, anxiété, irritabilité, troubles du sommeil, agitation) (101). Si ces signes de sevrage disparaissent en quelques jours, ils peuvent toutefois être à l'origine de la reprise d'un médicament opioïde par le patient. La reprise de l'usage des opioïdes est également motivée par les effets sur l'humeur qu'ils peuvent engendrer (en particulier, des effets euphorisants et d'apaisement) ainsi que par leurs effets pharmacologiques sur les circuits neuronaux impliqués dans la dépendance psychique (addiction).

Comme pour toutes les substances addictives, le développement de la dépendance psychologique et comportementale aux antalgiques opioïdes est un phénomène multifactoriel (63). Il fait intervenir, en interaction, des facteurs liés à l'individu (génétiques, traits de personnalités, comorbidités psychiatriques, co-addictions,...), à l'environnement (en particulier le stress) et aux caractéristiques pharmacologiques de la substance addictive consommée. La dépendance psychique aux substances addictives est caractérisée par l'incapacité du patient à se passer de consommer la substance, avec une perte de contrôle de son usage, prise compulsive, poursuite de la consommation en dépit d'effets néfastes sur la santé et « craving ». L'abus d'opioïde et l'usage détourné de l'indication antalgique ne sont pas retrouvés uniquement chez des sujets ayant des consommations problématiques de substances addictives ou encore présentant des co-morbidités psychiatriques (102). Les raisons de l'abus et/ou de l'usage détourné sont diverses, avec, en particulier, l'auto-médication, l'usage pour le plaisir engendré ou encore l'usage compulsif en raison de l'addiction que le patient a développée. L'addiction aux opioïdes peut se traduire par des changements de comportements, tels une augmentation du temps passé et une prise de risques pour obtenir le médicament (consultation de plusieurs médecins dans une même période de temps, nomadisme pharmaceutique, présentation de fausses ordonnances,...).

Le choix des modalités de sevrage des antalgiques opioïdes faibles doit tenir compte de la disparition ou de la persistance de la douleur ainsi que des douleurs qu'ils peuvent eux même induire (hyperalgésie induite par les opioïdes tels le tramadol (103) ou encore céphalées dues à un abus ou un usage persistant d'antalgiques opioïdes (104)). Ainsi, la prise en charge des sevrages aux antalgiques opioïdes peut nécessiter dans certains cas le recours à

des médecins exerçant en algologie ou en addictologie. Afin d'émettre des recommandations de pratiques cliniques pour améliorer la prise en charge des patients présentant une addiction aux antalgiques opioïdes faibles, il est important de disposer de données épidémiologiques sur l'abus et la dépendance à ces médicaments ainsi que sur les pratiques médicales utilisées pour lutter contre ces usages problématiques de substances médicamenteuses. Cependant, si les sujets abuseurs et/ou dépendants aux antalgiques opioïdes faibles en discutent de façon anonyme sur des forums internet, les données publiées de prévalence et d'incidence de l'abus et de la dépendance aux antalgiques opioïdes faibles en France sont toutefois peu nombreuses. Les outils méthodologiques employés et la comparaison des données entre les pays dépendent, en particulier, du statut réglementaire de la substance et de son accessibilité. D'après une étude qualitative récente menée en Angleterre, les patients présentant une addiction aux antalgiques codéinés en accès libre (avec aussi la possibilité de se procurer certaines spécialités via des sites internet rattachés à des pharmacies, comme cela est également le cas maintenant en France) se considèrent différents des patients ayant une addiction à d'autres substances (105). Concernant le tramadol, les données épidémiologiques et les études de surveillance états-uniennes indiquent que l'usage détourné, l'abus et les intoxications au tramadol ont récemment augmenté aux USA. Ces données ont récemment conduit 4 états américains à inscrire le tramadol au tableau IV des substances contrôlées (106).

Les antalgiques opioïdes faibles commercialisés en France font l'objet d'une surveillance renforcée d'addictovigilance par le réseau français des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance - Addictovigilance (CEIP-A), coordonné par l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et Produits de Santé (ANSM). Ce réseau recueille et analyse les cas de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné liés à la prise de substances psychoactives (hors alcool et tabac) notifiés par les professionnels de santé. Par ailleurs, les enquêtes des CEIP-A préparent les travaux de la Commission des Stupéfiants et des Psychotropes de l'ANSM. Les CEIP-A sont des centres spécialisés en pharmacologie clinique ou expérimentale, en toxicologie analytique ou en épidémiologie. Ces centres sont implantés dans les principales villes de France au sein de centres hospitalo-universitaires.

## **II) Objectifs**

Afin d'aider à émettre des recommandations pour la prise en charge des sevrages des antalgiques opioïdes faibles, l'objectif de cette enquête était d'interroger des médecins en algologie et en addictologie sur leur expérience relative à la gestion du sevrage des antalgiques de palier II (codéine, tramadol et poudre d'opium LAMALINE<sup>®</sup>), ainsi que les terrains particuliers des patients en demande de sevrage (co-morbidités addictives ou psychiatriques, hypersensibilité aux effets pharmacologiques psychotropes du médicament).

## **III) Méthode**

Un questionnaire (annexe 9) a été envoyé par courrier électronique en février 2012 par les CEIP-A qui couvrent l'ensemble du territoire national, à l'attention des médecins exerçant dans des services d'algologie (Centres d'Evaluation et de Traitement de la Douleur (CETD)/ Unités d'Evaluation et de Traitement de la Douleur (UETD)/Consultation douleur) et d'addictologie (Centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA)/ Equipes de Liaison et de Soins en Addictologie (ELSA)).

Il était d'abord demandé aux médecins s'ils avaient déjà été sollicités (ou s'ils avaient déjà proposé) un sevrage à un ou plusieurs des trois antalgiques opioïde faibles étudiés ; puis, quelle(s) stratégie(s) sont/seraient-ils amenés à proposer dans ces cas là : diminution progressive des doses, rotation d'opioïdes, perfusions de kétamine, médicament de substitution aux opiacés (MSO) et une proposition ouverte « autres stratégies ». Enfin, la dernière partie portait sur le contexte de ces demandes/propositions de sevrage (antécédents psychiatriques, co-morbidités addictives, hypersensibilité aux effets pharmacologiques du médicament à dose thérapeutique).

Pour l'analyse statistique, les pourcentages ont été comparés par le test du Chi2 ou le test exact de Fisher. Les moyennes ont été comparées par le test t de Student.

## IV) Résultats

### A) Répartition des sevrages par substance et par lieu d'exercice des médecins

Parmi les 101 médecins ayant retourné le questionnaire rempli, 56 % exerçaient en addictologie et 44 % en algologie. La très grande majorité des médecins (86 %) avaient été sollicités ou avaient proposé un sevrage à un antalgique de palier II, sans différence significative selon le lieu d'exercice des médecins : 84 % en addictologie versus 89 % en algologie.

Les demandes (ou propositions) de sevrage (n=152) concernaient le plus souvent la codéine (47 %), suivie du tramadol (37 %) et enfin de la poudre d'opium (16 %) (Figure 17).

La répartition par substance des demandes (ou propositions) de sevrage est différente entre les deux groupes de médecins (Figure 18). En effet, pour le tramadol, 82 % des médecins en algologie ont été sollicités ou ont proposé des sevrages, contre 39 % en addictologie ( $p < 0,0001$ ). Pour la codéine, les résultats sont inversés : 64 % en algologie, contre 82 % en addictologie ( $p = 0,03$ ). Pour la poudre d'opium, il n'y a pas de différence statistiquement significative : 33 % en algologie, contre 21 % en addictologie.

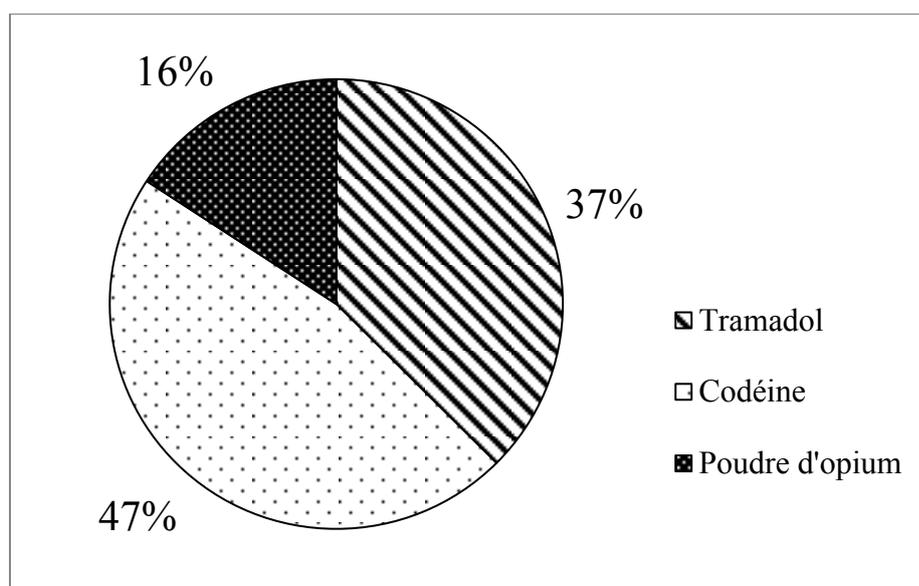


Figure 17 : répartition par substance des sevrages effectués (ou proposés) par l'ensemble des médecins algologues et addictologues

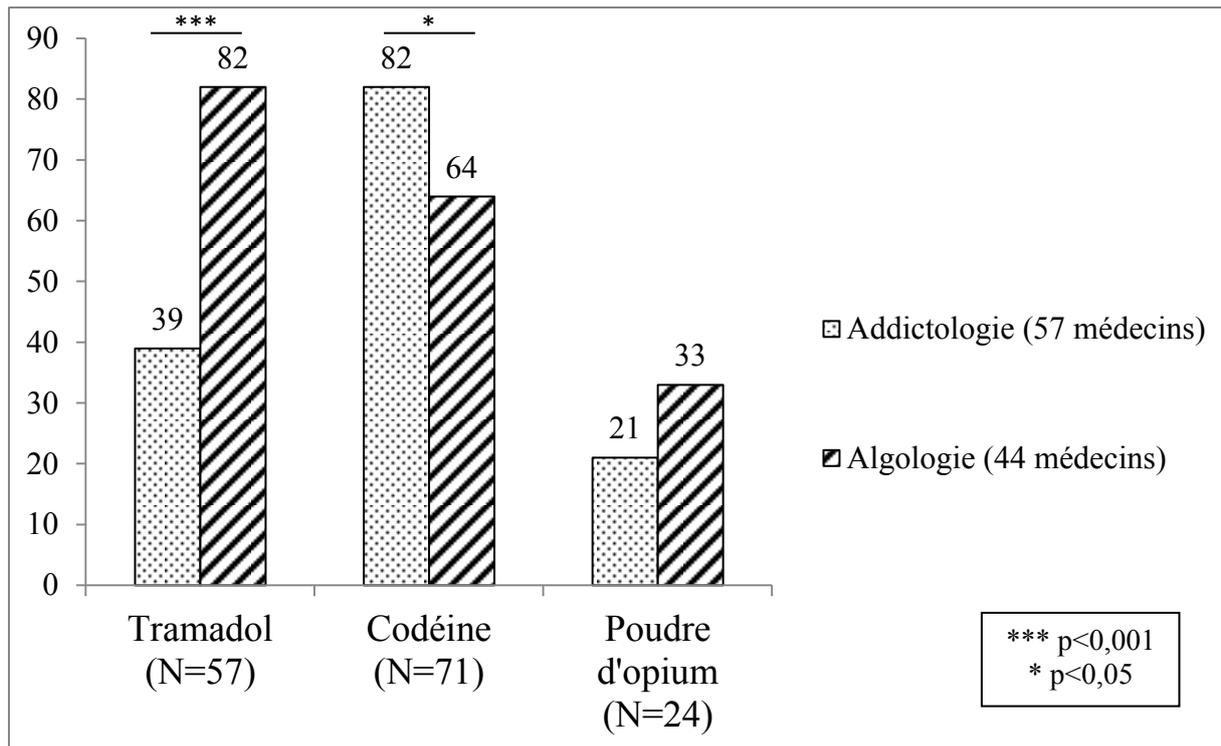


Figure 18 : répartition des sevrages selon le lieu d'exercice des médecins

## B) Stratégies de sevrage proposées ou envisagées

### 1) Stratégies de sevrage des médecins exerçant en algologie

En algologie, quelle que soit la substance, la stratégie de sevrage effectuée (ou envisagée) dans la majorité des cas (84 %), consiste en une diminution progressive des doses. Les autres stratégies sont : la rotation d'opioïdes dans 8 % des cas, la perfusion de kétamine dans 6 % des cas et enfin le recours aux MSO dans 2 % des cas.

## 2) Stratégies de sevrage des médecins exerçant en addictologie

En addictologie, la diminution progressive des doses est autant utilisée (ou envisagée) que le recours aux MSO : respectivement, 50 % et 45 % des sevrages. Les 5 % restant des stratégies de sevrage utilisées (ou envisagées) sont représentés par la rotation d'opioïdes. En addictologie, plusieurs médecins ont cité à la fois la diminution progressive et le recours aux MSO (n = 10 pour le tramadol, n = 17 pour la codéine et n = 4 pour poudre d'opium). Parmi les médecins ayant cité le recours aux MSO comme stratégie de sevrage, six utilisent la méthadone, cinq la buprénorphine et trois utilisent l'un ou l'autre selon le contexte. Un médecin déclare obtenir « des meilleurs résultats avec la méthadone qu'avec la buprénorphine » alors qu'un autre estime que « la buprénorphine est mieux appropriée dans ces cas car plus anxiolytique ».

### **C) Modalités de diminution progressive des doses**

En algologie, quelle que soit la molécule, la diminution progressive des posologies est significativement plus rapide qu'en addictologie (médianes : 25 % [10-50] par paliers de 10 jours [1-30] (N = 89) versus 15 % [1-30] par paliers de 10 jours [1-60]).

Seize médecins ont indiqué que les stratégies de sevrages utilisées dépendaient du contexte (n=16), en particulier pour la rapidité de diminution des posologies : « la capacité à diminuer les doses est très dépendante de l'état psychique du patient » ; « pour les paliers cela dépend aussi de l'ancienneté de la consommation et de la quantité consommée quotidiennement » ; « la durée des paliers est adaptée à la symptomatologie clinique » ; « la durée des paliers est variable ainsi que la stratégie de sevrage, suivant l'existence d'addictions associées et de pathologies psychiatriques sous-jacentes ».

## D) Stratégies de sevrage en fonction des substances

En addictologie, si la diminution progressive des doses est plus fréquente pour le tramadol que pour la codéine (64 % vs 44 %,  $p=0,04$ ), le sevrage de codéine est, à l'inverse, plus fréquemment effectué en ayant recours à un MSO (53 % vs 34 % pour le tramadol,  $p=0,04$ ). Dans les autres cas, la stratégie employée ne varie avec pas avec la substance concernée (Figure 19).

Un médecin a indiqué que : « le choix de la stratégie entre diminution progressive et substitution par méthadone ou buprénorphine ne dépend pas des patients mais de la durée et de l'ampleur de la consommation ».

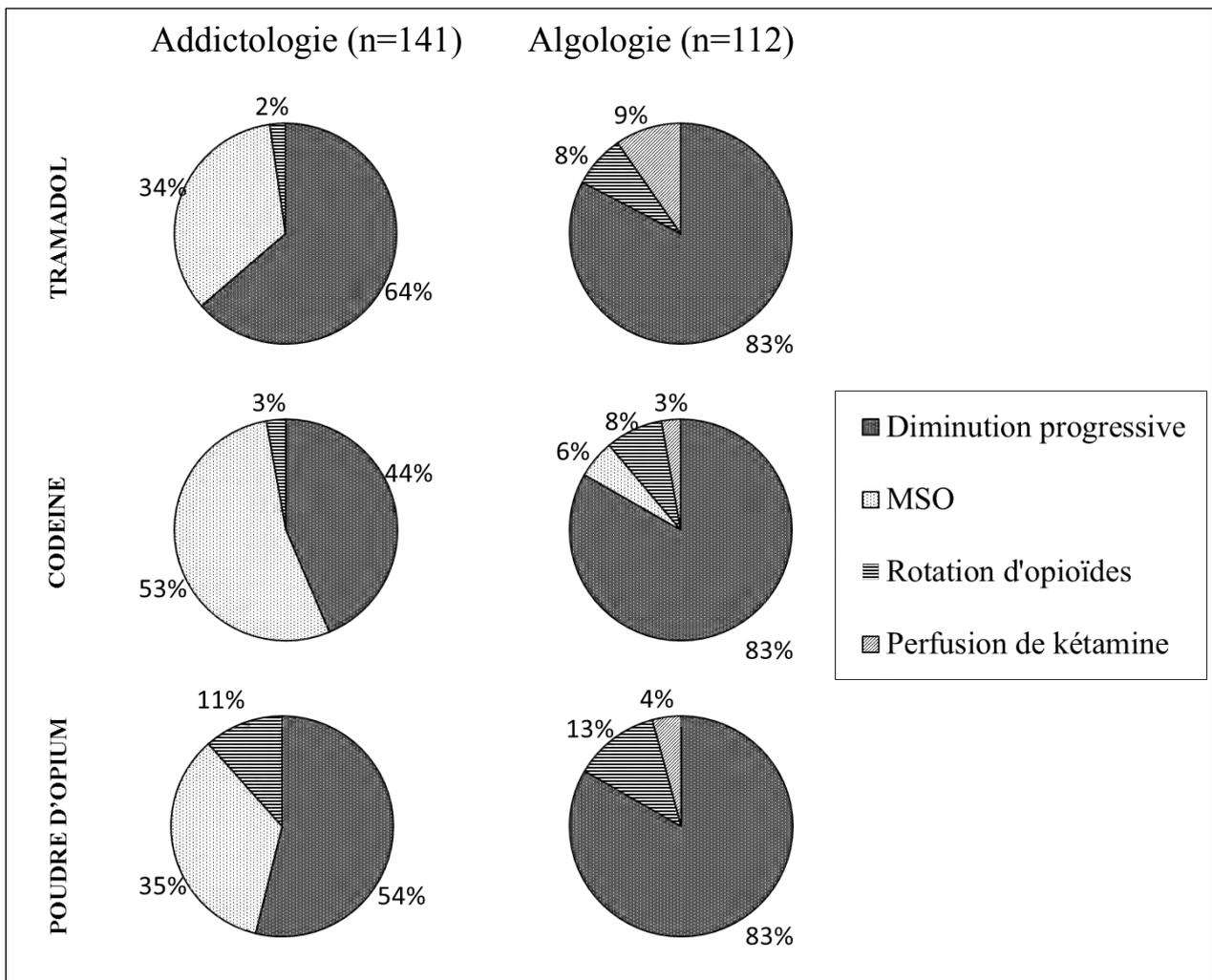


Figure 19 : stratégies de sevrage en fonction du lieu d'exercice des médecins et de la substance

## **E) Autres stratégies de sevrage signalées par les médecins ayant répondu à l'enquête**

D'autres stratégies ont été décrites : passage de la forme à libération immédiate des médicaments pris par voie orale à la forme à libération prolongée (n=3), utilisation de la clonidine comme traitement symptomatique (n=2), utilisation de l'amytriptiline en gouttes ou en perfusion (n=8) : « sevrage brutal sous amytriptiline chez des patients pour lesquels existe une suspicion de céphalées par abus d'opioïdes » ; « perfusion d'amytriptiline pour les céphalées chroniques quotidiennes ainsi que les douleurs neuropathiques ». Enfin, plusieurs médecins (n=7) ont cité le recours à des traitements non médicamenteux : sophrologie, relaxation, hypnose, kinésithérapie, entretien motivationnel, soutien psychologique / comportemental, consultation infirmière, activité physique ou encore acupuncture.

## **F) Terrains particuliers des patients**

D'après 59 % des médecins ayant participé à l'étude, et sans différence significative suivant leur lieu d'exercice, les patients concernés par un sevrage des opioïdes de palier II présentaient des antécédents psychiatriques. De même pour les comorbidités addictives, on ne constate pas de différence significative : 70 % en addictologie versus 66 % en algologie. Enfin, la fréquence des patients présentant une hypersensibilité aux effets psychotropes des substances à dose thérapeutique (par exemple, effets euphorisants ou anxiolytiques, suggérant des effets renforçant de ces substances) n'étaient pas non plus significativement différentes (37 % des cas en addictologie versus 27 % en algologie).

Les médecins participants ont signalé que les sevrages de tramadol concernaient moins de patients présentant une comorbidité addictive que les patients concernés par un sevrage de codéine (56 % versus 77 %, respectivement). En revanche, les antécédents psychiatriques (en moyenne 59 % des cas) ainsi qu'une hypersensibilité aux effets psychoactifs des substances à dose thérapeutique (suggérant des effets renforçants de l'usage avec recherche des effets psychoactifs) de ces substances (décrite dans 32 % des cas, en moyenne) n'étaient pas significativement différents entre les 3 substances étudiées (Figure 20).

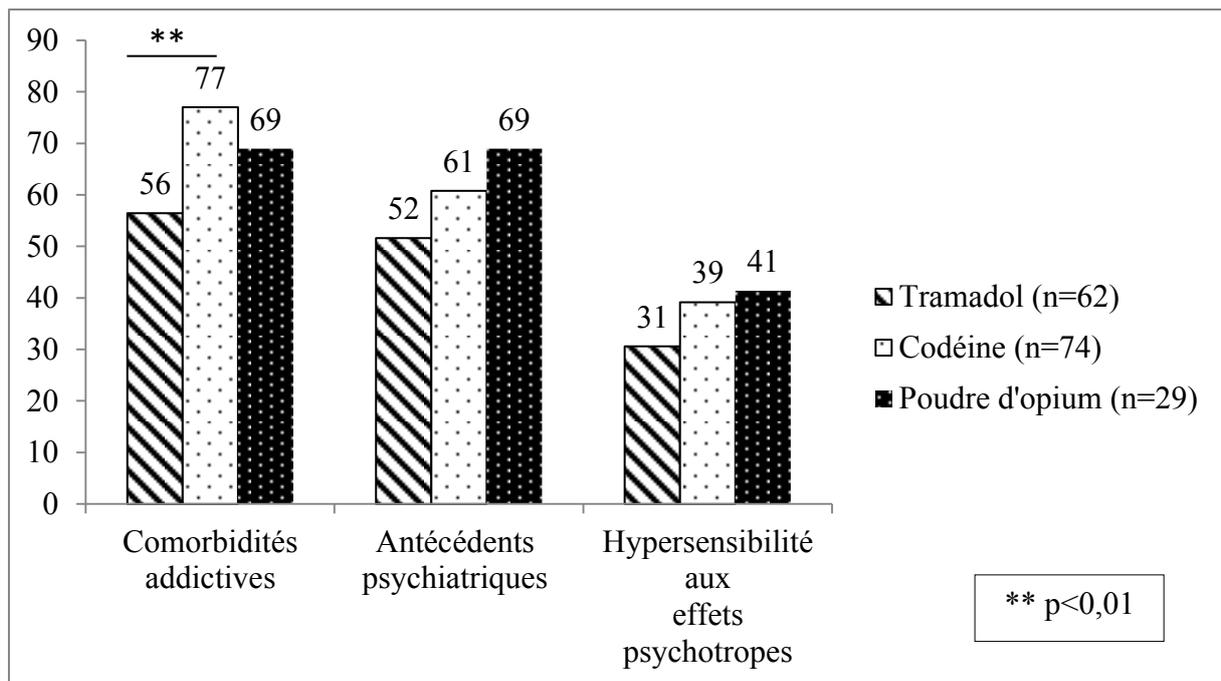


Figure 20 : répartition de la fréquence des comorbidités addictives, des antécédents psychiatriques ou encore d'une hypersensibilité aux effets psychotropes selon les antalgiques opioïdes concernés

## V) Discussion

D'après les résultats de cette étude transversale pilote sur les pratiques médicales de sevrage des antalgiques opioïdes faibles (codéine, tramadol et poudre d'opium), menée auprès de 101 médecins exerçant en algologie ou en addictologie, il ressort que la codéine fait l'objet du plus grand nombre de consultations pour une problématique de sevrage. Toutefois, si les médecins exerçant en addictologie sont amenés à effectuer le plus fréquemment des sevrages de la codéine que du tramadol, les médecins exerçant en algologie sont, à l'inverse, plus fréquemment confrontés à des sevrages du tramadol que de la codéine. Quant aux sevrages de la poudre d'opium, la proportion est plus faible que pour les deux autres antalgiques étudiés, mais semblable en algologie et en addictologie. La diminution progressive des doses est la stratégie majoritairement employée en algologie pour les trois substances étudiées. En addictologie, si la diminution progressive des doses représente la pratique de sevrage la plus souvent rencontrée pour le tramadol, le recours aux MSO (buprénorphine ou méthadone) représente un tiers des pratiques de sevrage du tramadol et de la poudre d'opium et plus de la moitié pour la codéine. Enfin, pour le tramadol, comme pour la codéine ou la poudre d'opium, plus de la moitié des médecins participants disent avoir constaté que les patients pour lesquels ils ont envisagé un sevrage présentent des antécédents psychiatriques.

Dans cette enquête, la forte proportion de médecins ayant déjà été sollicités ou ayant déjà proposé un sevrage (86 %) à un antalgique opioïde faible n'est peut être pas représentative de l'ensemble des médecins exerçant en addictologie ou en algologie. Elle est potentiellement surestimée. En effet, les médecins qui n'ont jamais été confrontés à la problématique du sevrage à un antalgique de palier II, auront probablement été moins nombreux à répondre au questionnaire. En dépit de ce biais de sélection, cette enquête a toutefois montré que les antalgiques opioïdes faibles font l'objet de consultations en algologie comme en addictologie pour une prise en charge de leur sevrage. D'après les notifications spontanées des cas de dépendance aux analgésiques opioïdes faibles auprès du réseau français des CEIP-A, le traitement de la douleur représente le plus souvent la première raison de la prise de ces médicaments qui peut, dans certains cas, devenir problématique. L'enquête sur l'Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire (OPEMA) est une enquête multicentrique nationale annuelle menée auprès des médecins généralistes. Elle a pour but de collecter des informations anonymisées concernant les caractéristiques des consommations de substances psychoactives par des patients dépendants à une substance

illicite ou à un médicament psychoactif. Les résultats de l'enquête OPEMA de 2012 font notamment apparaître que, pour 19 % des 1516 sujets inclus, le premier produit psychoactif ayant entraîné une pharmacodépendance (hors alcool et tabac) est un médicament. Il s'agit en premier lieu des benzodiazépines (11 % de la totalité des sujets inclus) suivies par les médicaments opioïdes (hors buprénorphine et méthadone) pour 4 % de la totalité des sujets inclus (105). Durant la période 2006 à 2008, les enquêtes pharmacoépidémiologiques du réseau des CEIP-A portant sur la surveillance des ordonnances suspectes indicateur d'abus possible (OSIAP) et de calcul de l'index de polyprescription (recours simultané à plusieurs médecins ou « doctor shopping ») font apparaître qu'en rapportant le nombre de cas de suspicion d'abus et d'usage détourné des antalgiques opioïdes aux chiffres de vente de ces médicaments, les indicateurs de ces usages problématiques sont bien plus faibles pour les antalgiques codéinés et le tramadol que pour la morphine (106). Cependant, même si l'on ne prend en compte que les moyens légaux d'obtention des antalgiques opioïdes faibles, il est difficile de connaître la part des usages problématiques des antalgiques codéinés à prescription médicale facultative. D'après une enquête transversale menée sur l'ensemble du territoire français auprès de patients demandant un antalgique codéiné à prescription médicale facultative en pharmacie, 18% des sujets en ayant consommé le mois précédent étaient qualifiés de dépendants à la codéine en relation le plus souvent avec la persistance de douleur (109). Dans cette étude, basée sur les réponses des patients à un questionnaire auto-administré, les critères de dépendance psychologique et comportementale (d'après les réponses aux questions adaptées au contexte de l'étude pour explorer les items de dépendance du Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition (DSM-IV)) étaient plus fréquemment rapportés en comparaison avec les critères de dépendance physique (tolérance ou syndrome de sevrage). Par ailleurs, l'analyse des données informatisées sur les hospitalisations au Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux (Programme de Médicalisations des Systèmes d'Information, PMSI) sur une période de 3 mois en 2008 (31 816 patients enregistrés dans le PMSI durant cette période) a montré que, sur 21 cas d'hospitalisations pour un usage problématique de substances psychoactives (codes informatiques évoquant un abus ou une dépendance), le tramadol et la codéine étaient cités chacun une fois (autant que la morphine). Les autres substances impliquées étaient : la buprénorphine (n=8), des benzodiazépines (n=7), le cannabis (n=6), la cocaïne (n=4), l'héroïne (n=3) et enfin les amphétamines (n=1), l'ecstasy (n=1) ou encore la morphine (n=1) (107).

D'après 59 % des médecins ayant participé à l'étude, les patients concernés par un sevrage des opioïdes de palier II présentaient des antécédents psychiatriques. De plus, 68 % des médecins (70 % en addictologie ; 66 % en algologie) ont signalé des comorbidités addictives pour ces patients. Ces chiffres ne constituent pas des taux de prévalence, mais permettent toutefois de constater que, comme pour les opioïdes de palier III (79), les comorbidités psychiatriques et addictives semblent constituer un facteur de risque de développer une addiction aux antalgiques opioïdes.

Au Canada, un groupe d'experts (*National Opioid Use Guideline Group*) a émis des recommandations précises concernant l'utilisation des opioïdes en population générale (111). Ces recommandations indiquent que le sevrage est notamment nécessaire en cas de « *douleur sévère malgré un essai adéquat de plusieurs opioïdes différents* » ou de « *complications liées aux opioïdes* ». Pour le protocole de sevrage, les recommandations indiquent notamment : « *Taux de réduction dans le sevrage : il peut varier de 10 % de la dose quotidienne totale chaque jour à 5 % par semaine ou aux 4 semaines. On recommande une réduction plus lente pour les patients qui sont inquiets à propos du sevrage, ceux qui pourraient avoir une dépendance psychologique aux opioïdes et ceux qui ont des problèmes cardiorespiratoires. Lorsqu'on atteint le tiers de la dose originale, ralentir le sevrage à la moitié du taux de réduction précédent. Maintenir ou augmenter la dose si le patient éprouve des symptômes sévères de sevrage ou si la douleur ou l'humeur s'aggrave* ». Ces recommandations sont surtout axées sur une diminution progressive des doses, mais les traitements de substitutions sont aussi mentionnés : « *le sevrage en clinique externe ne réussira probablement pas si le patient a périodiquement accès à des opioïdes prescrits par d'autres médecins ou de sources illicites ; on conseille un traitement à la méthadone ou à la buprénorphine* ».

Il existe le même type de recommandations, mais concernant des populations particulières, en particulier les populations à fort risque de pharmacodépendance (112) (annexe 10).

Il serait intéressant de comparer les données obtenues dans le présent travail avec les recommandations existant dans la littérature. Ainsi, des recommandations pourraient être proposées en France mais il sera nécessaire de valider leur efficacité.

# CONCLUSION

L'addiction aux antalgiques opioïdes est un sujet d'étude complexe. Selon les données de la littérature, les taux de prévalence d'une telle addiction sont très variables. Ceci peut notamment s'expliquer par le recours à des critères différents pour objectiver un état de dépendance. Les prévalences de l'addiction aux antalgiques selon le médecin et selon le patient que nous avons retrouvées étaient proches (22% versus 25%). Cependant, la concordance était faible ( $\kappa=0,29$ ). En effet, les cas d'addiction cités par le médecin ou par le patient étaient souvent différents. Un outil fiable d'identification d'une telle addiction semble nécessaire.

La littérature scientifique sur la dépendance aux antalgiques opioïdes concerne essentiellement la survenue d'une addiction aux opioïdes de palier III dans le cadre du traitement des douleurs chroniques non cancéreuses. Or, comme nous l'avons vu dans la quatrième partie de ce travail, les opioïdes de palier II sont également concernés par le développement d'une addiction et celle-ci peut même survenir après le traitement d'une douleur aiguë. En effet, les effets sur l'humeur (effets euphorisants et d'apaisement), ainsi que les signes de sevrage à l'arrêt du traitement, peuvent inciter le patient à poursuivre la prise du médicament malgré la disparition des douleurs. Par ailleurs, certains facteurs de risque (comorbidités psychiatriques et addictives) semblent communs à l'addiction aux opioïdes de palier II et de palier III. Compte tenu du potentiel addictif important des opioïdes de palier III, de l'accès relativement facile aux opioïdes de palier II (certaines spécialités à base de codéine sont vendues sans ordonnance) et du grand nombre de prescriptions, il paraît nécessaire d'émettre des recommandations précises sur l'instauration, le suivi et l'arrêt d'un traitement opioïdes (palier II et III), ainsi que sur les modalités de sevrage à mettre en place lorsqu'une addiction a été identifiée.

Les données de la littérature mettent en évidence les limites d'efficacité et de précision des questionnaires prédictifs de la perte de contrôle de la consommation d'opioïde par les patients douloureux chroniques. L'objectif à long terme de ce travail est l'élaboration et la validation d'un outil prédictif de la dépendance aux antalgiques opioïdes.



# ANNEXES

## Annexe 1 : questionnaire de Saint-Antoine

Décrivez la douleur telle que vous la ressentez en général.

Sélectionnez les qualificatifs qui correspondent à ce que vous ressentez. Dans chaque groupe de mots, choisir le mot le plus exact. Précisez la réponse en donnant au qualificatif que vous avez choisi une note de 0 à 4 selon le code suivant :

- 0 absent / pas du tout  
 1 faible / un peu  
 2 modéré / moyennement  
 3 fort / beaucoup  
 4 extrêmement fort / extrêmement

- |   |                          |                       |   |                          |                 |
|---|--------------------------|-----------------------|---|--------------------------|-----------------|
| A | <input type="checkbox"/> | Battements            | H | <input type="checkbox"/> | Picotements     |
|   | <input type="checkbox"/> | Pulsations            |   | <input type="checkbox"/> | Fourmillements  |
|   | <input type="checkbox"/> | Élancements           |   | <input type="checkbox"/> | Démangeaisons   |
|   | <input type="checkbox"/> | En éclairs            |   | <input type="checkbox"/> | Engourdissement |
|   | <input type="checkbox"/> | Décharges électriques |   | <input type="checkbox"/> | Lourdeur        |
|   | <input type="checkbox"/> | Coups de marteau      |   | <input type="checkbox"/> | Sourde          |
| B | <input type="checkbox"/> | Rayonnante            | J | <input type="checkbox"/> | Fatigante       |
|   | <input type="checkbox"/> | Irradiation           |   | <input type="checkbox"/> | Épuisante       |
|   |                          |                       |   | <input type="checkbox"/> | Éreintante      |
| C | <input type="checkbox"/> | Piqûre                | K | <input type="checkbox"/> | Nauséuse        |
|   | <input type="checkbox"/> | Coupure               |   | <input type="checkbox"/> | Suffocante      |
|   | <input type="checkbox"/> | Pénétrante            |   | <input type="checkbox"/> | Syncopale       |
|   | <input type="checkbox"/> | Transperçante         |   |                          |                 |
|   | <input type="checkbox"/> | Coup de poignard      |   |                          |                 |
| D | <input type="checkbox"/> | Pincement             |   | <input type="checkbox"/> | Oppressante     |
|   | <input type="checkbox"/> | Serrement             |   | <input type="checkbox"/> | Angoissante     |
|   | <input type="checkbox"/> | Compression           |   |                          |                 |
|   | <input type="checkbox"/> | Écrasement            | M | <input type="checkbox"/> | Harcelante      |
|   | <input type="checkbox"/> | En étau               |   | <input type="checkbox"/> | Obsédante       |
|   | <input type="checkbox"/> | Broielement           |   | <input type="checkbox"/> | Cruelle         |
|   |                          |                       |   | <input type="checkbox"/> | Torturante      |
| E | <input type="checkbox"/> | Tiraillement          |   | <input type="checkbox"/> | Suppliciante    |
|   | <input type="checkbox"/> | Étirement             | N | <input type="checkbox"/> | Gênante         |
|   | <input type="checkbox"/> | Distension            |   | <input type="checkbox"/> | Désagréable     |
|   | <input type="checkbox"/> | Déchirure             |   | <input type="checkbox"/> | Pénible         |
|   | <input type="checkbox"/> | Torsion               |   | <input type="checkbox"/> | Insupportable   |
|   | <input type="checkbox"/> | Arrachement           |   |                          |                 |
| F | <input type="checkbox"/> | Chaleur               | O | <input type="checkbox"/> | Énervante       |
|   | <input type="checkbox"/> | Brûlure               |   | <input type="checkbox"/> | Exaspérante     |
|   |                          |                       |   | <input type="checkbox"/> | Horripilante    |
| G | <input type="checkbox"/> | Froid                 | P | <input type="checkbox"/> | Déprimante      |
|   | <input type="checkbox"/> | Glace                 |   | <input type="checkbox"/> | Suicidaire      |

TOTAL

UU

Annexe 2 : échelle comportementale de la douleur chez la personne âgée (ECPA)

I. OBSERVATIONS EN DEHORS DES SOINS

<b>1° Plaintes exprimées en dehors du soin</b>		<b>3° Position spontanée au repos</b>	
0 : Le sujet ne se plaint pas	0	0 : Aucune position antalgique	0
1 : Le sujet se plaint si l'on s'adresse à lui	1	1 : Le sujet évite une position	1
2 : Le sujet se plaint en présence de quelqu'un	2	2 : Le sujet choisit une position antalgique	2
3 : Le sujet gémit ou pleure silencieusement de façon spontanée	3	3 : Le sujet recherche sans succès une position antalgique	3
4 : Le sujet crie ou se plaint violemment de façon spontanée	4	4 : Le sujet reste immobile	4
<b>2° L'expression du visage : regard, mimiques</b>			
0 : Visage détendu	0		
1 : Visage soucieux	1		
2 : Le sujet grimace de temps en temps	2		
3 : Regard effrayé et/ou visage crispé	3		
4 : Expression complètement figée	4		

II. OBSERVATIONS PENDANT LES SOINS

<b>4° Anticipation anxieuse des soins</b>		<b>6° Réactions pendant les soins des zones douloureuses</b>	
0 : Le sujet ne montre pas d'anxiété	0	0 : Aucune réaction pendant les soins	0
1 : Angoisse du regard, impression de peur	1	1 : Réaction pendant les soins, sans plus	1
2 : Sujet agité	2	2 : Réaction au toucher des zones douloureuses	2
3 : Sujet agressif	3	3 : Réaction à l'effleurement des zones	3
4 : Crie, soupirs, gémissements	4	4 : L'approche des zones est impossible	4
<b>5° Réactions pendant la mobilisation</b>		<b>7° Plaintes exprimées pendant le soin</b>	
0 : Le sujet se laisse mobiliser et/ou se mobilise sans y accorder une attention particulière	0	0 : Le sujet ne se plaint pas	0
1 : Le sujet a un regard attentif et semble craindre la mobilisation et les soins	1	1 : Le sujet se plaint si l'on s'adresse à lui	1
2 : Le sujet retient de la main ou guide les gestes lors de la mobilisation ou des soins	2	2 : Le sujet se plaint en présence de quelqu'un	2
3 : Le sujet adopte une position antalgique lors de la mobilisation ou des soins	3	3 : Le sujet gémit ou pleure silencieusement de façon spontanée	3
4 : Le sujet s'oppose à la mobilisation ou aux soins	4	4 : Le sujet crie ou se plaint violemment de façon spontanée	4

III. RÉPERCUSSIONS SUR L'ACTIVITÉ

<b>8° Sur l'appétit</b>		<b>10° Sur les mouvements</b>	
0 : Pas de modifications de l'appétit	0	0 : Le sujet se mobilise comme d'habitude	0
1 : Appétit légèrement réduit : ne mange qu'une partie de sa nourriture	1	1 : Le sujet bouge comme d'habitude, mais évite certains mouvements	1
2 : A besoin de sollicitations pour manger une partie de sa nourriture	2	2 : Lenteur, rareté des mouvements	2
3 : Malgré les sollicitations, ne mange que quelques bouchées	3	3 : Immobilité	3
4 : Refuse toute nourriture	4	4 : Prostration ou agitation	4
<b>9° Sur le sommeil</b>		<b>11° Sur la communication</b>	
0 : Bon sommeil, au réveil le sujet est reposé	0	0 : Contact habituel	0
1 : Difficultés d'endormissement ou réveil matinal précoce	1	1 : Contact difficile à établir	1
2 : Difficultés d'endormissement et réveil matinal précoce	2	2 : Évite la relation	2
3 : Réveils nocturnes en plus des signes précédents	3	3 : Absence de tout contact	3
4 : Sommeil rare ou absent	4	4 : Indifférence totale	4

ECPA - 4<sup>e</sup> version - personne âgée communicante - 1999  
 D. Morillo, M. Alla (CEY Cass), A. Teas, T. Bernadon - CE La Rochelle - 1999  
 Source : Dr L'Église - Dr T. Allouin - 226200 - Montpallier - 2004 - que : I un bon

N° *anonymat* : \_\_\_\_\_ date : \_\_\_\_\_

### QUESTIONNAIRE MEDECIN

Ce questionnaire a pour objectif d'évaluer l'addiction aux analgésiques chez le patient douloureux chronique.

1- Sexe du patient : M  F  2- Age du patient : .....ans

3- Type de douleurs :

- Arthrose
- Lombalgie
- Douleurs neuropathiques périphériques
- Douleurs neuropathiques centrales
- Céphalées / migraine
- Douleurs pelviennes
- Douleurs abdominales
- Fibromyalgie
- Algodistrophia
- Autre : .....

4- Cette pathologie est-elle évolutive (expliquant une éventuelle évolution des douleurs du patient) ?

Oui  Non

Commentaire : .....

5- Quels sont les analgésiques pris par le patient ?

Nom	Dosage	Forme	Posologie	Fréquence *	Depuis...

*\* fréquence :*  
*A : tous les jours*  
*B : une ou plusieurs fois par semaine*  
*C : une ou plusieurs fois par mois*

6- Pensez-vous que le traitement soulage efficacement les douleurs de ce patient ?

Oui  Non  Ne sait pas

Commentaire : .....

7- Selon vous, le patient présente-t-il un comportement problématique vis-à-vis d'un de ces médicaments ?

Oui  Non  Ne sait pas

\*Si « **Oui** », quel type de comportement ?

- Mésusage (utilisation non-conforme aux recommandations : dose, durée, voie d'administration)
- Usage détourné (utilisation volontaire à des fins autres que l'antalgie : recherche de bien-être, apaisement, amélioration de l'humeur, effet stimulant...)
- Abus (augmentation des doses ou des durées de traitement entraînant des conséquences néfastes sur la santé)
- Dépendance

Précisez (médicaments, etc...) : .....

**8- Le patient présente-t-il un ou plusieurs des critères suivants ? (Critères de dépendance DSM-IV)**

a. Tolérance (besoin d'accroître les doses consommées pour obtenir le même effet qu'en début du traitement)

Oui  Non  Ne sait pas

b. Syndrome de sevrage, OU prise de la substance (ou d'une substance apparentée) pour éviter ou soulager ce syndrome de sevrage

Oui  Non  Ne sait pas

c. Prise de la substance en quantité plus importante OU pendant une période plus prolongée que prévu

Oui  Non  Ne sait pas

Si oui, pour quelle(s) raison(s) : .....

d. Désir persistant OU efforts infructueux pour diminuer ou contrôler l'utilisation de la substance

Oui  Non  Ne sait pas

e. Beaucoup de temps passé à utiliser la substance, se la procurer, ou à récupérer de ses effets

Oui  Non  Ne sait pas

f. Abandon ou réduction des activités sociales, professionnelles ou de loisir dû à l'usage de la substance

Oui  Non  Ne sait pas

g. Poursuite de l'utilisation malgré la connaissance des risques pour la santé

Oui  Non  Ne sait pas

**9- Le patient a-t-il présenté l'un des comportements suivants ? (Critères de Portenoy - Pseudoaddiction)**

a. Demande insistante d'analgésiques et/ou préoccupations importantes concernant la pérennité de leur obtention :

Oui  Non  Ne sait pas

b. Augmentation des doses sans avis médical :

Oui  Non  Ne sait pas

c. Poursuite de la prise du médicament malgré des effets indésirables importants :

Oui  Non  Ne sait pas

d. Utilisation des analgésiques pour traiter des symptômes autres que la douleur :

Oui  Non  Ne sait pas

e. Prise du médicament même les jours où la douleur n'est pas ressentie :

Oui  Non  Ne sait pas

f. Manipulation du médecin ou d'autres membres de l'équipe médicale dans le but d'obtenir plus de médicaments (exagération ou simulation de la douleur, falsification d'ordonnance...) :

Oui  Non  Ne sait pas

g. Utilisation non autorisée d'autres substances durant le traitement par opioïdes (dont l'alcool et les sédatifs/hypnotiques) :

Oui  Non  Ne sait pas

Préciser : .....

**10- À votre connaissance, le patient présente-t-il :**

• Des antécédents psychiatriques (anxiété, dépression, troubles bipolaires, troubles psychotiques, schizophrénie...) ? :

Oui  Non  Ne sait pas

Préciser : .....

• Des troubles de la personnalité ?

Oui  Non  Ne sait pas

Préciser : .....

- *Des antécédents personnels traumatiques (physiques ou psychiques) ?*

Oui

Non

Ne sait pas

Préciser : .....

- *Environnement (familial, personnel, professionnel...) particulièrement stressant ou anxiogène ? :*

Oui

Non

Ne sait pas

Préciser : .....

**Commentaires :**

.....  
.....

**NOUS VOUS REMERCIONS DE VOTRE PARTICIPATION**



**9- Avez-vous (ou avez-vous eu) des effets indésirables de ce(s) médicament(s) sur votre santé?**

Oui  Non

Précisez : .....

**10- Votre traitement antalgique a-t-il eu un retentissement sur vos activités sociales et professionnelles?**

Oui  Non

Précisez : .....

**11- Ce(s) médicament(s) peuvent parfois générer des problèmes de dépendance au médicament, avez-vous eu ce type d'effet indésirable ?**

Oui  Non

Précisez : .....

**12- Si on proposait de vous prescrire un autre médicament analgésique, réputé plus efficace et avec moins d'effets indésirables, seriez-vous prêt à arrêter celui (ceux) que vous prenez actuellement ?**

Oui  Non

Si « Non », précisez : .....

**13- S'il existait un moyen de soulager efficacement vos douleurs sans médicament, seriez-vous prêt à l'envisager comme traitement de remplacement à celui que vous prenez actuellement ?**

Oui  Non

Si « Non », précisez : .....

**14- Avez-vous des antécédents de type dépression, anxiété, etc... ?**

Oui  Non

Précisez : .....

**15- Consommez-vous actuellement du tabac ?**

Oui  Non

Si « Oui », précisez la quantité : ..... cigarettes / jour ou ..... cigarettes / semaine

**16- Consommez-vous actuellement de l'alcool ?**

Oui  Non

Si « Oui », précisez la quantité : ..... verres / jour ou ..... verres / semaine

**17- Consommez-vous actuellement d'autres substances psychoactives ? (médicaments psychotropes, cannabis, cocaïne, etc...)**

Oui  Non

Si « Oui », précisez quelle(s) substance(s), à quelle fréquence (tous les jours ? toutes les semaines ?), et depuis combien de temps:

.....  
.....

**18- Avez-vous consommé des substances psychoactives (alcool, tabac, médicaments psychotropes, cannabis, cocaïne, etc...) dans le passé (il y a plus de 1 an) ?**

Oui  Non

Si « Oui », précisez lesquelles, à quelle fréquence (tous les jours ? toutes les semaines ?) et pendant combien de temps:

.....  
.....

19- Y a-t-il, ou y a-t-il eu, des usages problématiques de substances psychoactives (alcool, tabac, médicaments psychotropes, cannabis, cocaïne, etc...) dans votre famille ?

▪ Parents "ascendants" (parents, grands parents...) :

Oui  Non

Si « Oui », précisez les substances et la fréquence : .....

▪ Famille sauf parents ascendant (frère, conjoint, enfant...) :

Oui  Non

Si « Oui », précisez les substances et la fréquence : .....

Y'a-t-il des questions que vous n'avez pas bien comprises ? Oui  Non

Si oui, précisez :

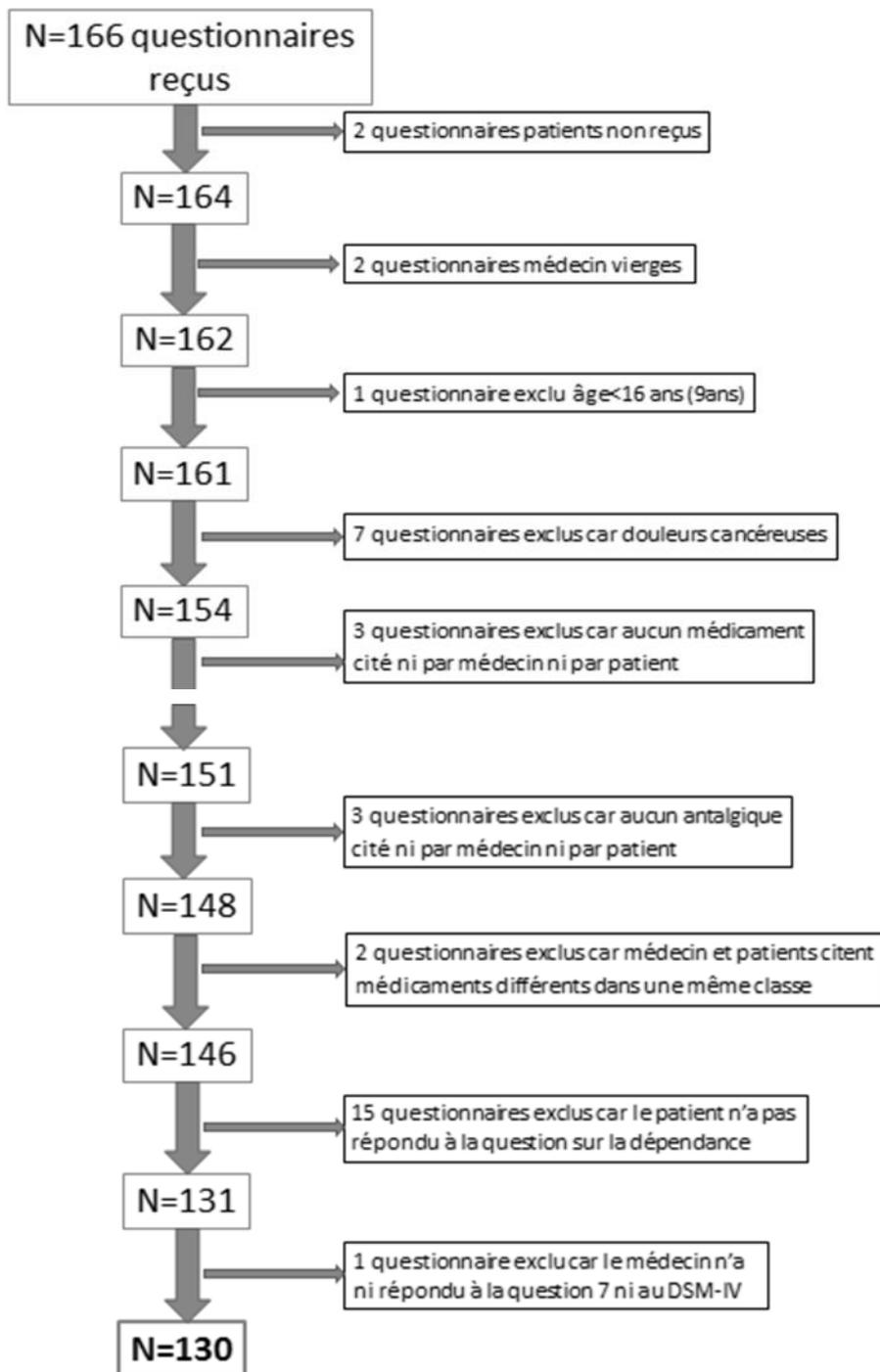
.....  
.....

**NOUS VOUS REMERCIONS DE VOTRE PARTICIPATION**

Annexe 5 : tableau de corrélation entre facteurs

	Pathologie Evolutive	ATCD psychiatriques	ATCD troubles de la personnalité	ATCD traumatiques	Environnement	Sexe	Tabac actuellement	Alcool actuellement	Psychoactifs actuellement	Psychoactifs dans le passé	Remplacement par autres ttt non médicamenteux	Antalgiques de palier I	Antalgiques de palier II	Antalgiques de palier III	Antidépresseurs	Antiépileptiques	
Pathologie Evolutive	-	0,50	0,99	0,22	0,73	0,14	0,56	0,51	0,99	0,14	0,99	0,22	0,26	0,40	0,007	0,43	0,73
ATCD psychiatriques	-	0,003	0,34	0,0007	0,04	0,81	0,20	0,46	0,77	0,64	0,64	0,98	0,63	0,72	0,81	0,44	
ATCD troubles de la personnalité	-	0,09	0,080	0,09	0,080	0,06	0,11	0,07	0,20	0,02	0,99	0,99	0,49	0,22	0,99	0,99	0,58
ATCD traumatiques	-	0,93	0,93	0,72	0,24	0,67	0,71	0,83	0,99	0,29	0,56	0,85	0,03	0,68	0,79	0,79	
Environnement	-	0,42	0,83	0,11	0,68	0,50	0,99	0,29	0,004	0,46	0,35	0,41	0,35	0,41	0,35	0,35	
Sexe	-	0,12	0,72	0,45	0,05	0,62	0,62	0,44	0,13	0,89	0,85	0,41	0,35	0,41	0,35	0,32	
Tabac actuellement	-	0,07	0,05	<0,0001	0,15	0,30	0,17	0,36	0,33	0,08	0,13	0,36	0,33	0,08	0,13	0,13	
Alcool actuellement	-	0,62	0,11	0,53	0,13	0,61	0,03	0,29	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	
Psychoactifs actuellement	-	0,006	0,99	0,99	0,72	0,48	0,63	0,68	0,68	0,68	0,68	0,68	0,68	0,68	0,68	0,68	
Psychoactifs dans le passé	-	0,99	0,99	0,23	0,36	0,37	0,02	0,61	0,61	0,61	0,61	0,61	0,61	0,61	0,61	0,61	
Remplacement par autres ttt proposés	-	0,17	0,99	0,35	0,99	0,57	0,31	0,31	0,31	0,31	0,31	0,31	0,31	0,31	0,31	0,31	
Remplacement par ttt non médicamenteux	-	0,99	0,05	0,55	0,29	0,31	0,31	0,31	0,31	0,31	0,31	0,31	0,31	0,31	0,31	0,31	
Antalgiques de palier I	-	0,94	0,45	0,98	0,03	0,45	0,98	0,03	0,45	0,98	0,03	0,45	0,98	0,03	0,45	0,98	
Antalgiques de palier II	-	0,009	0,45	0,98	0,03	0,45	0,98	0,03	0,45	0,98	0,03	0,45	0,98	0,03	0,45	0,98	
Antalgiques de palier III	-	0,12	0,76	0,12	0,76	0,12	0,76	0,12	0,76	0,12	0,76	0,12	0,76	0,12	0,76	0,12	
Antidépresseurs	-	0,89	0,89	0,89	0,89	0,89	0,89	0,89	0,89	0,89	0,89	0,89	0,89	0,89	0,89	0,89	
Antiépileptiques	-	0,89	0,89	0,89	0,89	0,89	0,89	0,89	0,89	0,89	0,89	0,89	0,89	0,89	0,89	0,89	

Annexe 6 : description de l'inclusion des patients



Annexe 7 : description de la population en fonction de la dépendance (n=89)

Question	Dépendance				Total	
	Non		Oui		N	%
	N	%	N	%		
<b>Pathologie Evolutive</b>	9	16,1	11	33,3	20	22,5
<b>Antécédents psychiatriques</b>	26	46,4	26	78,8	52	58,4
<b>Antécédents troubles de la personnalité</b>	8	14,3	10	30,3	18	20,2
<b>Antécédents traumatiques</b>	16	28,6	18	54,5	34	38,2
<b>Environnement stressant/anxiogène</b>	12	21,4	12	36,4	24	27
<b>Sexe</b>	22	39,3	10	30,3	32	36
<b>Tabac (actuellement)</b>	19	33,9	16	48,5	35	39,3
<b>Alcool (actuellement)</b>	9	16,1	6	18,2	15	16,9
<b>Substances psychoactifs (actuellement)</b>	5	8,9	3	9,1	8	9
<b>Antécédents substances psychoactifs</b>	15	26,8	10	30,3	25	28,1
<b>Remplacement par autres traitements</b>	54	96,4	31	93,9	85	95,5
<b>Remplacement par traitements non médicamenteux</b>	55	98,2	30	90,9	85	95,5
<b>Antalgiques de palier I</b>	26	46,4	15	45,5	41	46,1
<b>Antalgiques de palier II</b>	28	50	15	45,5	43	48,3
<b>Antalgiques de palier III</b>	4	7,1	12	36,4	16	18
<b>Antidépresseurs</b>	14	25	11	33,3	25	28,1
<b>Antiépileptiques</b>	12	21,4	12	36,4	24	27

Annexe 8 : description de la population en fonction de la concordance (n=89)

Question	Concordance				Total	
	Non		Oui		N	%
	N	%	N	%		
<b>Pathologie Evolutive</b>	8	33,3	12	18,5	20	22,5
<b>Antécédents psychiatriques</b>	18	75	34	52,3	52	58,4
<b>Antécédents troubles de la personnalité</b>	5	20,8	13	20	18	20,2
<b>Antécédents traumatiques</b>	11	45,8	23	35,4	34	38,2
<b>Environnement stressant/anxiogène</b>	6	25	18	27,7	24	27
<b>Sexe</b>	6	25	26	40	32	36
<b>Tabac (actuellement)</b>	12	50	23	35,4	35	39,3
<b>Alcool (actuellement)</b>	5	20,8	10	15,4	15	16,9
<b>Substances psychoactifs (actuellement)</b>	1	4,2	7	10,8	8	9
<b>Antécédents substances psychoactifs</b>	6	25	19	29,2	25	28,1
<b>Remplacement par autres traitements</b>	22	91,7	63	96,9	85	95,5
<b>Remplacement par traitements non médicamenteux</b>	21	87,5	64	98,5	85	95,5
<b>Antalgiques de palier I</b>	13	54,2	28	43,1	41	46,1
<b>Antalgiques de palier II</b>	11	45,8	32	49,2	43	48,3
<b>Antalgiques de palier III</b>	9	37,5	7	10,8	16	18
<b>Antidépresseurs</b>	10	41,7	15	23,1	24	27
<b>Antiépileptiques</b>	9	37,5	15	23,1	24	27

Annexe 9 : questionnaire de l'enquête sur les pratiques des médecins exerçant en algologie et addictologie réalisée par le réseau français des (CEIP-A)

## ENQUETE SEVRAGE TRAMADOL / CODEINE / LAMALINE

**Vous travaillez dans :**       CSAPA       ELSA       CETD / UETD

**Avez-vous déjà été sollicité pour une demande de sevrage (ou l'avez-vous déjà proposé à un patient) pour l'une des molécules suivantes ? (si oui, cocher la ou les cases) :**

Tramadol       Codéine       Poudre d'opium LAMALINE®

**Quelle(s) stratégie(s) êtes/seriez vous amené à proposer lors d'une demande de sevrage ?**

STRATEGIES	Tramadol	Codéine	Lamaline®
Diminution progressive	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rotation opioïdes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Perfusions kétamine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Médicament de substitution au opiacés (méthadone, buprénorphine haut dosage)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lors d'un sevrage progressif, quel % de diminution de dose par palier utilisez-vous ?	.....%	.....%	.....%
Lors d'un sevrage progressif, vous effectuez des paliers à dose stable de combien de jours ou semaines ?	.....	.....	.....
Autres stratégies (précisez) :			
.....			
.....			
.....			
Avez-vous identifié lors de ces demandes de sevrage un contexte particulier en termes :			
- d'antécédents psychiatriques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- co-morbidité addictives avec ou sans produit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- hypersensibilité aux effets pharmacologiques de la molécule (par exemple, euphorisants ou anxiolytiques,...) à dose thérapeutique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Commentaires :**

.....

.....

.....

.....

.....

Annexe 10 : Prise en charge de l'usage abusif d'opioïdes et de la dépendance, d'après *Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic noncancer pain Clinical summary for family physicians. Part 2: special populations* (112)

**Tableau 6. Prise en charge de l'usage abusif d'opioïdes et de la dépendance**

CATÉGORIE DE PATIENTS	PRISE EN CHARGE
Risque élevé de dépendance (p. ex. antécédents de dépendance)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recourir aux opioïdes seulement si les traitements de première intention ne fonctionnent pas</li> <li>• Prescrire de petites quantités</li> <li>• Faire de fréquents DDU</li> <li>• Utiliser avec prudence l'oxycodone et l'hydromorphone</li> <li>• Garder la dose bien en deçà d'une DEM de 200 mg/j</li> </ul>
Dépendance actuelle à d'autres substances (p. ex. alcool)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les opioïdes sont généralement contre-indiqués.</li> <li>• Demander une consultation pour un traitement formel de la dépendance (méthadone ou buprénorphine)</li> </ul>
Usage abusif suspecté et <ul style="list-style-type: none"> <li>• douleur organique exigeant une thérapie aux opioïdes</li> <li>• le médecin de famille est la seule source d'opioïdes</li> <li>• ne s'injecte pas ni n'écrase les comprimés</li> <li>• n'a pas actuellement de dépendance à la cocaïne, à l'alcool ou à d'autres drogues.</li> </ul>	Essai de thérapie structurée aux opioïdes : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dispenser fréquemment (chaque jour, aux 2 jours ou 2 fois par semaine)</li> <li>• DDU réguliers (1 à 4 fois par mois)</li> <li>• Compter les comprimés ou les timbres</li> <li>• Passer à une préparation à libération contrôlée</li> <li>• Éviter la voie parentérale et les agents à action brève</li> <li>• Envisager de changer à un autre opioïde tout en évitant l'oxycodone et l'hydromorphone</li> <li>• Baisser la dose si elle excède une DEM de 200 mg/j</li> </ul>
Usage abusif suspecté et <ul style="list-style-type: none"> <li>• échoue ou n'est pas admissible à un essai de thérapie structurée aux opioïdes (p. ex. s'injecte le médicament, dépendance à d'autres drogues, obtient des opioïdes d'autres sources)</li> </ul>	Traitement à la méthadone ou à la buprénorphine: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Instaurer une dispensation quotidienne supervisée</li> <li>• Commencer graduellement à donner des doses à apporter chez soi</li> <li>• Fréquents DDU</li> <li>• Offrir du counseling et des soins médicaux</li> </ul>

DEM—dose équivalente de morphine, DDU—dépistage de drogues dans l'urine.  
Reproduction de Mailis-Gagnon et Kahan<sup>21</sup>.

« - *Thérapie structurée aux opioïdes* : Une thérapie structurée aux opioïdes consiste à dispenser fréquemment de petites quantités du médicament, à faire une surveillance étroite de l'humeur et de la réponse analgésique, ainsi que des comportements déviants liés aux drogues par un bilan et des DDU (dépistage de drogues dans l'urine), et le sevrage graduel des patients qui prennent de fortes doses. [...]

- *Traitement aux agonistes des opioïdes* : le traitement aux agonistes des opioïdes consiste à dispenser chaque jour, sous supervision, de la méthadone ou de la buprénorphine, à faire des DDU périodiques et du counseling (ensemble de pratiques qui consistent à orienter, aider, informer, soutenir, traiter). Il est démontré que le traitement aux agonistes des opioïdes est efficace pour traiter les dépendances aux opioïdes d'ordonnance chez les patients souffrant de douleur chronique [...]

- *Traitement basé sur l'abstinence* : le traitement par abstinence est moins efficace qu'avec des agonistes des récepteurs des opioïdes, mais de nombreux patients le préfèrent. Les médecins de famille peuvent prendre en charge les symptômes de sevrage avec de la clonidine ou des doses graduellement à la baisse de méthadone ou de buprénorphine. Il faut avertir les patients qu'ils sont à risque de surdose s'ils récidivent et prennent leurs doses habituelles d'opioïdes après une semaine ou plus d'abstinence. Les médecins de famille devraient encourager fortement leurs patients à suivre un traitement formel de la dépendance après une désintoxication médicale car celle-ci, à elle seule, ne réussit habituellement pas. »

# BIBLIOGRAPHIE

1. Boccard E, Deymier V. Pratique du traitement de la douleur, Institut UPSA de la douleur, édition 2006.
2. Boureau F. Pratique du traitement de la douleur. Paris 1992.
3. Bouhassira D. Douleurs: physiologie, physiopathologie et pharmacologie. édition arnette. 2009.
4. Steinbach M. General methodology of chronic disease detection. Rev Roum Médecine Interne. 1974;11(2):247-252.
5. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. Pain. 15 juin 2008;136(3):380-387.
6. Bouhassira D, Attal N. Douleurs neuropathiques. Références en douleur et analgésie. édition arnette. 2007.
7. Beaulieu P. Pharmacologie de la douleur. Les presses de l'université de Montreal, 2005.
8. <http://www.med.univ-montp1.fr>.
9. Calvino B. Les bases neurales de la douleur. Psychol Neuropsychiatr Vieil. 1 mars 2006;4(1):7-20.
10. Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé <http://www.legifrance.gouv.fr>.
11. Plan d'amélioration de la prise en charge de la douleur 2006-2010 <http://www.sante.gouv.fr>.
12. Évaluation du Plan d'amélioration de la prise en charge de la douleur 2006 - 2010 <http://www.hcsp.fr>.
13. Knotkova H, Fine PG, Portenoy RK. Opioid Rotation: The Science and the Limitations of the Equianalgesic Dose Table. J Pain Symptom Manage. sept 2009;38(3):426-439.
14. Gouvernement du Canada. Enquête de surveillance canadienne de la consommation d'alcool et de drogues. 2008.
15. CDC - Prescription Painkiller Overdoses Policy Impact Brief - Home and Recreational Safety - Injury Center.
16. Montastruc. Les antalgiques de palier 2 en pratique. Douleurs Eval - Diagn - Trait. déc 2005;6(6):347-354.
17. Gasche Y, Daali Y, Fathi M, Chiappe A, Cottini S, Dayer P, et al. Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism. N Engl J Med. 30 déc 2004;351(27):2827-2831.

18. Desmeules JA, Piguet V, Collart L, Dayer P. Contribution of monoaminergic modulation to the analgesic effect of tramadol. *Br J Clin Pharmacol.* janv 1996;41(1):7-12.
19. Ide S, Minami M, Ishihara K, Uhl GR, Sora I, Ikeda K. Mu opioid receptor-dependent and independent components in effects of tramadol. *Neuropharmacology.* sept 2006;51(3):651-658.
20. Boumendjel A, Sotoing Taïwe G, Ngo Bum E, Chabrol T, Beney C, Sinniger V, et al. Occurrence of the Synthetic Analgesic Tramadol in an African Medicinal Plant. *Angew Chem Int Ed Engl.* 6 sept 2013;
21. Borel J-F, Deschaumes C, Devoize L, Huard C, Orliaguet T, Dubray C, et al. Traitement de la douleur après avulsion dentaire : essai clinique randomisé en double aveugle comparant deux formulations de paracétamol, caféine et poudre d'opium versus tramadol et placebo. *Presse Médicale.* mai 2010;39(5):e103-e111.
22. Dharmshaktu P, Tayal V, Kalra BS. Efficacy of Antidepressants as Analgesics: A Review. *J Clin Pharmacol.* 2012;52(1):6-17.
23. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* John Wiley & Sons, Ltd; 1996.
24. Gilron I, Watson CPN, Cahill CM, Moulin DE. Neuropathic pain: a practical guide for the clinician. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 1 août 2006;175(3):265-275.
25. Attal N, Cruccu G, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc.* nov 2006;13(11):1153-1169.
26. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain.* 5 déc 2005;118(3):289-305.
27. Athanasakis K, Petrakis I, Karampli E, Vitsou E, Lyras L, Kyriopoulos J. Pregabalin versus gabapentin in the management of peripheral neuropathic pain associated with post-herpetic neuralgia and diabetic neuropathy: a cost effectiveness analysis for the Greek healthcare setting. *BMC Neurol.* 4 juin 2013;13(1):56.
28. Jensen TS. Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence. *Eur J Pain Lond Engl.* 2002;6 Suppl A:61-68.
29. Davies PS, Galer BS. Review of lidocaine patch 5% studies in the treatment of postherpetic neuralgia. *Drugs.* 2004;64(9):937-947.
30. Ellison N, Loprinzi CL, Kugler J, Hatfield AK, Miser A, Sloan JA, et al. Phase III placebo-controlled trial of capsaicin cream in the management of surgical neuropathic pain in cancer patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* août 1997;15(8):2974-2980.
31. Carroll D, Moore RA, McQuay HJ, Fairman F, Tramèr M, Leijon G. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(3):CD003222.
32. Rowbotham MC, Twilling L, Davies PS, Reisner L, Taylor K, Mohr D. Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *N Engl J Med.* 27 mars 2003;348(13):1223-1232.

33. Duhmke RM, Cornblath DD, Hollingshead JRF. Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD003726.
34. Vergne-Salle P, Javier R-M, Bera-Louville A. Les recommandations de Limoges 2010. Communication 11e congrès annuel de la SFETD, Paris. nov 2011;
35. Bon usage des opioïdes forts dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses - mise au point (septembre 2004), [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).
36. Dousset V, Cadenne M. L'utilisation des morphiniques dans les douleurs chroniques non cancéreuses. 17 févr 2008;
37. Portenoy RK, Foley KM. Chronic use of opioid analgesics in non-malignant pain: report of 38 cases. *Pain.* mai 1986;25(2):171-186.
38. Jadad AR, Carroll D, Glynn CJ, Moore RA, McQuay HJ. Morphine responsiveness of chronic pain: double-blind randomised crossover study with patient-controlled analgesia. *Lancet.* 6 juin 1992;339(8806):1367-1371.
39. Houle M. Opioïdes et douleur chronique non cancéreuse : enjeux cliniques. *Drogue Santé Société.* 2008;7(1):357.
40. Martell BA, O'Connor PG, Kerns RD, Becker WC, Morales KH, Kosten TR, et al. Systematic review: opioid treatment for chronic back pain: prevalence, efficacy, and association with addiction. *Ann Intern Med.* 16 janv 2007;146(2):116-127.
41. Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 23 mai 2006;174(11):1589-1594.
42. Bloodworth D. Issues in opioid management. *Am J Phys Med Rehabil Assoc Acad Physiatri.* mars 2005;84(3 Suppl):S42-55.
43. Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA J Am Med Assoc.* 22 juin 2005;293(24):3043-3052.
44. Kalso E, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain.* déc 2004;112(3):372-380.
45. Chou R, Clark E, Helfand M. Comparative efficacy and safety of long-acting oral opioids for chronic non-cancer pain: a systematic review. *J Pain Symptom Manage.* nov 2003;26(5):1026-1048.
46. Ballantyne JC, Mao J. Opioid therapy for chronic pain. *N Engl J Med.* 13 nov 2003;349(20):1943-1953.
47. Moore RA, McQuay HJ. Prevalence of opioid adverse events in chronic non-malignant pain: systematic review of randomised trials of oral opioids. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(5):R1046-1051.
48. Mao J. Opioid-induced abnormal pain sensitivity: implications in clinical opioid therapy. *Pain.* déc 2002;100(3):213-217.

49. Vallejo R, de Leon-Casasola O, Benyamin R. Opioid therapy and immunosuppression: a review. *Am J Ther.* oct 2004;11(5):354-365.
50. Rajagopal A, Vassilopoulou-Sellin R, Palmer JL, Kaur G, Bruera E. Symptomatic hypogonadism in male survivors of cancer with chronic exposure to opioids. *Cancer.* 15 févr 2004;100(4):851-858.
51. Sjogren P, Thomsen AB, Olsen AK. Impaired neuropsychological performance in chronic nonmalignant pain patients receiving long-term oral opioid therapy. *J Pain Symptom Manage.* févr 2000;19(2):100-108.
52. Dictionnaire des drogues et des dépendances. Larousse.
53. Code de la Santé Publique. Article R. 5219-1, 31 mars 1999.
54. American Psychiatric Association. (1996). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed.)*.
55. American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*.
56. Condé, Roussin. Recherche de facteurs associés au développement d'une addiction chez le douloureux chronique traité par analgésiques opioïdes, Rapport de stage de Master 1. 2010.
57. Valleur M. Les addictions : panorama clinique, modèles explicatifs, débat social et prise en charge.
58. Les psychotropes : pharmacologie et toxicomanie. Les presses de l'université de Montréal, 2002.
59. INSERM. Médicaments psychotropes : consommations et pharmacodépendances. Collection Expertise collective, Inserm, Paris, 2012.
60. Reynaud M. Addictions et psychiatrie, édition Masson, Paris, 2005.
61. Neurosciences de l'addiction, Collège Romand de Médecine de l'Addiction, [www.romandieaddiction.ch](http://www.romandieaddiction.ch).
62. Theodule ML, Klinger C. pourquoi le cerveau devient dépendant (dossier). 2008.
63. Goodman A. Addiction: definition and implications. *Br J Addict.* 1990;85(11):1403-8.
64. <http://www.nimh.nih.gov>.
65. Chenaf C, Eschalier A. Épidémiologie croisée entre conduites addictives et douleurs chroniques : une revue de la littérature. *Douleur Analgésie.* 1 juin 2012;25(2):87-92.
66. MacDonald NE, Flegel K, Hébert PC, Stanbrook MB. Better management of chronic pain care for all. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Médicale Can.* 8 nov 2011;183(16):1815.
67. Betourne A, Familiades J, Lacassagne L, Halley H, Cazales M, Ducommun B, et al. Decreased motivational properties of morphine in mouse models of cancerous- or inflammatory-chronic pain: implication of supraspinal neuropeptide FF(2) receptors. *Neuroscience.* 11 nov 2008;157(1):12-21.

68. Narita M, Kishimoto Y, Ise Y, Yajima Y, Misawa K, Suzuki T. Direct Evidence for the Involvement of the Mesolimbic  $\kappa$ -Opioid System in the Morphine-Induced Rewarding Effect Under an Inflammatory Pain-Like State. *Neuropsychopharmacology*. 14 juill 2004;30(1):111-118.
69. Højsted J, Sjøgren P. Addiction to opioids in chronic pain patients: a literature review. *Eur J Pain Lond Engl*. juill 2007;11(5):490-518.
70. Passik S. Aberrant drug-taking behaviors during Pain Management - what do we know? NIH Conference : Pain, Opioids, and Addiction: an Urgent Problem for Doctors and Patients. *Pain Med*. 2007;
71. Rising painkiller addiction shows damage from drugmakers role in shaping medical opinion, 2012/12/30, <http://www.washingtonpost.com>.
72. Ives TJ, Chelminski PR, Hammett-Stabler CA, Malone RM, Perhac JS, Potisek NM, et al. Predictors of opioid misuse in patients with chronic pain: a prospective cohort study. *BMC Health Serv Res*. 2006;6:46.
73. Webster LR, Webster RM. Predicting aberrant behaviors in opioid-treated patients: preliminary validation of the Opioid Risk Tool. *Pain Med Malden Mass*. déc 2005;6(6):432-442.
74. Papaleontiou M, Henderson CR Jr, Turner BJ, Moore AA, Olkhovskaya Y, Amanfo L, et al. Outcomes associated with opioid use in the treatment of chronic noncancer pain in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc*. juill 2010;58(7):1353-1369.
75. Becker WC, Sullivan LE, Tetrault JM, Desai RA, Fiellin DA. Non-medical use, abuse and dependence on prescription opioids among U.S. adults: psychiatric, medical and substance use correlates. *Drug Alcohol Depend*. 1 avr 2008;94(1-3):38-47.
76. Jamison RN, Butler SF, Budman SH, Edwards RR, Wasan AD. Gender differences in risk factors for aberrant prescription opioid use. *J Pain Off J Am Pain Soc*. avr 2010;11(4):312-320.
77. Back SE, Payne RL, Simpson AN, Brady KT. Gender and prescription opioids: findings from the National Survey on Drug Use and Health. *Addict Behav*. nov 2010;35(11):1001-1007.
78. Katz C, El-Gabalawy R, Keyes KM, Martins SS, Sareen J. Risk factors for incident nonmedical prescription opioid use and abuse and dependence: results from a longitudinal nationally representative sample. *Drug Alcohol Depend*. 1 sept 2013;132(1-2):107-113.
79. Pergolizzi JV Jr, Gharibo C, Passik S, Labhsetwar S, Taylor R Jr, Pergolizzi JS, et al. Dynamic risk factors in the misuse of opioid analgesics. *J Psychosom Res*. juin 2012;72(6):443-451.
80. Skurtveit S, Furu K, Bramness JG, Tverdal A. Benzodiazepine use in all alcohol consumers predicts use of opioids in patients 20 years later--a follow-up study of 13,390 men and women aged 40-42 years. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. sept 2008;17(9):926-933.
81. 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*. oct 2010;105(10):1776-1782.

82. Lusher J, Elander J, Bevan D, Telfer P, Burton B. Analgesic addiction and pseudoaddiction in painful chronic illness. *Clin J Pain*. avr 2006;22(3):316-324.
83. Højsted J, Sjøgren P. Addiction to opioids in chronic pain patients: a literature review. *Eur J Pain Lond Engl*. juill 2007;11(5):490-518.
84. Portenoy RK. Chronic opioid therapy in nonmalignant pain. *J Pain Symptom Manage*. févr 1990;5(1 Suppl):S46-62.
85. Savage SR. Assessment for addiction in pain-treatment settings. *Clin J Pain*. août 2002;18(4 Suppl):S28-38.
86. Bohn TM, Levy LB, Celin S, Starr TD, Passik SD. Screening for abuse risk in pain patients. *Adv Psychosom Med*. 2011;30:113-124.
87. Jovey RD. Opioids, pain and addiction – practical strategies. *Br J Pain*. 1 févr 2012;6(1):36-42.
88. Højsted J, Sjøgren P. Addiction to opioids in chronic pain patients: a literature review. *Eur J Pain Lond Engl*. juill 2007;11(5):490-518.
89. Serra É. Les outils de repérage d'un risque d'addiction chez les patients douloureux traités par opioïdes. *Douleur Analgésie*. 1 juin 2012;25(2):67-71.
90. Knisely JS, Wunsch MJ, Cropsey KL, Campbell ED. Prescription Opioid Misuse Index: a brief questionnaire to assess misuse. *J Subst Abuse Treat*. déc 2008;35(4):380-386.
91. Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, Miaskowski C, Passik SD, Portenoy RK. Opioids for chronic noncancer pain: prediction and identification of aberrant drug-related behaviors: a review of the evidence for an American Pain Society and American Academy of Pain Medicine clinical practice guideline. *J Pain Off J Am Pain Soc*. févr 2009;10(2):131-146.
92. Turk DC, Swanson KS, Gatchel RJ. Predicting opioid misuse by chronic pain patients: a systematic review and literature synthesis. *Clin J Pain*. août 2008;24(6):497-508.
93. Landis JR, Koch GG. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics*. mars 1977;33(1):159.
94. Manchikanti L, Fellows B, Pampati V, Beyer C, Damron K, Barnhill RC. Comparison of psychological status of chronic pain patients and the general population. *Pain Physician*. janv 2002;5(1):40-48.
95. Cheour M, Ellouze F, Zine I, Haddad M. Évaluation de la dépression par l'inventaire de Beck chez des patients souffrant de douleurs chroniques. *Inf Psychiatr*. 1 avr 2009;Volume 85(4):335-340.
96. O'Reilly A. La dépression et l'anxiété dans la douleur chronique : une revue de travaux. *J Thérapie Comport Cogn*. nov 2011;21(4):126-131.
97. Farger F. *Dépendance, abus, usage*. Masson, 2000.
98. Ramond M-J, Pessione F. Epidémiologie de la consommation d'alcool et des maladies alcooliques du foie en France. *Hépatogastro*. 23 mars 2001;8(2):113-8.
99. Consommation de cannabis : niveaux, évolution, géographie ([www.ofdt.fr](http://www.ofdt.fr)).

100. Benyamina A, Blecha L. Cannabis et analgésie. *Douleur Analgésie*. 1 juin 2012;25(2):78-82.
101. Wisner D. *Martindale: The Complete Drug Reference*. 37th ed. J Med Libr Assoc JMLA. janv 2012;100(1):75-76.
102. 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*. juill 2012;15(3 Suppl):ES67-92.
103. Lee SH, Cho SY, Lee HG, Choi JI, Yoon MH, Kim WM. Tramadol induced paradoxical hyperalgesia. *Pain Physician*. janv 2013;16(1):41-44.
104. Ferrari A, Cicero AFG, Bertolini A, Leone S, Pasciullo G, Sternieri E. Need for analgesics/drugs of abuse: a comparison between headache patients and addicts by the Leeds Dependence Questionnaire (LDQ). *Cephalalgia Int J Headache*. févr 2006;26(2):187-193.
105. Cooper RJ. « I can't be an addict. I am. » Over-the-counter medicine abuse: a qualitative study. *BMJ Open*. 2013;3(6).
106. Babalonis S, Lofwall MR, Nuzzo PA, Siegel AJ, Walsh SL. Abuse liability and reinforcing efficacy of oral tramadol in humans. *Drug Alcohol Depend*. 1 avr 2013;129(1-2):116-124.
107. Résultats de l'enquête OPEMA 2012 (Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire), ([ansm.sante.fr](http://ansm.sante.fr)).
108. Pauly V, Pradel V, Pourcel L, Nordmann S, Frauger E, Lapeyre-Mestre M, et al. Estimated magnitude of diversion and abuse of opioids relative to benzodiazepines in France. *Drug Alcohol Depend*. 1 nov 2012;126(1-2):13-20.
109. Roussin A, Bouyssi A, Pouché L, Pourcel L, Lapeyre-Mestre M. Misuse and dependence on non-prescription codeine analgesics or sedative H1 antihistamines by adults: a cross-sectional investigation in France. *PloS One*. 2013;8(10):e76499.
110. Daveluy A, Miremont-Salamé G, Kostrzewa A, Couret A, Lacoïn L, Lecomte C, et al. Identification of abuse and dependence cases through a hospital database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. déc 2012;21(12):1344-1349.
111. Kahan M, Mailis-Gagnon A, Wilson L, Srivastava A, National Opioid Use Guideline Group. Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic noncancer pain: clinical summary for family physicians. Part 1: general population. *Can Fam Physician Médecin Fam Can*. nov 2011;57(11):1257-1266, e407-418.
112. Kahan M, Wilson L, Mailis-Gagnon A, Srivastava A. Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic noncancer pain Clinical summary for family physicians. Part 2: special populations. *Can Fam Physician*. 11 janv 2011;57(11):1269-1276.

## **TITLE**

Addiction to opioid analgesics: two pharmacoepidemiological studies on the differences between perception of the patient and physician's diagnosis and on strategies of withdrawal of step II opioids analgesics

---

## **ABSTRACT**

Use of opioid analgesics in chronic non-cancer pain is controversial, particularly because of addiction problems they can cause. The literature data, which mainly concerns step III opioid analgesics, indicate prevalences of this addiction ranging from 0 to 50%. In the present study, the prevalence of addiction to painkillers based on the evaluation by the physician and by the patient were similar (22% versus 25%). However, the correlation was low ( $\kappa = 0.29$ ). Indeed, cases of addiction cited by the physician or by the patient were often different. Step II opioids can also cause addiction. Indeed, in our second study, 86% of addiction physicians and pain physicians have been asked or have already proposed a withdrawal. The modalities of withdrawal vary: gradual reduction for pain physicians; gradual reduction and use of opioid substitution drugs for addiction physicians. Given the significant addictive potential of step III opioids, the relatively easy access to step II opioids and the large number of prescriptions, it seems necessary to edit specific recommendations on the establishment, monitoring and stop of opioid (step II and III) treatment, and on withdrawal when an addiction is identified.

---

## **KEY WORDS**

Opioid, analgesic, addiction, chronic non-cancer pain, withdrawal

**AUTEUR :** Guillaume ROCHE

**TITRE :** Addiction aux antalgiques opioïdes : deux études pharmacoépidémiologiques sur les différences entre la perception et le diagnostic du médecin ainsi que sur les modalités de sevrage des antalgiques opioïdes faibles

**DIRECTEUR DE THESE :** Professeur Anne Roussin

**LIEU ET DATE DE SOUTENANCE :** Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse, le 7 février 2014

---

## **RESUME**

L'utilisation des antalgiques opioïdes dans les douleurs chroniques non cancéreuses suscite des controverses, en particulier à cause des problèmes de pharmacodépendance qu'ils peuvent engendrer. Les données de la littérature, qui concernent essentiellement les antalgiques opioïdes de palier III, indiquent des prévalences d'une telle addiction allant de 0 à 50%. Les prévalences de l'addiction aux antalgiques selon le médecin et selon le patient que nous avons retrouvées étaient proches (22% versus 25%). Cependant, la concordance était faible ( $\kappa=0,29$ ). En effet, les cas d'addiction cités par le médecin ou par le patient étaient souvent différents. Les opioïdes de palier II peuvent également poser des problèmes de dépendance. En effet, d'après notre seconde étude, 86 % des médecins addictologues et algologues ont déjà été sollicités ou ont déjà proposé un sevrage. Les modalités de sevrage varient selon le lieu d'exercice des médecins : diminution progressive en algologie ; diminution progressive et recours aux médicaments de substitution aux opioïdes en addictologie. Compte tenu du potentiel addictif important des opioïdes de palier III, de l'accès relativement facile aux opioïdes de palier II et du grand nombre de prescriptions, il paraît nécessaire d'émettre des recommandations précises sur l'instauration, le suivi et l'arrêt d'un traitement opioïdes (palier II et III), ainsi que sur les modalités de sevrage à mettre en place lorsqu'une addiction a été identifiée.

---

## **MOTS-CLES**

Opioïde, antalgique, pharmacodépendance, addiction, douleur chronique non cancéreuse, sevrage

---

## **DISCIPLINE ADMINISTRATIVE**

Mémoire du DIPLOME d'ETUDES SPECIALISEES de PHARMACIE

---

## **INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE :**

UNIVERSITE PAUL SABATIER TOULOUSE III Faculté des Sciences Pharmaceutiques,  
35 chemin des Maraîchers 31062 TOULOUSE cedex 09