

UNIVERSITE DE NANTES
UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

Année : 2013

N° : 035

**LA PRESCRIPTION ANTALGIQUE
EN ODONTOLOGIE CHEZ LE PATIENT DEPENDANT
AUX OPIACES OU SOUS TRAITEMENT SUBSTITUTIF**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement par

Claire PAVAGEAU

Née le 12 juillet 1988 à Saint-Sébastien-sur-Loire

Le 25 juin 2013 devant le jury ci-dessous :

Président : Monsieur le Professeur Alain JEAN

Assesseur : Madame le Docteur Eve MALTHIERY

Assesseur : Monsieur le Docteur Jean-Yves GUILLET

Directrice de thèse : Madame le Docteur Bénédicte CASTELOT-ENKEL

Co-directrice de thèse : Madame le Docteur Cécile DUPAS

UNIVERSITÉ DE NANTES	
Président	Pr. Olivier LABOUX
FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE	
Doyen	Pr. Yves AMOURIQ
Assesseurs	Dr. Stéphane RENAUDIN Pr. Assem SOUEIDAN Pr. Pierre WEISS
Professeurs des Universités Praticiens hospitaliers des C.S.E.R.D.	
Monsieur Yves AMOURIQ Madame ALLIOT-LICHT Brigitte Monsieur GIUMELLI Bernard Monsieur JEAN Alain	Monsieur Philippe LESCLOUS Madame PEREZ Fabienne Monsieur SOUEIDAN Assem Monsieur WEISS Pierre
Professeurs des Universités	
Monsieur BOHNE Wolf (<i>Professeur Emérite</i>)	Monsieur BOULER Jean-Michel
Praticiens Hospitaliers	
Madame Cécile DUPAS	Madame Emmanuelle LEROUXEL
Maîtres de Conférences Praticiens hospitaliers des C.S.E.R.D.	Assistants hospitaliers universitaires des C.S.E.R.D.
Monsieur AMADOR DEL VALLE Gilles Madame ARMENGOL Valérie Monsieur BODIC François Madame DAJEAN-TRUTAUD Sylvie Monsieur DENIAUD Joël Madame ENKEL Bénédicte Monsieur GAUDIN Alexis Monsieur HOORNAERT Alain Madame HOUCHMAND-CUNY Madline Monsieur KIMAKHE Saïd Monsieur LAGARDE André Monsieur LE BARS Pierre Monsieur LE GUEHENNEC Laurent Madame LOPEZ-CAZAUX Séréna Monsieur MARION Dominique Monsieur NIVET Marc-Henri Monsieur RENAUDIN Stéphane Madame ROY Elisabeth Monsieur STRUILLLOU Xavier Monsieur UNGER François Monsieur VERNER Christian	Monsieur BADRAN Zahi Madame BOEDEC Anne Madame BORIES Céline Monsieur CAMPARD Guillaume Madame DAZEL LABOUR Sophie Monsieur DEUMIER Laurent Monsieur FREUCHET Erwan Monsieur FRUCHET Aurélien Madame GOAEMAERE GALIERE Hélène Monsieur LANOISELEE Edouard Madame MALTHIERY Eve Monsieur MARGOTTIN Christophe Madame MERAMETDJIAN Laure Madame ODIER Amélie Monsieur PAISANT Guillaume Madame RICHARD Catherine Monsieur ROLOT Morgan Monsieur TOURE Amadou (Assistant associé)

Par délibération en date du 6 décembre 1972, le Conseil de la Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'il n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Alain JEAN,

- Professeur des Universités.
- Praticien Hospitalier des centres de soins, d'enseignement et de recherche dentaires.
- Docteur de l'Université de Nantes.
- Habilité à diriger des recherches.

NANTES



Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury.

Pour votre disponibilité, ainsi que votre écoute.

Veillez trouver ici le témoignage de ma sincère gratitude et de ma profonde considération.

À Madame le Docteur Bénédicte CASTELOT-ENKEL,

- Maître de Conférences des Universités.
- Praticien Hospitalier des centres de soins, d'enseignement et de recherche dentaires.
- Département d'Odontologie Conservatrice et d'Endodontie.

NANTES



Pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse.

Pour votre gentillesse et le temps que vous avez pris afin de mener à bien ce travail.

Pour votre pédagogie quant à la reconnaissance des différents types d'articles scientifiques.
Ce n'était pas gagné d'avance.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et le témoignage de mon plus grand respect.

À Madame le Docteur Cécile DUPAS,

Ancien Assistant Hospitalo-Universitaire.

Praticien Hospitalier des centres de soins, d'enseignement et de recherche dentaires.

NANTES



Pour m'avoir fait l'honneur de co-diriger cette thèse.

Pour votre investissement sans faille, vos conseils avisés et rigoureux.

Pour l'aide et l'intérêt portés à cette thèse, dès l'élaboration de son titre.

Veillez trouver ici le témoignage de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

À Madame le Docteur Eve MALTHIERY,

Assistante Hospitalo-Universitaire.
Ancien Interne des Hôpitaux de Brest.

NANTES



Pour votre motivation à l'égard de cette thèse, votre investissement, votre bonne humeur.

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de ma grande estime à votre égard.

À Monsieur le Docteur Jean-Yves GUILLET,

Docteur en Médecine Générale.

NANTES



Pour avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse sans même m'avoir rencontrée auparavant.

Pour votre aide précieuse quant à vos connaissances sur les opiacés, ainsi que pour la recherche d'articles scientifiques.

Veillez trouver ici le témoignage de mon plus grand respect et l'expression de mes sincères remerciements.

À Cédric, pour son soutien quotidien pourtant mis à rude épreuve.

À mes parents, qui ne pensaient peut-être pas soutenir ni assister de nouveau à une thèse, 24 ans plus tard...

À mon frère chéri, mes grands-parents, et ma belle-famille.

À toutes mes amies et tous mes amis de la fac et d'ailleurs.

Aux membres du CEIP de Nantes, pour leur aide inespérée et fort agréable.

Au Dr ARMENGOL Valérie, que j'aurais beaucoup aimé voir figurer dans mon jury de thèse.

À l'ensemble des enseignants qui m'ont permis d'évoluer positivement au cours de ma carrière.

Au Pr LABOUX Olivier, avec tout mon respect.

Aux Pr AMOUR Julien et Pr AUBRUN Frédéric, pour leur aide.

À Me GUEUDRET Isabelle, pour son soutien et sa gentillesse.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	16
PARTIE I : ETAT DE SANTE DU PATIENT DEPENDANT AUX OPIACES.....	17
1 LES DIFFERENTS OPIACES.....	18
1.1 Opiacés naturels	18
1.1.1 Opium.....	18
1.1.2 Morphine	19
1.1.3 Codéine.....	20
1.2 Opiacés semi-synthétiques	20
1.2.1 Héroïne	20
1.2.2 Oxycodone.....	22
1.2.3 Buprénorphine	22
1.2.4 Hydromorphone.....	23
1.2.5 Hydrocodone	23
1.3 Opiacés synthétiques	23
1.3.1 Méthadone	23
1.3.2 Fentanyl	24
1.3.3 Tramadol	24
1.3.4 Nalbuphine	25
1.4 Tableau récapitulatif des différents opiacés	25
2 MECANISMES D’ACTION DES OPIACES	26
2.1 Généralités.....	26
2.2 Neurobiologie de la dépendance	27
2.3 Les récepteurs aux opioïdes	28
2.3.1 Généralités.....	28

2.3.2 Récepteur μ	29
2.3.3 Récepteurs κ , δ et ORL-1	30
3 CONSEQUENCES CLINIQUES DE L'ADDICTION AUX OPIACES	31
3.1 Définitions	31
3.1.1 Dépendance	31
3.1.2 Addiction	32
3.2 Conséquences générales de la consommation aiguë d'opiacés	33
3.3 Conséquences générales de la consommation chronique d'opiacés	34
3.3.1 Conséquences physiques de la consommation chronique d'opiacés	34
3.3.2 Conséquences psychologiques de la consommation chronique d'opiacés	35
3.3.3 Conséquences socio-économiques de la consommation chronique d'opiacés	35
3.3.4 Conséquences centrales de la consommation chronique d'opiacés	36
3.3.5 Conséquences pulmonaires de la consommation chronique d'opiacés	37
3.3.6 Conséquences cardiovasculaires de la consommation chronique d'opiacés	37
3.3.7 Conséquences digestives de la consommation chronique d'opiacés	37
3.3.8 Autres conséquences de la consommation chronique d'opiacés	37
3.4 Conséquences bucco-dentaires de la consommation chronique d'opiacés	38
3.4.1 Salivaires	38
3.4.2 Dentaires	38
3.4.3 Parodontales	39
4 MORBIDITE, MORTALITE ET POPULATION DEPENDANTE AUX OPIACES	40
4.1 Morbidité et mortalité chez la population dépendante aux opiacés	40
4.1.1 Morbidité	40
4.1.2 Mortalité	41
4.1.3 La notion de polytoxicomanie	41
4.2 La population dépendante aux opiacés	42
4.2.1 Population dépendante	42
4.2.2 Approche épidémiologique de la dépendance aux opiacés	44

PARTIE II : LA DOULEUR CHEZ LE PATIENT DEPENDANT AUX OPIACES	46
1 LA DOULEUR.....	47
1.1 Définition.....	47
1.2 Mécanismes de la douleur	48
1.3 Approche épidémiologique de la douleur.....	49
1.3.1 Population générale	49
1.3.2 Population dépendante aux opiacés ou substituée	50
1.4 Evaluation de la douleur.....	52
1.4.1 Qualification de la douleur	52
1.4.2 Quantification de la douleur	52
1.4.3 Les paliers de la douleur ou antalgiques de l'Organisation Mondiale de la Santé	54
1.5 Les douleurs bucco-dentaires	55
1.5.1 L'urgence et la douleur en odontologie.....	55
1.5.2 Les spécificités des douleurs bucco-dentaires	56
2 LE PROCESSUS DOULOUREUX CHEZ LE PATIENT DEPENDANT AUX OPIACES	58
2.1 Analgésie.....	58
2.1.1 Définition.....	58
2.1.2 Mécanismes	58
2.1.3 Application clinique	59
2.2 Hyperalgésie.....	60
2.2.1 Définition.....	60
2.2.2 Mécanismes	61
2.2.3 Applications cliniques	63
2.3 Tolérance.....	64

PARTIE III : LA PRESCRIPTION ANTALGIQUE CHEZ LE PATIENT DEPENDANT AUX OPIACES DANS LE CADRE DE L'ACTIVITE ODONTOLOGIQUE	65
1 GENERALITES	66
1.1 Points communs aux milieux ambulatoire et hospitalier	66
1.1.1 Liés à l'état de santé du patient	66
1.1.2 Liés aux propriétés pharmacologiques des opiacés	67
1.1.3 Liés au type de douleur.....	67
1.1.4 Liés aux règles de prescription	68
1.2 Particularités du milieu hospitalier	69
1.3 Particularités de l'odontologie.....	72
2 PATIENT DEPENDANT NON SUBSTITUE	74
2.1 Palier I de l'OMS	74
2.2 Palier II de l'OMS	77
2.3 Palier III de l'OMS.....	79
2.4 Hors palier	80
2.5 Schéma récapitulatif	81
3 PATIENT SUBSTITUE.....	82
3.1 Particularités.....	82
3.2 Substitution par méthadone	83
3.2.1 Palier I de l'OMS	83
3.2.2 Palier II de l'OMS	83
3.2.3 Palier III de l'OMS.....	84
3.2.4 Schéma récapitulatif	85
3.3 Substitution par buprénorphine	86
3.3.1 Palier I de l'OMS	86
3.3.2 Palier II de l'OMS	86
3.3.3 Palier III de l'OMS.....	86
3.3.4 Schéma récapitulatif	87

4 PATIENT SEVRE.....	88
4.1 Particularités.....	88
4.2 Palier I de l’OMS	88
4.3 Palier II de l’OMS	88
4.4 Palier III de l’OMS.....	89
4.5 Schéma récapitulatif	90
CONCLUSION.....	91
LISTE DES ABREVIATIONS.....	93
GLOSSAIRE.....	95
SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE.....	100
ANNEXE	104
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	105
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	113

INTRODUCTION

Le patient dépendant aux opiacés peut être, à l'instar de tout un chacun, amené à subir des douleurs bucco-dentaires. Le rôle du chirurgien-dentiste sera de prendre en charge ces douleurs, d'une part *via* un geste technique, d'autre part *via* une prescription d'antalgiques.

La tâche n'est pas aisée. Outre le contexte, principalement d'urgence, et le manque d'informations par rapport aux différentes toxicomanies, les antalgiques mis à disposition du praticien sont en majorité à base d'opiacés. Peut-on, doit-on prescrire un opiacé à un patient qui en consomme déjà trop ? Si oui, comment faire ? C'est à cette question que nous tenterons de répondre au cours de cette thèse.

.

Avant toute chose, il conviendra de faire le point sur les opiacés et l'état de santé des patients qui en sont dépendants. Sans omettre, ni les patients substitués aux opiacés, ni les patients sevrés, car ces derniers ont aussi été fragilisés par les opiacés.

Nous pourrons, dans un deuxième temps, souligner l'impact de la douleur chez la population dépendante aux opiacés. Nous analyserons, après en avoir étudié le fonctionnement, l'impact des opiacés sur les mécanismes de la douleur. Ainsi pourrons-nous déjouer certaines croyances du milieu médical concernant les patients toxicomanes, par exemple le fait qu'ils majorent leur douleur afin d'obtenir davantage de produit stupéfiant, voire d'inventer une douleur afin de se faire prescrire des opiacés.

Enfin, nous examinerons les différentes options s'offrant au chirurgien-dentiste lorsque celui-ci est amené à prescrire un antalgique à un patient dépendant aux opiacés, substitué ou encore sevré.

**PARTIE I : ETAT DE SANTE DU PATIENT
DEPENDANT AUX OPIACES**

1 LES DIFFERENTS OPIACES

1.1 Opiacés naturels

1.1.1 Opium

L'opium est une résine extraite du fruit du pavot somnifère (*Papaver somniferum*). Sa consommation est immémoriale : des traces de cultures ont été retrouvées près de villages néolithiques, et des tablettes sumériennes attestent de son utilisation depuis au moins 4000 ans avant J.C. (38, 97). Ses propriétés lui valent de multiples utilisations, médicinales (pour son pouvoir analgésique) ou récréatives (pour son pouvoir euphorisant) (59).

Son utilisation, d'abord méditerranéenne, s'étend à l'Europe occidentale dès le XVII^e siècle et y connaît une apogée au cours du XIX^e siècle (12).

Mélangée à l'alcool, elle donne naissance au XVII^e siècle au Laudanum. Ce médicament « universel » devient au XIX^e siècle la drogue des poètes par excellence. Charles BAUDELAIRE (*Les fleurs du mal*, 1857) et Thomas DE QUINCEY (*Confessions of an English Opium Eater*, 1822) font partie des nombreux artistes qui en sont devenus dépendants (12).

Toujours au XIX^e siècle, l'opium prend un rôle davantage économique et politique. L'Empire britannique utilise le commerce de l'opium pour s'introduire en Chine, pays alors très fermé. Ce commerce prend de telles proportions, qu'il finit par inverser la balance commerciale en rendant l'Empire du milieu débiteur du Royaume-Uni et entraîne une consommation problématique de l'opium en Chine (cf. figure 1). L'empereur prend alors la première loi dans le monde interdisant la consommation et le commerce d'opium, provoquant une réaction anglaise qui restera dans l'histoire comme les « Guerres de l'opium ». En effet, le manque à gagner de la Compagnie des Indes fut tel, que l'empire britannique envoya des expéditions en Chine, afin de la forcer à s'ouvrir et à y établir des comptoirs commerciaux. Hong Kong fut alors cédé, les frontières ouvertes, et des conditions préférentielles accordées. Malheureusement, l'effet pervers fut que ce commerce, rentable, augmenta drastiquement en Europe (12). Ces événements ont participé au début du XX^e siècle à la création de conventions internationales relatives au contrôle de l'opium (84).

L'opium est classé comme stupéfiant dans le droit français, au même titre que de nombreux opiacés : morphine, codéine, héroïne, oxycodone, buprénorphine, hydromorphone, méthadone, et fentanyl (28, 34). Cela implique une réglementation particulière concernant le code de la santé publique, ainsi que dans le code pénal français. Il est ainsi interdit de produire, mettre sur le marché et employer des substances stupéfiantes. Les dérogations à cette interdiction concernent les médicaments classés comme stupéfiants, dont la prescription, la dispensation et l'administration sont très encadrées.

L'opium non transformé a quasiment disparu de la pharmacopée moderne. Il est toutefois toujours commercialisé à des fins médicales, en association avec du paracétamol et/ou de la caféine, afin de traiter des douleurs d'intensité modérée à intense (105).



Figure 1 : Les aventures de Tintin (d'après HERGE, 1946)

1.1.2 Morphine

La morphine est le résultat d'une transformation chimique de l'opium par de l'ammoniaque ou de l'acide chlorhydrique (50). Elle fut inventée à des fins médicales par un pharmacien allemand, Friedrich Wilhelm SERTÜRNER, en 1804 (64). Son nom fait référence à Morphée, dieu grec du sommeil et des rêves (38).

Agoniste opioïde pur des récepteurs opiacés μ , son métabolisme est surtout hépatique et sa durée d'action est de 4 à 5h.

Elle est indiquée pour le traitement des douleurs intenses et/ou rebelles aux autres analgésiques (64).

Elle s'administre par voie périphérique, orale, intraveineuse ou péridurale (38).

1.1.3 Codéine

Egalement appelée méthylmorphine, la codéine est un alcaloïde de l'opium.

Sa durée d'action est de 4 à 6h. Il s'agit d'une prodrogue car 10% sont métabolisés en morphine, qui a une activité analgésique.

Elle est indiquée comme antitussif, antidiarrhéique, antibronchorrhéique et antalgique (64).

Elle s'administre par voie orale (38).

1.2 Opiacés semi-synthétiques

1.2.1 Héroïne

L'héroïne est issue d'une transformation chimique de la morphine par de l'anhydride acétique (=héroïne « base ») puis de l'acide chlorhydrique (=héroïne « pure »).

Inventée en 1894 afin de soigner les morphinomanes (cf. figure 2), elle est rapidement utilisée à des fins de toxicomanie. Elle est pour cela « coupée » : on y ajoute des produits parfois toxiques (lactose, glucose, caféine, benzodiazépines) (50).

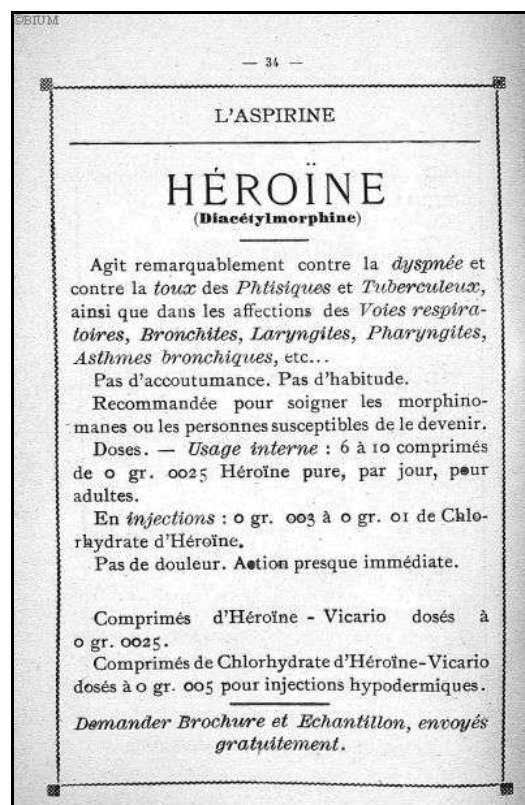


Figure 2 : L'héroïne en 1900 (d'après S.A. DES PRODUITS F. BAYER ET Cie, circa 1900)

Elle peut se présenter sous différentes formes (granulés, cailloux, poudre) et différentes couleurs selon le mode de raffinage (brune, beige, grise, blanche ou rosâtre) (50). L'héroïne brune est la plus courante, elle provient le plus souvent d'Afghanistan. Quant à l'héroïne blanche, elle vient d'Asie du Sud-Est (76).

Elle se retrouve sous les noms de « rabla, came, poudre, blanche, smack, junk, tar, dré, schnouff, meumeu, etc. » (50).

Ses différents modes de consommation sont (21) :

- fumée (chasser le dragon),
- voie intranasale (sniff),
- voie intraveineuse.

Sa pureté moyenne oscillait entre 16 et 32% en 2009 en Europe, du moins dans les pays déclarants (76). En France, la pureté de l'héroïne était en moyenne de 7,1% en 2007-2008 (63).

Elle est classée comme stupéfiant, et tous ses usages sont interdits par la Loi n°70-1320 du 31 décembre 1970 (27).

L'héroïne a un franchissement de la barrière hémato-encéphalique très rapide (25).

Ses effets cliniques sont un *flash* (sensation d'extase intense, uniquement lors de l'injection IV), puis une sédation et un bien-être euphorique (58).

La dépendance est très rapide pour l'héroïne : quelques semaines à quelques mois (21).

Le traitement avec prescription d'héroïne a été mis en place dans certains pays de l'Union Européenne (UE), chez les patients qui n'ont pas répondu aux approches telles que le traitement de substitution aux opiacés (TSO).

1.2.2 Oxycodone

Ce médicament antalgique est un dérivé de la thébaïne, qui est l'un des composants de l'opium. Il agit comme agoniste pur des récepteurs μ et κ (cf. 2.3) et a une durée d'action de 3 à 6h (38).

L'oxycodone est indiqué dans le cas de douleurs chroniques d'origine cancéreuse, et ses modes d'administration sont les voies orale, intraveineuse et sous-cutanée (38, 64).

1.2.3 Buprénorphine

La buprénorphine est un dérivé de l'oripavine, elle-même dérivée de la thébaïne (55, 105).

Elle est agoniste partiel des récepteurs opiacés μ et antagoniste des récepteurs κ , et interagit également, quoique moins fortement, sur les récepteurs δ et ORL-1 (55).

La buprénorphine possède un effet plafond limitant le risque de surdose (21). Elle permet également de réduire les symptômes du sevrage opiacé (64). Sa durée d'action minimum est de 35h, ce qui permet de diminuer drastiquement le nombre de prises quotidiennes, en comparaison avec les opiacés à courte durée d'action (38). Ces propriétés expliquent son indication en tant que TSO. Elle est également indiquée comme traitement des douleurs modérées à sévères (38, 55). Elle est administrée par voie sublinguale et existe en solution injectable pour un usage hospitalier (38, 105).

Ses effets indésirables sont la sédation et des maux de tête. Chez le patient non dépendant ou en cas de surdose, des nausées-vomissements ainsi que des vertiges sont fréquemment retrouvés (55).

1.2.4 Hydromorphone

Agoniste pur des récepteurs μ et δ , l'hydromorphone est indiquée dans le traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse (38).

Ses effets pharmacologiques se rapprochent fortement de ceux de la morphine, cependant l'hydromorphone agit principalement sur le système nerveux central et sur l'intestin (105).

Seule la voie orale est disponible en France pour cette molécule, contrairement à d'autres pays européens ou d'Amérique du Nord (38).

1.2.5 Hydrocodone

L'hydrocodone est un dérivé de la codéine et de la thébaïne. Cette molécule est très en vogue en Amérique du Nord, notamment du fait de sa consommation par le personnage principal d'une série télévisée célèbre.

Cependant, elle ne dispose d'aucune autorisation de mise sur le marché (AMM) en France, où elle est considérée comme illicite (64).

1.3 Opiacés synthétiques

1.3.1 Méthadone

A l'instar de la buprénorphine, la méthadone est utilisée pour substituer les patients dépendants aux opiacés, et rentre dans le cadre des TSO (102).

Agoniste des récepteurs opioïdes μ et κ , sa durée d'action est de 24 à 36h (38). Cela permet une imprégnation opiacée constante au cours du nyctémère et explique un pouvoir addictif moins élevé que les opiacés à courte durée d'action.

Elle fut inventée au cours de la Seconde Guerre Mondiale à des fins analgésiques (64). Cependant, l'existence d'autres molécules antalgiques plus puissantes entraîna l'arrêt de son utilisation. La découverte de nouvelles propriétés, telles que la diminution du phénomène de sevrage opiacé et de l'envie d'opiacés induisit son utilisation en tant que TSO (62, 106). En France, il s'agit de la molécule de deuxième intention dans le cadre de la substitution aux opiacés, après la buprénorphine.

Les effets de cette molécule présentent une grande variabilité inter-individuelle, qui pourrait provenir d'un polymorphisme génétique au niveau d'une enzyme impliquée dans son métabolisme (89). De plus, le prescripteur doit prendre en compte le potentiel d'interaction de la méthadone avec d'autres médicaments (89). Par exemple, il existe un risque de torsades de pointes lors de prise simultanée avec certains antiarythmiques ou neuroleptiques (105).

1.3.2 Fentanyl

Très utilisé comme drogue en Europe septentrionale (Estonie, Norvège...) (76), le fentanyl est un agoniste des récepteurs μ dont la $\frac{1}{2}$ vie est d'environ 7h (64).

Il présente un effet analgésique rapide, une courte durée d'action et est indiqué dans le traitement des accès douloureux chez les patients cancéreux (105).

Il peut être administré par voie transmuqueuse, orale ou transdermique (38).

1.3.3 Tramadol

Cet opioïde est un analogue synthétique de la codéine. Il est agoniste des récepteurs μ , δ et κ , et démontre une affinité plus élevée pour les récepteurs μ (105).

Il est indiqué dans le cadre de douleurs aiguës ou chroniques, modérées à sévères. Sa durée d'action est de 4 à 6h (38).

Contrairement à la morphine, le tramadol ne présente pas d'effet dépresseur respiratoire, ni d'influence sur la motilité gastro-intestinale, lors d'une forte administration. Les effets sur le système cardiovasculaire ont tendance à être peu marqués, alors que les effets antitussifs sont présents (105).

Son mode d'administration peut être oral, intraveineux ou intramusculaire (38).

1.3.4 Nalbuphine

La nalbuphine présente des propriétés agonistes κ et antagonistes μ , et est indiquée dans le traitement des douleurs intenses telles que les douleurs post-opératoires et néoplasiques (38).

Elle n'entraîne pas de modification significative des paramètres cardiovasculaires, ni de la motilité du tube digestif, et s'administre par voie intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée. Sa durée d'action varie entre 3 et 6 heures (105).

1.4 Tableau récapitulatif des différents opiacés

Voici, dans le Tableau 1, une approche synthétique des différents opiacés étudiés précédemment :

Type d'opiacé	Nom	Provenance	Action sur les récepteurs opioïdes	Durée d'action	Mode d'administration
Naturel	<i>Opium</i>	Latex du Pavot somnifère	?	2 à 4h	Voie orale
	<i>Morphine</i>	Opium	Agoniste μ	4 à 5h	Voie périphérique, orale, intraveineuse ou périurale
	<i>Codéine</i>	Opium	?	4 à 6h	Voie orale
Semi-synthétique	<i>Héroïne</i>	Morphine	Agoniste μ , δ et κ		
	<i>Oxycodone</i>	Thébaïne	Agoniste μ et κ	3 à 6h	Voie orale, intraveineuse ou sous-cutanée
	<i>Buprénorphine</i>	Oripavine	Agoniste μ et antagoniste κ	< 35h	Voies transmuqueuse orale et intraveineuse
	<i>Hydromorphone</i>		Agoniste μ et δ	4h	Voie orale
	<i>Hydrocodone</i>	Codéine et thébaïne		environ 4h	Voie orale
	<i>Méthadone</i>		Agoniste μ et κ	24 à 36h	Voie orale
Synthétique	<i>Fentanyl</i>		Agoniste μ	3 à 13h	Voie transmuqueuse, orale, transdermique, périurale ou intraveineuse
	<i>Tramadol</i>	Analogue synthétique codéine	Agoniste μ , δ et κ	4 à 6h	Voie orale, intraveineuse ou intramusculaire
	<i>Nalbuphine</i>		Agoniste κ et antagoniste μ	3 à 6h	Voie intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des différents opiacés

2 MECANISMES D’ACTION DES OPIACES

2.1 Généralités

Un court rappel de neurobiologie nous semble nécessaire afin de mieux comprendre les mécanismes mis en œuvre dans la dépendance aux opiacés.

Les neurones communiquent *via* des neurotransmetteurs libérés au niveau des synapses. L’excitation d’un neurone induit un signal électrique qui transite de l’axone jusqu’au bouton terminal. Les neurotransmetteurs sont ainsi libérés par la terminaison présynaptique, au niveau de la fente synaptique ; le message est donc transmis de proche en proche.

Les substances psychoactives, telles que les opiacés, agissent par blocage de la recapture d’un neurotransmetteur après sa libération par la terminaison présynaptique. Le neurotransmetteur reste donc dans la fente synaptique, et son effet normal en est exacerbé.

Les neurotransmetteurs qui nous intéressent dans le cadre de cette thèse sont d’une part les opiacés endogènes (β -endorphine, enképhaline et dynorphine) et d’autre part les opiacés exogènes (morphine, méthadone, héroïne, etc.) représentés dans la figure 3.

Il s’agit d’agoniste si la substance se lie au récepteur et renforce sa fonction. *A contrario*, il s’agit d’antagoniste si la substance bloque le fonctionnement normal du récepteur (85).

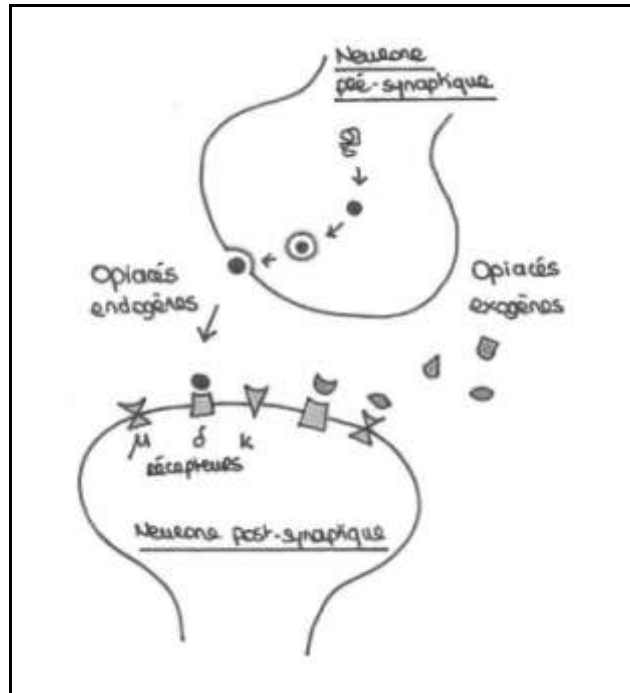


Figure 3 : Les récepteurs aux opiacés

2.2 Neurobiologie de la dépendance

Le phénomène de dépendance est expliqué neurobiologiquement par l'activation du système de récompense mésolimbique (64).

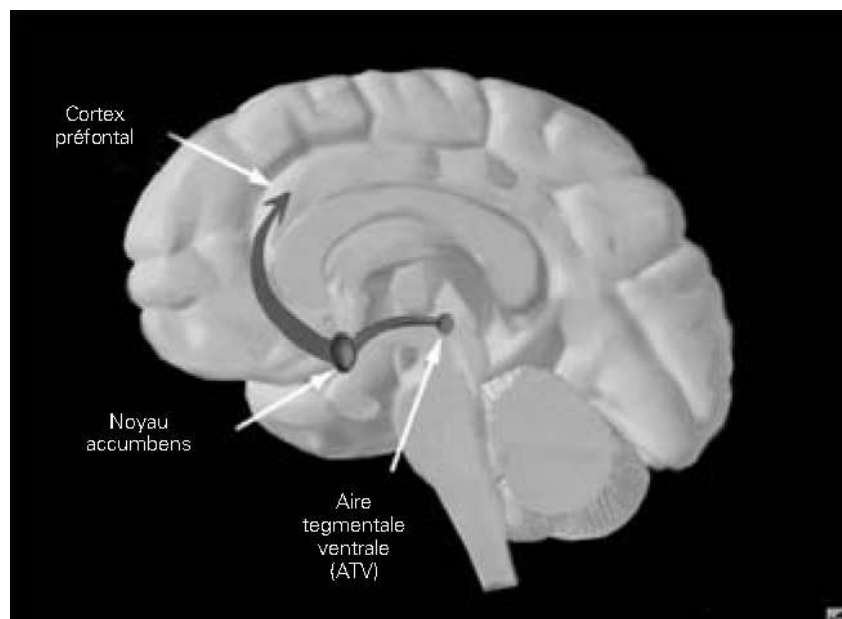


Figure 4 : Circuit dopaminergique mésolimbique (d'après l'OMS, 2004)

La voie dopaminergique mésolimbique est constituée de l'aire tegmentale ventrale et du noyau accumbens (cf. figure 4). Ils sont impliqués dans la motivation, l'apprentissage et le signalement de la valeur émotionnelle des stimuli (85).

Les substances psychoactives activent artificiellement les voies cérébrales utilisées pour la survie, ce qui conduit à un renforcement de la motivation à poursuivre ce comportement. De ce mécanisme naît la dépendance aux opiacés.

Cette perturbation du fonctionnement cérébral peut être visualisée par des techniques de neuro-imagerie : imagerie par résonance magnétique (IRM), tomographie par émission de positons (TEP).

Les opioïdes, en se liant aux interneurons GABAergiques, activent la production de dopamine dans le noyau accumbens : ceci est un facteur important de renforcement de la dépendance (85, 98). Sa pérennisation serait liée au système de réaction au stress, ainsi qu'au système glutamatergique (21).

Des modifications cérébrales ont lieu lors d'un usage prolongé d'opiacés, dont une déplétion dopaminergique à l'origine d'un syndrome de sevrage, ainsi que d'une augmentation des rechutes (21).

2.3 Les récepteurs aux opioïdes

2.3.1 Généralités

Les récepteurs aux opioïdes appartiennent à la famille des récepteurs couplés à une protéine G. C'est l'activation de cette protéine, une fois le neurotransmetteur lié au récepteur, qui provoque l'ouverture de ce dernier et l'entrée d'ions dans la cellule (cf. figure 5). Cela induit des modifications cellulaires, comme par exemple le blocage de la recapture des neurotransmetteurs (cf. 2.1) (38).

La famille des récepteurs opioïdes est composée de quatre membres : μ , δ , κ et ORL-1 (38). En plus de ces récepteurs existent 8 isoformes et de nombreux sous-types (60).

Ils sont présents au niveau du système nerveux central ainsi que dans des cellules endocrines et immunitaires, d'où des actions physiologiques très variées (cf. I. 3) (38).

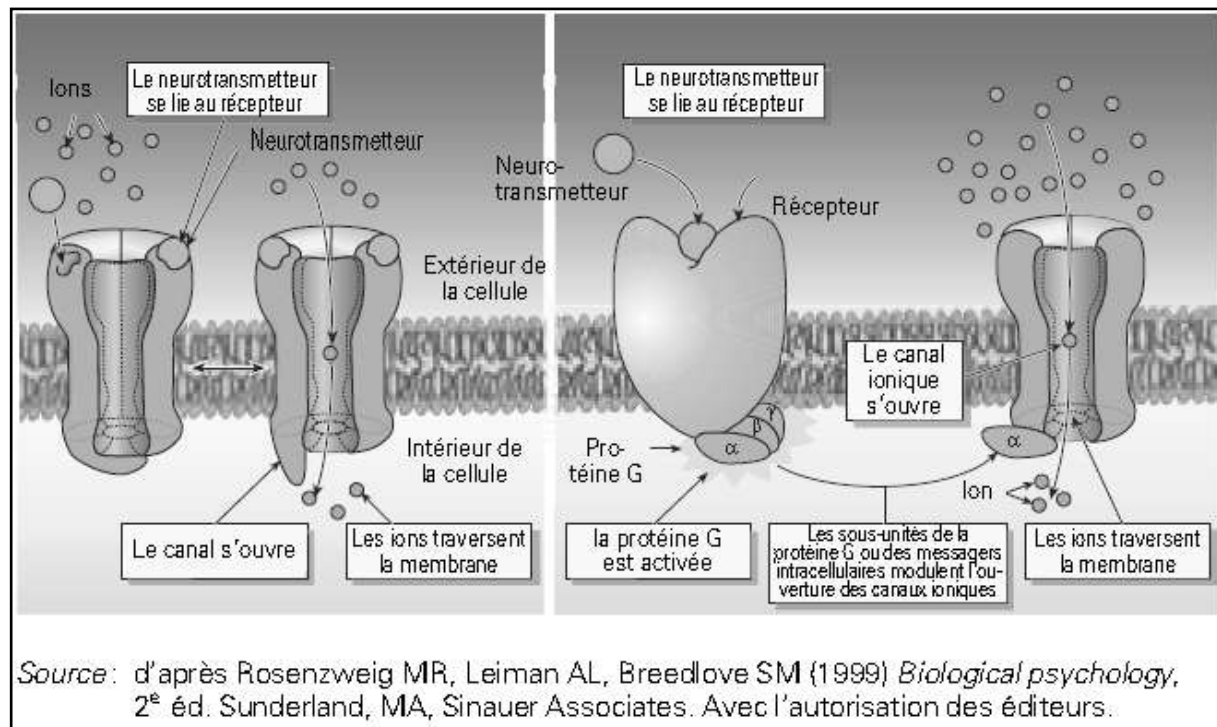


Figure 5 : Activation des récepteurs cellulaires (d'après l'OMS, 2004)

2.3.2 Récepteur μ

Le récepteur μ est impliqué directement dans l'effet analgésique des opioïdes (38).

Son activation a également pour effets une dépression ventilatoire, un myosis, une diminution de la motilité gastro-intestinale, une euphorie ainsi qu'une perturbation du système immunitaire (38, 55).

De plus, les récepteurs μ sont davantage impliqués dans le système de récompense que les récepteurs κ , dont nous allons étudier les effets (98).

2.3.3 Récepteurs κ , δ et ORL-1

L'activation du récepteur κ induit une analgésie faible, des hallucinations et une hyperthermie (38). Les effets antagonistes de la buprénorphine sur ce récepteur induisent une analgésie spinale limitée, une dysphorie et des effets psychomimétiques (55).

Le récepteur δ provoque une analgésie très réduite. Des convulsions, constipations et un effet anxiolytique font également partie de ses attributions (38).

Bien que les conséquences de l'interaction avec le récepteur δ n'aient pas été clairement élucidées, nous savons que les récepteurs κ et δ agissent indirectement sur la nociception (38, 55).

D'après des informations obtenues de la recherche sur des rongeurs, le récepteur ORL-1 aurait quant à lui un effet anti-opioïde, en bloquant l'effet analgésique lié à l'activation des autres récepteurs opioïdes (38).

3 CONSEQUENCES CLINIQUES DE L'ADDICTION AUX OPIACES

3.1 Définitions

3.1.1 Dépendance

La dépendance, ou plus précisément la pharmacodépendance, est décrite par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), en 1975, de la manière suivante : « *Un état psychique et parfois physique, résultant de l'interaction entre un organisme vivant et un produit, caractérisé par des réponses comportementales ou autres qui comportent toujours une compulsion à prendre le produit de façon régulière ou périodique pour ressentir ses effets psychiques et parfois éviter l'inconfort de son absence (sevrage). La tolérance peut être présente ou non.* » (62).

Considérée comme pathologie au long cours, la dépendance est à ce jour définie par deux classifications : le DSM IV (21) (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders), manuel diagnostique statistique d'origine nord-américaine, qui classe les troubles mentaux en fonction de l'existence ou non de critères observables, et la CIM 10 (Classification Internationale des Maladies) qui est une classification internationale des maladies réalisée par l'OMS (58).

Le DSM IV définit la dépendance quand au moins trois des manifestations suivantes sont présentes chez un patient, sur une durée d'un an minimum (21) :

- tolérance,
- manifestation de sevrage. Consommation d'opiacés pour atténuer les symptômes de sevrage,
- consommation d'opiacés plus importante ou plus longue que prévue,
- désir persistant ou efforts infructueux pour diminuer ou contrôler l'utilisation de la substance,
- beaucoup de temps passé pour obtenir ou consommer des opiacés,
- activités sociales, professionnelles ou de loisirs réduites ou abandonnées,
- consommation persistante malgré les dommages psychologiques ou physiques induits par les opiacés.

Le phénomène de tolérance sera explicité ultérieurement. Le phénomène de sevrage est, quant à lui, défini par un mal-être intense responsable de rechutes (58, 64). Il est marqué par la survenue de signes aigus de souffrances physiques et - surtout - psychologiques, lorsque l'usage de la substance est diminué ou interrompu (85, 91). Première caractéristique de l'addiction aux opiacés, le sevrage apparaît en moyenne 8h après la prise, connaît un pic vers 24-72h, et disparaît progressivement en 5-10j (21, 93). Le sevrage a pour symptômes principaux l'anxiété, le *craving* (envie irrésistible de consommer la drogue), des nausées-vomissements ainsi que des diarrhées (21).

3.1.2 Addiction

Selon la Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie (MILDT), l'addiction est « *une relation de dépendance plus ou moins aliénante pour l'individu, à l'égard d'un produit ou d'une pratique* » (74).

Le Centre d'Enseignement, de Recherche et de Traitement des Addictions (CERTA), vient compléter cette définition en y insérant la notion de « *triptyque biopsychosocial* » (14).

L'addiction a en effet une composante biologique, car elle peut être liée au pouvoir de dépendance d'un produit. La composante sociologique souligne que le contexte dans lequel se trouve la personne addictive peut contribuer à ses mauvaises motivations. Les aspects psychologiques peuvent relever des traits de caractère propres à chacun, conduisant à amorcer et à entretenir son addiction. Ces notions sont développées par l'International Association for the Study of Pain (IASP), qui qualifie l'addiction de « *pathologie primaire, chronique et neurobiologique avec des facteurs génétiques, psychosociaux et environnementaux qui influent sur son développement et ses manifestations.* » (52).

Le terme d'addiction est relativement ancien, mais a fait une apparition récente dans l'univers médical par la définition du psychiatre Aviel GOODMAN en 1990. Pour lui il s'agit d'un « *processus dans lequel est réalisé un comportement qui peut avoir pour fonction de procurer du plaisir et de soulager un malaise intérieur, et qui se caractérise par l'échec répété de son contrôle et sa persistance en dépit des conséquences négatives* » (42).

D'autres termes existent, tels que celui de « toxicomanie », désormais désuet, ainsi que « l'usage problématique de drogue », décrit par l'Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies (OEDT) comme étant « *l'usage de drogue par injection ou consommation régulière ou sur une longue période d'opiacés, cocaïne, et/ou amphétamines* » (76).

Les définitions d'addiction et de dépendance sont complexes et évolutives ; pour une question de simplicité nous conservons le terme de « dépendance aux opiacés ».

3.2 Conséquences générales de la consommation aiguë d'opiacés

Il est important de différencier la consommation chronique d'opiacés de la consommation aiguë. Bien que cette dernière ne soit pas l'objet de cette thèse, il convient d'en énoncer les conséquences psychologiques et somatiques.

Au niveau psychologique, le sujet ressent une jouissance de type orgasmique, ainsi qu'un bien-être et une euphorie indicibles, incommunicables. Une anesthésie psycho-sensorielle et un repli sur soi sont également présents. Aucun trouble du comportement n'est alors remarqué (64, 94).

Au niveau somatique, le sujet présente (38, 94) :

- Des nausées et vomissements, qui sont les effets secondaires les plus fréquents.
- Un myosis, qui est un signe ophtalmologique souvent rencontré.
- Une rougeur du visage.
- Une baisse des fréquences cardiaque et ventilatoire. La prise aiguë d'opiacés induit également, *via* l'action des opiacés sur les centres respiratoires bulbaires, une dépression respiratoire, le plus souvent responsable des décès.
- Une rigidité thoracique (d'origine musculaire) et une bronchoconstriction peuvent aussi être observées. Une dépression de la toux est également observable, dès les plus faibles doses (38).
- Un état de somnolence, mais sans endormissement.

La prise d'une trop grande quantité d'opiacés, chez le sujet non consommateur chronique, provoque une altération de la conscience allant de la somnolence au coma profond, associée à un myosis et une dépression respiratoire pouvant mener à la mort : c'est l'overdose (94).

3.3 Conséquences générales de la consommation chronique d'opiacés

3.3.1 Conséquences physiques de la consommation chronique d'opiacés

La consommation chronique d'opiacés, qui induit une dépendance, voire une addiction à la substance, ne présente pas les mêmes effets que la consommation aiguë. D'un côté, les effets de la consommation aiguë diminuent, suite au phénomène de tolérance (cf.3.3.4). D'un autre côté, des comorbidités surviennent.

De plus, un syndrome de sevrage apparaît lors d'une non-consommation. Il s'exprime par l'apparition des signes suivants : agitation, angoisse, rhinorrhée, pilo-érection et bâillements incoercibles. Les jours suivants, l'angoisse s'intensifie, et apparaissent une insomnie, des douleurs intenses (musculaires, articulaires et abdominales), ainsi qu'une diarrhée.

Des signes physiques sont également observables : mydriase, tachycardie, élévation de la fréquence respiratoire et de la tension artérielle. Ces signes sont les témoins d'une hyperadrénergic. Ils s'amendent en quelques jours, mais persiste pendant 3 à 6 mois une envie obsédante et permanente d'opiacés, responsable des échecs des sevrages (94).

Les conséquences physiques de la consommation chronique sur la morbidité sont, quant à elles, à relier au mode de consommation de la substance (cf. 4.1.1).

Lorsque la consommation non médicale d'opiacés débute, elle est généralement due à la recherche de plaisir, ainsi qu'à la curiosité que suscitent ses effets. Cependant, elle peut être également initiée afin de calmer un mal être sous-jacent, responsable de la chronicisation de la consommation. Elle se termine souvent par une quête d'évitement du phénomène de sevrage (9, 62).

3.3.2 Conséquences psychologiques de la consommation chronique d'opiacés

La consommation chronique d'opiacés va induire, psychologiquement, deux phénomènes :

- La centration : toute la vie du sujet, toutes ses pensées vont s'articuler autour de la consommation. Son cercle relationnel sera celui des consommateurs, il va abandonner des activités jusque-là investies au profit de ses consommations. Tout problème n'aura comme solution que la consommation d'opiacés. La centration explique la dégradation de la situation sociale, la pauvreté relationnelle, émotionnelle (comme l'indifférence psycho-affective), ainsi que les atteintes cognitives.
- La perte de contrôle : prenant conscience des problèmes liés à cette consommation chronique, le sujet s'aperçoit que sa volonté de contrôler, voire d'arrêter sa consommation, se heurte à son incapacité à le faire. C'est la source d'une souffrance supplémentaire.

Le sevrage, la tolérance, la centration et la perte de contrôle définissent la dépendance et en sont donc constitutifs.

Une fréquence élevée de comorbidités psychiatriques est observée chez les patients dépendants aux opiacés, telles que les troubles de l'humeur, les troubles anxieux et les troubles de la personnalité. Il n'est pas aisé de savoir lequel est apparu en premier (21).

3.3.3 Conséquences socio-économiques de la consommation chronique d'opiacés

Le patient dépendant, afin d'éviter les effets désagréables du sevrage, centre progressivement sa vie sur la recherche de drogue. Afin de s'en procurer, il pille progressivement ses économies, vend ses biens, délaisse travail, proches et santé. Il est souvent amené à revendre une partie des opiacés qu'il possède afin de toucher davantage d'argent, toujours dans le but d'obtenir plus de drogue. Malheureusement, ce contexte évolue jusqu'à la précarité financière et sociale.

Les complications liées à la malnutrition et au manque d'hygiène, comme les troubles de l'image de soi, ou à la promiscuité, compromettent les chances de réinsertion sociale (49, 69).

C'est pourquoi le principe du traitement de la toxicomanie aux opiacés en Europe comprend des interventions psychosociales, des aides au logement et à la formation professionnelle, en plus des TSO et des cures de sevrage (76). Notons que les cures de sevrage, longues et contraignantes, ne concernent qu'une minorité de patients.

3.3.4 Conséquences centrales de la consommation chronique d'opiacés

La plus problématique des conséquences centrales de la consommation chronique d'opiacés consiste en un phénomène appelé « tolérance » (ou accoutumance). Il correspond à un état d'adaptation dans lequel l'exposition à une drogue induit un changement, qui résulte en une diminution progressive d'un ou plusieurs de ses effets (5).

Il s'agit donc d'une diminution d'un effet pharmacologique pour une dose identique de drogue, d'où la nécessité d'augmenter la dose pour obtenir le même effet pharmacologique (38). La tolérance induit une baisse des effets indésirables de la consommation d'opiacés (nausées, vomissements), une baisse des effets positifs poussant à augmenter les doses, mais également la capacité à consommer des doses de plus en plus importantes sans aboutir à une overdose.

Ce phénomène fait partie intégrante de la définition de dépendance aux opiacés. Contrairement à une idée reçue, il n'en est pas, à proprement parler, la conséquence.

La tolérance serait due, soit à un changement physiologique des récepteurs aux opiacés, soit à une internalisation de ces récepteurs (24).

3.3.5 Conséquences pulmonaires de la consommation chronique d'opiacés

La consommation chronique d'opiacés provoque une diminution progressive des effets délétères pulmonaires qu'engendrent la prise aiguë d'opiacés. Cependant, une augmentation de la fréquence ventilatoire est présente lors des premiers symptômes du syndrome de sevrage (94).

3.3.6 Conséquences cardiovasculaires de la consommation chronique d'opiacés

Les opiacés ont une action sur la fréquence cardiaque, et dans certaines conditions sur les vaisseaux et la contractilité myocardique (38).

Les troubles de la coagulation sont majorés lorsqu'une prise d'alcool est associée à celle d'opiacés ; il en va de même concernant les troubles vasculaires et la prise de tabac (49).

3.3.7 Conséquences digestives de la consommation chronique d'opiacés

L'effet secondaire majeur de la consommation chronique d'opiacés est la constipation (38). Les nausées et vomissements, quant à eux, disparaissent progressivement (94).

3.3.8 Autres conséquences de la consommation chronique d'opiacés

Des signes néphrétiques, foetaux et immunitaires peuvent également être observés lors d'une addiction aux opiacés (38).

3.4 Conséquences bucco-dentaires de la consommation chronique d'opiacés

3.4.1 Salivaires

Le flux, le pH ainsi que la qualité de la salive subissent des modifications lors de la prise répétitive d'opiacés (49). Les raisons n'en sont pas clairement précisées dans la littérature actuelle.

Ces changements se traduisent notamment par une hyposialie, ainsi que la modification de la flore buccale du fait de la toxicité des produits excrétés par la salive. Ce terrain, mêlant manque d'hygiène, hyposialie et modification de la flore buccale est ainsi propice à l'apparition de candidoses, caries dentaires et maladies parodontales (49, 69).

3.4.2 Dentaires

L'aboulie présente chez le patient dépendant aux opiacés se traduit par une incurie plus ou moins grave, qui atteint surtout la sphère bucco-dentaire (49). En somme, le manque d'hygiène est global mais concerne d'autant plus la sphère bucco-dentaire.

Des caries du collet sont souvent observées chez les patients dépendants aux opiacés, et caractérisent les toxicomanes par voie injectable, bien qu'elles concernent également les patients dépendants à d'autres substances (LSD, amphétamines, benzodiazépines) (69, 91).

Il s'agit de lésions carieuses en forme de croissant, de couleur très sombre voire noire, de consistance dure et de toucher indolore. Elles se propagent rapidement depuis les faces vestibulaires ou linguales ou palatines des dents, en juxta-gingival (49). L'extension de telles lésions génère un risque important de fracture, il est ainsi rapporté que ce type de caries détruit les dents en quelques années (91).

Ces lésions s'expliquent par la concomitance de nombreux facteurs. Tout d'abord le manque d'hygiène bucco-dentaire et l'hyposialie qui empêche un nettoyage naturel des dents par le flux salivaire (49). Ensuite, la présence de produits comme le glucose et le lactose dans les produits de coupe, qui pourraient augmenter l'appétence des sujets pour le sucré (69).

Il est intéressant de noter que la méthadone est administrée sous forme de sirop sucré, ce qui peut être à l'origine de lésions carieuses chez les sujets substitués par cette molécule (49).

De plus, les phénomènes de bruxisme et de dysfonctionnement de l'appareil manducateur seraient davantage présents chez les personnes dépendantes aux opiacés par rapport aux personnes non dépendantes (49).

L'absence de prise en charge précoce, très fréquente, et la recherche d'un effet antalgique dans les drogues lorsque des douleurs dentaires surviennent aboutissent à des états dentaires fortement délabrés (91).

3.4.3 Parodontales

Les problèmes parodontaux sont fréquents chez les patients dépendants aux opiacés. Ils pourraient s'expliquer par l'immunodépression engendrée par ces molécules (49).

De plus, il existe un risque de saignement, qui serait lié aux pathologies hépatiques induite par la prise d'alcool lors de polyconsommation (49).

L'inflammation gingivale liée au manque d'hygiène, ainsi que la déplétion en vitamines liée à la malnutrition, pourraient également influencer ces paramètres. Cette hypothèse n'a malheureusement pas été prise en compte dans les études scientifiques actuelles.

Les phénomènes vasculaires étudiés précédemment, par des variations du flux sanguin gingival, pourraient expliquer partiellement les troubles parodontaux liés à la dépendance aux opiacés. Cependant aucune étude à ce jour ne s'est penchée sur ce sujet.

4 MORBIDITE, MORTALITE ET POPULATION DEPENDANTE AUX OPIACES

4.1 Morbidité et mortalité chez la population dépendante aux opiacés

4.1.1 Morbidité

Les patients dépendants aux opiacés sont plus souvent concernés par les infections à VIH, VHC et VHB, du fait du partage du matériel lors de l'utilisation des voies intraveineuses et intranasales, ainsi que du risque de rapport sexuel non protégé.

En France, 7,4% des patients vus en Centres de Soins Spécialisés aux Toxicomanes (CSST) en 2009, dans le groupe « opiacés cocaïne et autres substances », sont VIH positifs. 46% du même groupe le sont au VHC (79). Les patients VHB positifs, quant à eux, n'ont pas été comptabilisés.

Le milieu pénitentiaire détient, en termes de morbidité, ses particularités. Dans un rapport mis en place par la Direction Générale de la Santé et la Direction de l'Administration Pénitentiaire, en 2000, la prévalence du VIH parmi la population détenue est estimée trois fois supérieure à celle constatée en milieu libre, et celle du VHC de quatre à cinq fois supérieure. Ces prévalences sont à mettre en relation avec la forte proportion d'usagers de drogues par voie intraveineuse incarcérés (43).

Une diminution de la propagation générale du VIH est notée en Europe, due en partie aux stratégies antidrogues mises en place depuis les années 1990 (76).

En ce qui concerne la France, une politique de réduction des risques a été mise en place depuis une dizaine d'années, avec la libéralisation de la vente des seringues en pharmacie (1987), le programme d'échange des seringues (années 1990), et l'arrivée des TSO (54).

Cependant, les infections virales ne sont pas les seuls facteurs de morbidité chez le patient dépendant aux opiacés. Les infections bactériennes et fongiques, bien que non chiffrées, peuvent également être présentes. Il s'agit alors de candidoses, abcès cutanés voire cellulites, endommagement du capital veineux (sclérose, œdème, phlébite au point d'injection), lésions nasales dues au sniff, endocardite infectieuses ou septicémies (20).

4.1.2 Mortalité

Les drogues illicites sont mises en cause pour 0,4% de la mortalité mondiale, d'après une étude épidémiologique de l'OMS, publiée en 2004.

En Europe, 7550 décès dus à la drogue ont été observés en 2009 selon les données de l'OEDT. Les opiacés, et plus particulièrement l'héroïne et ses métabolites, représentent 80 à 90 % de ces décès selon les pays déclarants (76, 80).

Toujours d'après l'OEDT, les décès survenant chez les usagers de drogue à problème seraient majoritairement dus au syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA), aux suicides, à des traumatismes, et pour un à deux tiers des décès : à une surdose (76).

Concernant les TSO, il semblerait que le nombre de décès soit moins élevé chez les patients substitués par buprénorphine que par méthadone en France (55).

4.1.3 La notion de polytoxicomanie

Les données épidémiologiques concernant la dépendance aux opiacés sont toutefois biaisées par un phénomène éminemment courant chez les personnes dépendantes aux drogues : la polytoxicomanie. Egalement appelée polyconsommation ou polyusage, c'est en effet le mode de consommation de drogues dominant en Europe (76).

Il s'agit de l'usage simultané ou alterné de différents produits stupéfiants ou toxiques. Ce type de consommation est mis en place afin d'optimiser les effets de la drogue ou lorsque la drogue habituelle est indisponible (102).

En général, les polytoxicomanes ayant un opiacé pour drogue principale consomment de l'alcool, du tabac, de la cocaïne (mélangée à l'héroïne en IV : « speedball ») et des médicaments sédatifs (21, 79).

4.2 La population dépendante aux opiacés

4.2.1 Population dépendante

Le profil des personnes dépendantes aux opiacés a été étudié parmi les personnes accueillies en 2011 dans les Centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA). Sur les 96 046 patients questionnés, 76% ont été inclus dans le groupe « opiacés, cocaïne et autres » (79).

Cette étude épidémiologique met en lumière les caractéristiques de ce groupe : composé à 77% d'hommes, d'âge moyen de 37 ans, la dépendance aux opiacés y existe dans 90% des cas (versus 5% d'usage « à risque » et 5% d'usage « nocif »). Les produits les plus consommés sont, par ordre décroissant : le tabac, l'alcool, l'héroïne et le cannabis. La part des patients substitués est de 52%.

Leur catégorie socio-professionnelle est assez éclectique, avec 28% d'employés, 29% d'ouvriers, et 30% de personnes sans profession, retraitées ou au chômage. Plus de la moitié d'entre eux vivent seuls ou avec leurs parents.

Parmi cette population, 43% ont subi au moins une incarcération. A ce propos, la prévalence de toutes les dépendances est plus élevée en milieu carcéral qu'en liberté (<1% versus 15-20% pour l'héroïne), et la mise en place de TSO y est fréquente (95, 76).

Il est intéressant de préciser que la prison peut être un cadre d'initiation à la consommation de drogues ou au passage à des formes de consommation plus dangereuses, comme l'héroïne majoritairement (76).

Il convient d'évoquer la population subissant des douleurs intenses, notamment lors de pathologies cancéreuses, qui suit majoritairement un traitement antalgique à base d'opiacés. Ces personnes peuvent-elles devenir dépendantes aux opiacés ? Nous n'avons retrouvé aucune étude récente sur le risque d'addiction lors de douleurs cancéreuses traitées par opiacés.

En ce qui concerne les patients sous opioïdes pour douleurs chroniques non cancéreuses, une méta-analyse d'essais randomisés indique qu'on ne peut pas conclure sur l'existence

d'addiction ou abus d'opioïdes chez ces personnes, les études ne s'y intéressant pas de façon suffisante (39).

Cependant, le risque d'addiction peut être décelé par l'outil de risque opioïde (cf. figure 6). Ce questionnaire permet de déterminer les individus à risque de développer une attitude aberrante face aux opioïdes. Il a été validé par une étude diagnostique sur 185 patients douloureux chroniques recevant des opioïdes (107). Un score de 0 à 3 indique un risque faible de dépendance aux opiacés, de 4 à 7 le risque est modéré, et au-delà de 8 le risque est élevé (64). Notons que cet outil est davantage utilisé en Amérique du Nord qu'en France.

	Femme	Homme
1. Antécédents familiaux d'abus		
Alcool	☐ 1	☐ 3
Drogue illicite	☐ 2	☐ 3
Médicaments détournés	☐ 4	☐ 4
2. Antécédents personnels d'abus		
Alcool	☐ 3	☐ 3
Drogue illicite	☐ 4	☐ 4
Médicaments détournés	☐ 5	☐ 5
3. Âge compris entre 16 et 45 ans	☐ 1	☐ 1
4. Antécédents d'abus sexuel avant l'adolescence	☐ 3	☐ 0
5. Psychopathologie évolutive		
Hyperactivité, trouble oppositionnel et troubles schizophréniques	☐ 2	☐ 2
Trouble dépressif	☐ 1	☐ 1
Score total :	_____	_____

Figure 6 : L'outil de risque opioïde (d'après LAQUEILLE et coll., 2010)

4.2.2 Approche épidémiologique de la dépendance aux opiacés

4.2.2.1 Patients dépendants aux opiacés

En France

Le niveau d'expérimentation des substances psychoactives, dont les opiacés, est d'environ 1% chez les 17 ans et de moins de 2% chez les 18-44 ans. Ces chiffres sont en légère baisse mais assez stables depuis 1992 (77, 78).

Le nombre d'usagers de drogues à problèmes était quant à lui de 230 000 en 2009. Les produits les plus consommés par ces usagers sont la cocaïne (41%), les opiacés (31%), les anxiolytiques et les somnifères (29%) (80). Le chiffre exact de la dépendance aux opiacés n'est pas établi pour la France, car peut-être trop difficile à obtenir, du fait de la polyconsommation ainsi que de la nature des données statistiques (majoritairement institutionnelles).

En Europe

D'après l'OEDT, la consommation de drogues est globalement stable. Environ 1,4 millions d'européens en 2009 sont des usagers d'opiacés à problèmes, soit 0,28% de la population européenne (76).

Dans le monde

En 2010, l'Office des Nations Unies contre la Drogue et le Crime (ONUDC) chiffre entre 39 et 57 millions, le nombre d'utilisateurs d'opiacés dans le monde, ce qui représente 0,6 à 0,8% de la population (83). Ce chiffre est issu des estimations du Programme des Nations Unies pour le Contrôle International des Drogues (PNUCID) ainsi que des rapports officiels des gouvernements. Le continent le plus touché par la consommation illicite d'opiacés est l'Europe, suivi de l'Asie (83).

4.2.2.2 Patients sous traitement de substitution

En France

Le nombre de patients substitués par méthadone ou buprénorphine est en constante augmentation depuis 1995, et concernait environ 137 000 personnes en 2009, soit moins de 1% de la population française (81). Cette même année, 80% des patients substitués l'étaient avec de la buprénorphine haut dosage (2).

Le milieu carcéral, quant à lui, présente un taux de patients substitués très élevé par rapport à la population générale. En effet, une enquête portant sur 62% de la population carcérale française indique qu'en 2008, 10% des détenus étaient substitués, dont 3% par méthadone et 7% par buprénorphine (66).

En Europe

D'après les données de l'OEDT, un peu moins de 700 000 européens bénéficiaient d'un TSO en 2009. Cela représente donc la moitié des usagers d'opiacés à problèmes en Europe. Trois quarts d'entre eux reçoivent de la méthadone, avec d'importantes disparités selon les pays (76).

Le manque de données mondiales concernant les TSO ne nous permet pas d'étoffer cette approche épidémiologique de la dépendance aux opiacés.

PARTIE II : LA DOULEUR CHEZ LE PATIENT DEPENDANT AUX OPIACES

1 LA DOULEUR

1.1 Définition

Selon l'International Association for the Study of Pain (IASP), « *la douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable liée à des lésions tissulaires réelles ou potentielles ou décrites en des termes évoquant de telles lésions* » (52).

La douleur est à différencier de la nociception. D'après SHERRINGTON, « *la nociception est un mécanisme par lequel un stimulus entraîne des réactions de défense visant à sauvegarder l'intégrité de l'organisme* » (16).

La douleur, quant à elle, est un mécanisme plus complexe. Comme l'indique la définition de l'IASP, elle comprend quatre composantes : sensori-discriminative, affective émotionnelle, cognitive et comportementale.

Il existe quatre types de douleurs (16, 26, 98) :

- La douleur par excès de nociception (ou nociceptive) :

Elle est provoquée par une stimulation intense des récepteurs sensoriels qui alertent le corps d'une potentielle plaie physique.

La douleur par excès de nociception possède une composante inflammatoire. En effet, lorsque le corps subit une agression, un phénomène de défense par l'inflammation se met en place. Il se traduit notamment par la libération de molécules générant de la douleur.

- La douleur neuropathique (ou neurogène) :

Elle est causée par un fonctionnement anormal sur le chemin nerveux qui conduit normalement la douleur par excès de nociception.

- La douleur psychogène :

Elle provient d'un retentissement psychologique, sans cause somatique.

- La douleur idiopathique :

Ce terme s'utilise lorsque la cause de la douleur est inconnue, bien que la douleur puisse être bien décrite, voire traitable.

Les douleurs sont communément classées selon leur durée, c'est-à-dire en douleur aiguë lorsqu'elle est fugace ou de courte durée, et en douleur chronique lorsqu'elle est présente

depuis au moins trois à six mois selon les auteurs. La périodicité est également à prendre en compte, en effet une douleur peut être considérée comme chronique tout en étant intermittente (55, 82).

1.2 Mécanismes de la douleur

Le message nociceptif est véhiculé de la périphérie vers les centres supérieurs. Il passe par différentes étapes, et subit une modulation à chaque passage (inhibition ou excitation).

Une stimulation nociceptive (mécanique, chimique ou thermique) provoque, selon son intensité, l'excitation de nocicepteurs périphériques. Il s'agit de terminaisons libres amyéliniques qui sont présentes dans de nombreux tissus de l'organisme. Ces nocicepteurs transforment la stimulation nociceptive en énergie électrique, c'est la transduction. Le potentiel d'action ainsi créé sera transmis jusqu'à la moelle épinière *via* des neurones (cf. figure 7).

La synapse avec les deuxièmes neurones a lieu au niveau des cordons postérieurs de la moelle épinière. L'information a ainsi rejoint le système nerveux central. A ce niveau, une inhibition du message peut être effectuée par des interneurones.

Les deuxièmes neurones se projettent au niveau du thalamus, les suivants transmettent le message douloureux vers le cortex somatosensoriel (composante sensori-discriminative) et le système limbique (composante affective et émotionnelle). Une inhibition est possible à ce niveau par des voies descendantes partant du tronc cérébral (16).

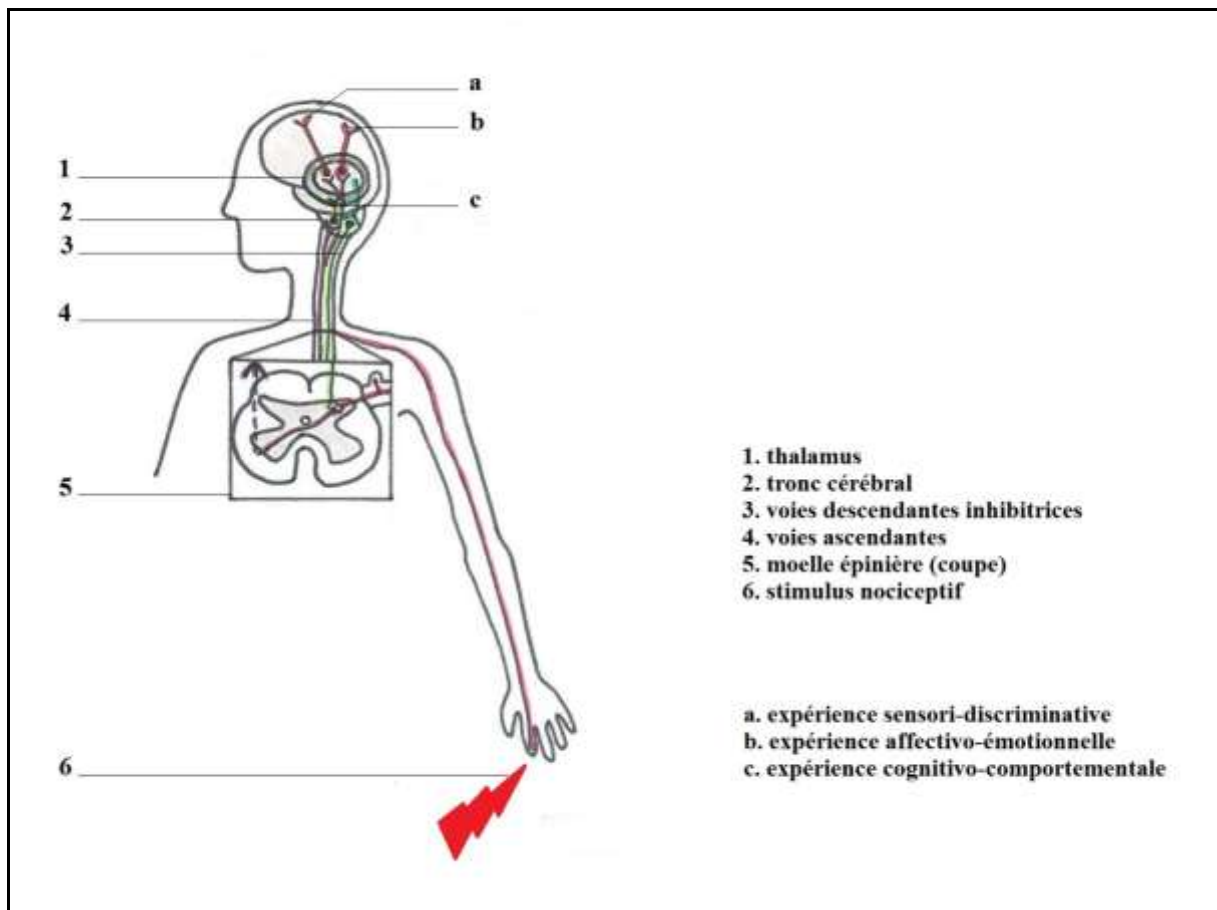


Figure 7 : Les voies de la douleur (d'après SAVAGE et coll, 2008)

1.3 Approche épidémiologique de la douleur

1.3.1 Population générale

La douleur est un symptôme très fréquent, et malheureusement sous-évalué. C'est pourquoi 50 services d'accueil des urgences volontaires ont été sélectionnés en avril 2008 sur l'ensemble du territoire français, afin de participer à une enquête sur la prise en charge de la douleur aux urgences. Cette étude révèle que 68 % des patients admis aux urgences et pouvant communiquer présentent des douleurs (n=10453).

Les chiffres les plus élevés sont observés pour les motifs de recours traumatologiques et abdominaux, ce qui laisse à supposer qu'il s'agit de douleurs aiguës principalement. Cependant aucune étude ne précise clairement la proportion de patients présentant des douleurs aiguës lors d'admissions aux urgences (75).

A l'inverse, la douleur chronique est mieux documentée. Une étude de cohorte randomisée menée en 1998 par l'OMS sur 5438 patients rapporte que 22% de patients reçus en dispensaire* présentent des douleurs chroniques (44).

Parmi la population générale, il convient d'aborder la population cancéreuse. En effet, cette population est une forte consommatrice d'opiacés, que ce soit pour le traitement des douleurs chroniques en rapport avec le cancer, ou bien des douleurs aiguës appelées « accès douloureux paroxystiques ». Or, les patients recevant des doses chroniques d'opiacés ont des problèmes analogues aux patients qui en sont dépendants. En ce qui concerne les douleurs qu'ils subissent, elles peuvent être causées par le cancer lui-même (douleurs nociceptives et neuropathiques) mais aussi par ses traitements (radiothérapie, chimiothérapie, chirurgie) (44, 51).

Une étude de 2007 montre que pour tous les types de cancers en phase de traitement, 40 à 70% des patients sont douloureux. Parmi eux, 30% subissent une douleur d'intensité moyenne à forte (101).

Le traitement de fond est souvent à base de morphine, oxycodone ou hydromorphone, tandis que les accès douloureux sont traités par fentanyl (par voie transmuqueuse) selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) (46).

1.3.2 Population dépendante aux opiacés ou substituée

De nombreuses études rapportent une prévalence élevée de la douleur aiguë dans la population dépendante aux opiacés ou substituée, mais aucune ne la chiffre. Elle serait deux à trois fois plus élevée que dans la population générale (104). Pourtant les motifs de douleurs aiguës les plus rencontrés sont décrits et consistent en : traumatismes, infections, contextes obstétricaux et chirurgicaux (65).

* Traduction du terme anglais « primary care center », sans équivalent en français. Il s'agit de structures de soins choisies par l'OMS, dont le terme « dispensaire » se rapproche le plus.

La douleur chronique, quant à elle, est rencontrée de façon sévère chez 24% des patients dépendants, qui, pour la calmer, utilisent davantage d'opioïdes illicites que les patients substitués.

La douleur chronique importante serait davantage présente chez les patients sous méthadone : 55 à 61% d'entre eux en souffriraient, dont 37% de façon sévère (53, 88, 96).

Les données sur la douleur chez les patients substitués par buprénorphine n'ont pas été retrouvées dans la littérature.

La population carcérale, plus spécifiquement, est au cœur de la problématique sur la douleur chez le patient dépendant ou substitué, du fait de sa forte prévalence.

Rappelons qu'en France, les établissements pénitentiaires sont composés (82) :

- Des maisons d'arrêt : ces infrastructures reçoivent les prévenus et les condamnés dont le reliquat de peine est inférieur ou égal à un an.
- Des établissements pour peine : comprenant les centres de détentions, centres pénitentiaires et maisons centrales ; ils reçoivent notamment les condamnés d'un an et plus.
- Des centres de semi-liberté autonomes, recevant les condamnés admis au régime de la semi-liberté ou du placement à l'extérieur sans surveillance.

Dans le milieu carcéral, les plaintes douloureuses les plus fréquentes sont d'ordre somatique, et concernent en particulier le système ostéo-articulaire, la sphère bucco-dentaire et les céphalées (95).

Malgré la prévalence importante des plaintes douloureuses dans ce milieu, il n'existe malheureusement aucune documentation les recensant avec précision (79).

1.4 Evaluation de la douleur

1.4.1 Qualification de la douleur

La douleur doit être prise en compte et évaluée par le praticien, comme le précise le code de la santé publique (31). Elle constitue un symptôme permettant d’orienter le diagnostic, et qu’il faudra tenter d’abolir afin de soulager le patient.

L’analyse de la douleur est indissociable d’une anamnèse exhaustive ainsi que d’un examen clinique minutieux (3). Elle est axée sur les paramètres suivants (26, 90) :

- mode de survenue,
- siège,
- intensité,
- type,
- durée,
- irradiation,
- évolution,
- circonstances calmantes et aggravantes,
- traitements médicamenteux antérieurs.

Ces aspects qualitatifs devraient être consignés dans le dossier du patient, par souci de traçabilité et de suivi de la personne soignée (26).

1.4.2 Quantification de la douleur

L’évaluation de l’intensité de la douleur est un élément crucial dans la prise en charge des patients algiques. Le recueil de cette information permet en effet de choisir un traitement antalgique adapté à chaque cas clinique.

Cette quantification est obtenue soit par auto-évaluation, soit par hétéro-évaluation.

L'auto-évaluation est une méthode très répandue reposant sur l'utilisation de différents scores validés par l'HAS (45) :

- L'Echelle Visuelle Analogique (EVA) permet de noter la douleur de 1 à 10 en faisant coulisser un curseur (cf. figure 8) sur une ligne allant de l'absence de douleur (0) à la douleur maximale imaginable (10). Il s'agit de la méthode de référence dans l'évaluation de la douleur. Sur les trois échelles étudiées, il s'agit de la seule nécessitant un outil, sous forme de réglette.
- L'Echelle Verbale Simple (EVS) note la douleur de 0 à 3. Elle est divisée en quatre points : absente, faible, modérée ou sévère. C'est une variante de l'EVA rapide et simple à mettre en place, mais peu précise.
- L'Echelle Numérique de douleur (EN), divisée en 11 points, note la douleur de 0 à 10. Cette méthode, théoriquement plus difficile à comprendre pour les patients, est pourtant la plus couramment utilisée dans le monde médical.

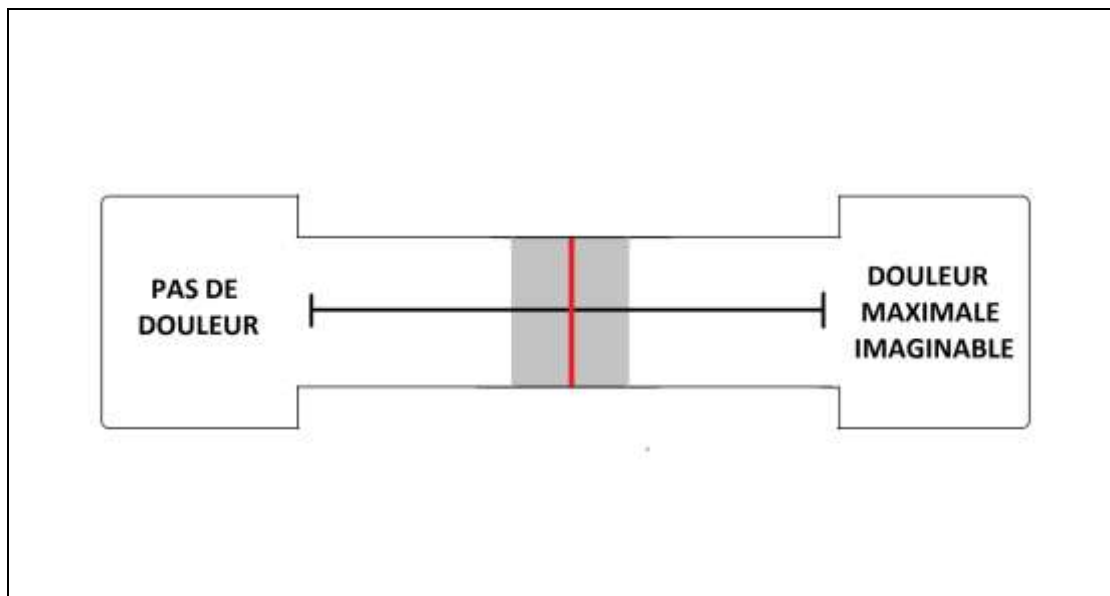


Figure 8 : EVA

D'autres scores existent, tels que le score d'efficacité analgésique ou le questionnaire de MCGILL, mais ne sont pas ou peu utilisés en pratique odontologique (45).

L'hétéro-évaluation est une méthode réalisée chez les patients incapables de réaliser l'auto-évaluation. Très peu utilisée par les chirurgiens-dentistes, elle se base sur l'évaluation comportementale du patient par un observateur (45). Son utilisation concerne majoritairement

le milieu hospitalier, et rarement le milieu ambulatoire, car ce type d'évaluation est difficile à mettre en place sur la durée d'une consultation. Nous pouvons toutefois citer l'échelle Doloplus, qui peut s'avérer utile lorsque le praticien ne peut pas communiquer avec son patient (101).

Il est important de préciser que la consommation d'antalgiques peut fausser l'évaluation de la douleur. Par conséquent l'anamnèse du patient devra porter sur une éventuelle auto- ou hétéro-médication antalgique (45).

1.4.3 Les paliers de la douleur ou antalgiques de l'Organisation Mondiale de la Santé

Trois paliers d'antalgiques ont été mis en place par l'OMS, et correspondent chacun à une intensité douloureuse définie.

Le premier palier concerne les douleurs faibles, c'est-à-dire inférieures à 4 sur l'EVA. Il comprend les antalgiques périphériques non-opioïdes que sont le paracétamol, le néfopam et les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS).

L'action de ces médicaments est toutefois limitée, notamment par leur action souvent ciblée sur le système nerveux périphérique. C'est pourquoi il existe une posologie maximale à respecter sous peine d'augmenter les effets indésirables (101).

Le deuxième palier vise les douleurs d'intensités moyennes, de 4 à 6 sur l'EVA, ainsi que les douleurs non soulagées par les antalgiques du palier I. Il est constitué des antalgiques centraux faibles, représentés par la codéine et le tramadol. Ces opioïdes faibles étaient concurrencés par le dextropropoxyphène, retiré du marché en 2011. Leur action, contrairement aux molécules de palier I, a lieu au niveau du système nerveux central (105).

De plus, les médicaments du palier II peuvent être associés à ceux du palier I afin d'en cumuler les effets (101). Cela est souvent rencontré en pratique par le biais de galénique associant deux molécules en un seul médicament, comme le paracétamol et la codéine par exemple (105).

Le troisième et dernier palier se rapporte aux douleurs fortes, c'est-à-dire supérieures à 6 sur l'EVA, et aux échecs du palier II. Il comprend ainsi les antalgiques centraux forts, comme la

morphine, l'oxycodone, le fentanyl ou l'hydromorphone. Ces opioïdes forts peuvent voir leur dosage augmenter afin d'atteindre une antalgie efficace. Cela est fait de manière progressive, par un procédé appelé « titration » (101).

1.5 Les douleurs bucco-dentaires

1.5.1 L'urgence et la douleur en odontologie

La douleur fait partie intégrante de la pratique odontologique. Il s'agit du premier motif de consultation en urgence, devant les traumatismes et les problèmes infectieux (3).

La population dépendante aux opiacés n'échappe pas à la règle. Une étude comparative portant sur l'état de santé bucco-dentaire des toxicomanes suivis au CHU de Nice en 2002 montre que 44% des toxicomanes injecteurs évoque des douleurs bucco-dentaires, contre 37% des patients non injecteurs (69).

Concernant le milieu pénitentiaire, une enquête nationale sur la santé des personnes entrant en prison menée en 1997 par la Direction de la Recherche, des Etudes de l'Evaluation et des Statistiques (DREES) du ministère de la Santé, de la famille et des personnes handicapées, indique que plus de la moitié des entrants en milieu carcéral ont besoin de soins dentaires, dont 2,6% de soins urgents (43). Notons toutefois que les bilans, ayant été réalisés par des médecins, auraient pu s'avérer davantage négatifs s'ils avaient été menés par des chirurgiens-dentistes.

Cependant, l'état dentaire des détenus est le plus souvent catastrophique ; 80% des détenus auraient besoin de « soins urgents ». Les abcès constituent une cause fréquente de consultation, nécessitant des extractions (82).

1.5.2 Les spécificités des douleurs bucco-dentaires

Les douleurs bucco-dentaires sont réputées être les plus cruelles. Cela s'explique à la fois du fait de l'innervation très développée de cette zone par le nerf trijumeau, mais aussi par l'importante place de la bouche dans notre représentation du schéma corporel (90).

L'étiologie de ces douleurs peut être d'ordre inflammatoire (pulpite), infectieux (parodontite apicale aiguë, abcès parodontal, cellulite), nerveux (névralgie du trijumeau) ou traumatique (3).

La particularité des douleurs bucco-dentaires repose sur leur symptomatologie. Ainsi, une douleur dentaire peut être pulsatile, en éclairs, compressive, à type de brûlure ou accompagnée d'une impression de lourdeur. Ces symptômes appartiennent au champ des douleurs par excès de nociception, mais présentent également des caractéristiques de douleurs neuropathiques, comme les sensations de décharges électriques ; ceci s'explique par la composition conjonctivo-vasculo-nerveuse de la pulpe dentaire.

Selon leurs étiologies, les douleurs bucco-dentaires sont provoquées ou exacerbées par la mastication, le chaud, le froid, le sucré, le décubitus ou bien l'exercice physique (3).

Temporellement parlant, elles peuvent être continues ou intermittentes, et peuvent connaître des variations dans la journée. Spatialement, leur localisation peut être précise ou floue, avec des irradiations possibles vers différentes régions de la face et du cou (90).

D'un point de vue comportemental, les douleurs bucco-dentaires peuvent engendrer des réveils nocturnes, elles sont alors qualifiées d'« insomniantes », et ont pour résultat d'augmenter l'agressivité de certains patients (3).

Il est très important de collecter ces informations afin de qualifier la douleur bucco-dentaire, et surtout d'orienter le diagnostic (3). Le traitement antalgique qui en découlera sera d'autant plus approprié et efficace que la douleur aura été correctement caractérisée. Cet aspect est primordial lorsqu'on prend en compte la population en cours de sevrage aux opiacés, car il existe un fort risque de rechute lié aux douleurs dentaires (69).

Le traitement antalgique détient une spécificité en odontologie. En effet, il est recommandé par la HAS de couvrir l'ensemble du nycthémère. Nos prescriptions doivent clairement énoncer les horaires de prises des antalgiques, et non se contenter de stipuler : « à prendre en cas de douleur » (45).

2 LE PROCESSUS DOULOUREUX CHEZ LE PATIENT DEPENDANT AUX OPIACES

2.1 Analgésie

2.1.1 Définition

La consommation d'opioïdes induit une analgésie, c'est-à-dire une interruption de la transmission du signal nociceptif vers les centres supérieurs (60). Cette abolition de la sensibilité à la douleur est le fruit de nombreux mécanismes et n'est pas sans conséquence sur l'état de santé du patient dépendant aux opiacés.

2.1.2 Mécanismes

Les opioïdes ont une action sur les récepteurs du même nom, au niveau du cerveau ainsi que de la moelle épinière et du système nerveux périphérique dans un moindre degré (6).

L'activation des récepteurs opioïdes provoque (cf. figure 9) (6, 60, 61) :

- Une inhibition directe de la transmission de la douleur au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière.
- L'activation des centres cérébraux transmettant des signaux inhibant la douleur dans les voies descendantes de la moelle épinière.
- Une inhibition des nocicepteurs des tissus périphériques, *via* la modulation des potentiels de membrane.
- Une stimulation de l'activité limbique qui modifie les réponses affectives et perceptives à la douleur.

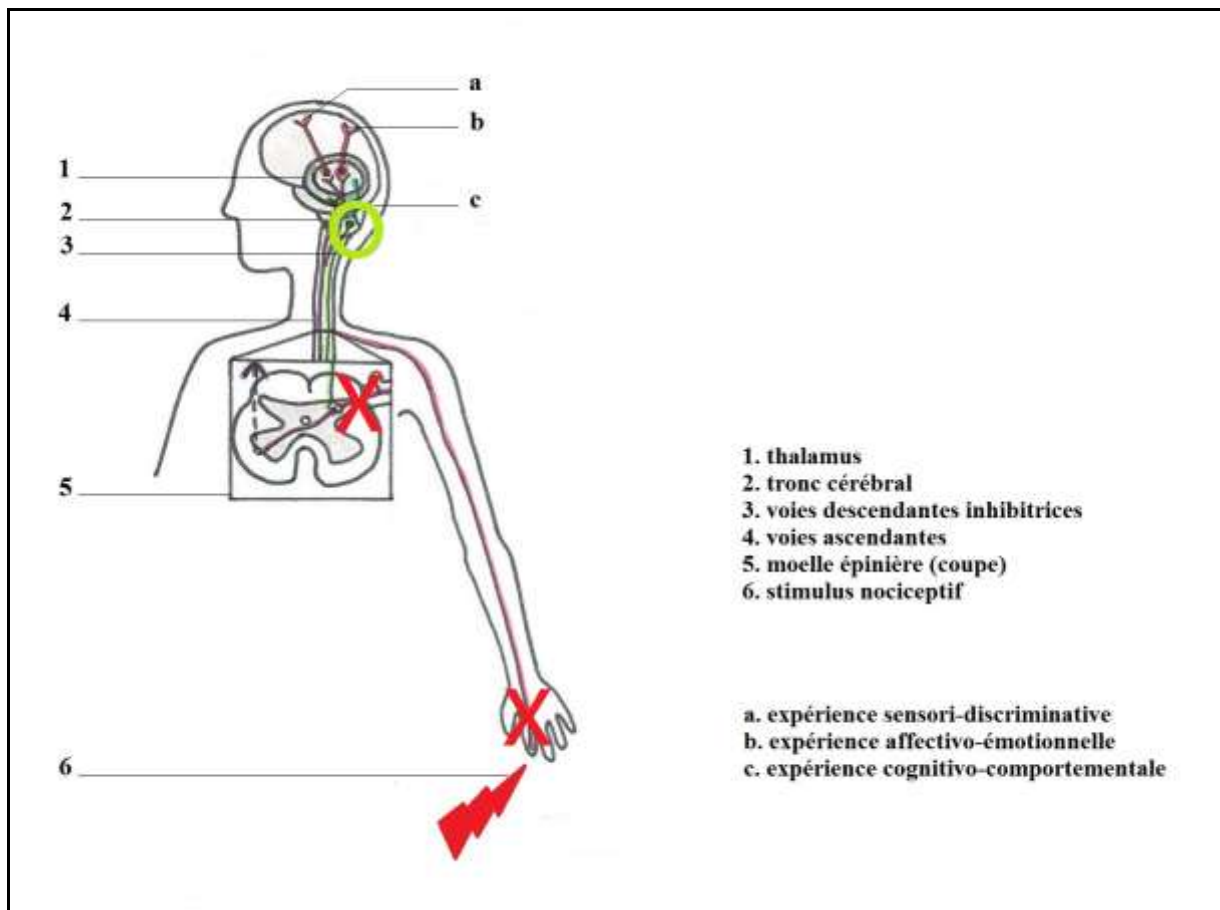


Figure 9 : Mécanismes de l'analgésie aux opiacés

Au niveau cellulaire, une réduction de l'excitabilité neuronale ainsi qu'un trafic de récepteurs par internalisation dans la cellule nerveuse ont lieu (61).

Enfin, lorsque la protéine G couplée aux récepteurs opioïdes est activée, elle induit une inhibition de la libération de molécules pronociceptives telles que le glutamate et la substance P (60).

Tous ces mécanismes aboutissent ainsi à un phénomène d'analgésie.

2.1.3 Application clinique

Le patient dépendant aux opiacés ne ressent plus, ou peu, les douleurs dentaires chroniques. Lors d'un signe de sevrage, la réapparition de ces douleurs peut induire une rechute, c'est pourquoi il est très important d'en prévenir le patient (6). Théoriquement, il serait intéressant

d'envisager la réalisation des traitements odontologiques avant ou rapidement après le début du sevrage, en partenariat avec le médecin traitant ou addictologue du patient.

Il est également important de comprendre que la toxicité du produit associée à un tableau clinique très souvent défavorable (angoisse, dépression, dénutrition) induisent non seulement un vieillissement prématuré, mais également le cercle vicieux suivant (69, 91) :

- Les dégradations socio-économiques et esthétiques mènent à une consommation de drogues « pour oublier ».
- Les pathologies qui résultent de ce schéma, telles que les douleurs dentaires, apparaissent. Le patient dépendant utilise donc la drogue comme analgésique. Cocaïne et héroïne administrées par voie intraveineuse seraient souvent employées à ces fins.
- L'état du patient dépendant se dégrade davantage et mène de nouveau à la consommation de drogue à visée à la fois amnésique et anxiolytique.
- Les dégradations socio-économiques et esthétiques mènent une fois de plus à une consommation de drogues « pour oublier », et ainsi de suite.

Ce cercle vicieux illustre un phénomène plus général, retrouvé dans la dépendance : l'incapacité à arrêter la consommation du produit.

2.2 Hyperalgésie

2.2.1 Définition

Paradoxalement, l'utilisation répétée d'opioïdes forts entraîne une hypersensibilité à la douleur, ainsi qu'une résistance à leurs effets antalgiques (65). Cette diminution du seuil douloureux est appelée hyperalgésie (13).

Ce phénomène a lieu, aussi bien chez les patients dépendants aux opiacés, que chez les sujets substitués par méthadone ou buprénorphine, selon de nombreux essais thérapeutiques de niveau de preuve 2 (18, 19, 22, 47, 92), et ne serait lié qu'à certains stimulus nociceptifs ou thermiques par exemple (7, 67).

L'hyperalgésie, selon plusieurs études, est davantage marquée lors de l'utilisation de méthadone (7, 8). Ce phénomène, sans explication à ce jour, pourrait néanmoins être en lien

avec la nature même de la méthadone, qui, contrairement à la buprénorphine, est un agoniste pur des récepteurs opioïdes.

ANGST et coll., dans une revue systématique publiée en 2006, énonce que la présence et la durée d'hyperalgésie seraient corrélées à la dose d'opioïdes reçue. Par exemple, l'hyperalgésie serait retrouvée chez les patients recevant une forte dose d'opioïdes lors d'une opération chirurgicale, donc pendant un court laps de temps.

Cependant, les données sur l'Homme sont conflictuelles quant à l'obtention d'une hyperalgésie suite à l'administration de faibles doses d'opioïdes, quelle qu'en soit la durée (7, 67, 68).

Cette hypersensibilité disparaîtrait progressivement après l'arrêt des administrations d'opioïdes, mais il n'existe aucun consensus à ce sujet d'après deux articles de niveau de preuve 2 (13, 92).

2.2.2 Mécanismes

Les mécanismes de l'hyperalgésie reposent sur une sensibilisation des systèmes pronociceptifs ainsi qu'une désensibilisation des systèmes antinociceptifs, causés par l'exposition aux opiacés (61, 104).

Ces phénomènes seraient générés à la fois au niveau central et périphérique (68, 103).

2.2.2.1 Libération de peptides aux propriétés antagonistes aux opioïdes

Une consommation d'opioïdes sur le long terme peut induire la libération de peptides pronociceptifs : dynorphine A, cholécystokinine (moelle rostro-ventrale), neuropeptide FF, substance P et nociceptine (40, 60, 68).

Ils peuvent activer les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA), dont nous verrons les effets ultérieurement (60).

2.2.2.2 Diminution de la recapture des neurotransmetteurs et réponse nociceptive augmentée

Lors de l'administration chronique de morphine, la présence d'un mécanisme d'hyperalgésie thermique est observée. Ce mécanisme est médié par une diminution de la recapture de neurotransmetteurs au niveau des fibres afférentes, d'après un essai thérapeutique de niveau de preuve 2 paru en 2002 (72).

2.2.2.3 Activation du récepteur NMDA

L'hyperalgésie est un processus neuroadaptatif dont le système NMDA joue un rôle important (13). Il s'agit d'un système pronociceptif pouvant être activé par les opioïdes (60).

Le récepteur NMDA est composé de différentes sous-unités qui sont exprimées différemment selon les régions du cerveau, et fait partie du système central glutamatergique (67, 104).

Son activation, *via* la dynorphine A notamment, induit l'activation de protéines kinases C (PKC), qui phosphorylent le récepteur. L'activité des PKC ainsi augmentée, résulte en la phosphorylation et donc l'inactivation des récepteurs opioïdes (60).

D'après un article de fort niveau de preuve paru en 2007, ce mécanisme expliquerait la particularité de la méthadone lors d'hyperalgésie : antagoniste du récepteur NMDA, elle est à l'origine d'une hyperalgésie moins intense que l'héroïne (61). Cependant, cette sensibilité à la douleur chez les patients substitués par méthadone serait déterminée par la nature du stimulus douloureux. Ces patients seraient en effet hyperalgésiques à la douleur thermique et non électrique, d'après un essai clinique de faible niveau de preuve (23). Nonobstant, le fait que la douleur thermique, au froid principalement, est très fréquemment rencontrée dans la pathologie carieuse (90), comment identifier la part de la douleur par excès de nociception liée à cette pathologie, par rapport à la douleur induite par l'hyperalgésie due aux opiacés ? Cette étude ne nous permet pas de conclure quant à ce questionnement.

2.2.2.4 Activation des voies descendantes facilitatrices de la douleur

Une interaction directe entre opiacés et récepteurs aux opiacés, lors d'une consommation continue d'opiacés, peut aussi induire une facilitation de la transmission synaptique dans la corne dorsale, ainsi qu'une facilitation des voies descendantes de la partie rostroventromédiale du tronc cérébral (40, 60). Il s'agit donc du phénomène opposé à celui de l'analgésie opiacée.

Les récepteurs sérotoninergiques 5HT₃, qui détiennent, entre autres, une fonction dans les phénomènes d'addiction, d'anxiété et de mémoire, y joueraient un rôle prépondérant (68).

2.2.2.5 Autres :

Font également partie des systèmes pronociceptifs mis en œuvre lors d'exposition prolongée aux opiacés (60) :

- La sensibilisation des neurones primaires afférents.
- La désensibilisation de récepteurs *via* la phosphorylation des PKC et l'internalisation des récepteurs opioïdes.
- Les influences génétiques.

2.2.3 Applications cliniques

L'hyperalgésie se manifeste cliniquement par (24, 41) :

- Une hyperesthésie. Il s'agit d'une augmentation drastique des divers modes de la sensibilité.
- Et/ou une allodynie. Ce terme est caractérisé par la présence d'une douleur à un stimulus normalement indolore.

Plus concrètement, il convient de suspecter une hyperalgésie lorsque (71) :

- Une augmentation des doses d'opioïdes ne donne pas l'effet antalgique souhaité.
- Une augmentation de la douleur inexplicable est présente, suite à une période initiale d'analgésie efficace due aux opioïdes.

REN écrit en 2009, d'après un essai thérapeutique de niveau de preuve 2 que l'hyperalgésie, suite à une utilisation au long terme d'opiacés, peut perdurer jusqu'à quatre mois lors d'une abstinence prolongée. Ceci pourrait contribuer à un état de manque, donc à un risque de rechute (93).

2.3 Tolérance

Depuis une décennie, les chercheurs ont pu observer que le phénomène d'hyperalgésie est concomitant à un autre phénomène strictement opposé d'un point de vue des mécanismes physiologiques : la tolérance (61).

La tolérance, nous l'avons vu, est un état d'adaptation dans lequel l'exposition à une drogue induit un changement qui résulte en une diminution progressive d'un ou plusieurs de ses effets (5).

Ainsi, l'effet analgésique des opiacés diminue au fur et à mesure des administrations. Ce phénomène, concomitant à l'hyperalgésie, est le fruit d'une désensibilisation des systèmes antinociceptifs d'après un article de haut niveau de preuve (104).

Bien que de nombreux détails restent non élucidés, les données actuelles suggèrent que les processus de désensibilisation et de sensibilisation induits par les opioïdes, cliniquement opposés, puissent partager des mécanismes cellulaires communs, en partie *via* l'activation du système central glutamatergique (70).

Une revue de la littérature parue en 2007 propose néanmoins deux théories afin d'expliquer le phénomène de tolérance (24). La première repose sur un changement qui pourrait avoir lieu au niveau du récepteur opioïde, et qui provoquerait une diminution de son activité. La deuxième fait état d'un processus d'internalisation des récepteurs, à l'instar du phénomène d'analgésie aux opiacés.

**PARTIE III : LA PRESCRIPTION ANTALGIQUE CHEZ
LE PATIENT DEPENDANT AUX OPIACES DANS LE
CADRE DE L'ACTIVITE ODONTOLOGIQUE**

1 GENERALITES

1.1 Points communs aux milieux ambulatoire et hospitalier

1.1.1 Liés à l'état de santé du patient

La prescription d'antalgiques exige une grande rigueur, et nécessite au préalable d'avoir mené une anamnèse et un examen clinique consciencieux (49). Les diagnostics et décisions thérapeutiques sont difficiles à établir chez le patient dépendant, car il faut prendre en compte l'angoisse du patient de n'être pas pris au sérieux, des signes cliniques parfois ambigus et la présence très fréquente de polyconsommation. A cela s'ajoute les croyances de nombreux praticiens quant aux toxicomanes, telle que la peur d'être abusé par les patients afin d'obtenir davantage de drogue (10). Il convient de préciser que le risque de manipulation est fortement diminué si l'examen clinique est correct (4).

Il faut être particulièrement vigilant à l'effet plafond, ainsi qu'aux effets nocifs de ces molécules sur les plans rénaux, hépatiques et gastro-intestinaux, qui constituent un cocktail explosif quant à l'état de santé souvent précaire du patient dépendant (49, 73).

Prenons pour exemple deux molécules courantes, tel le paracétamol, antalgique de palier I, dont une absorption supérieure à 8-10g en une seule prise provoque une cytolyse hépatique, ou les AINS, dont l'utilisation est contre-indiquée en cas d'insuffisances hépatique, rénale ou cardiaque sévères, et dont les principaux effets indésirables sont gastro-intestinaux (perforation, ulcération) et cardiovasculaires (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) (105).

Toutefois, le phénomène de tolérance implique une majoration des doses dans le cas d'une prescription d'opiacés (49). Il est important de le garder à l'esprit, car en cas de sous-médication le risque de recours à des drogues illicites est fortement augmenté. Ces informations proviennent d'une revue systématique de la littérature de 2009 mise en place par l'OMS, ainsi que d'une étude de cohorte randomisée parue en 2003 (86, 96).

1.1.2 Liés aux propriétés pharmacologiques des opiacés

LEE et coll. préconisent, dans des recommandations de niveau de preuve 1 publiées en 2011, de minimiser l'utilisation d'opioïdes, dès que cela est possible, par la prescription de molécules non-opioïdes. Cette technique, appelée approche multimodale, permet de réduire les effets d'un éventuel syndrome de sevrage ou d'hyperalgésie (67, 68).

Toujours dans l'optique de limiter l'apparition d'un syndrome de sevrage, les opioïdes analgésiques à action prolongée seront préférés, ainsi qu'un suivi régulier du patient (64).

Des hypothèses thérapeutiques ont été avancées par KOPPERT en 2007, dans des recommandations de haut niveau de preuve, afin de contrecarrer le phénomène d'hyperalgésie: l'utilisation de faibles doses d'antagonistes aux opiacés, de type NMDA (kétamine, dextrométhorphan) ou bien α_2 (clonidine). Cela permettrait d'empêcher les composantes glutamatergiques de l'hyperalgésie (60, 71). Pour l'instant ces thérapeutiques sont au stade préclinique voire aux prémices d'une utilisation clinique, ce qui est le cas de la kétamine par exemple (24).

1.1.3 Liés au type de douleur

En ce qui concerne la douleur aiguë, il convient de :

- traiter la douleur dans un seul service,
- définir la nature de la situation douloureuse,
- résoudre la douleur rapidement, puis utiliser des opioïdes à action prolongée.

Cela aurait pour conséquence de limiter les abus.

Dans le cas de douleurs chroniques, il est conseillé d'effectuer une rotation des opioïdes. Cette technique sera explicitée dans la partie suivante.

Ces recommandations émanent d'une revue systématique d'essais randomisés de l'OMS parue en 2009.

Enfin, lors de douleurs neuropathiques, la prescription d'antidépresseurs ou d'anticonvulsivants s'avère efficace, selon des recommandations de haut niveau de preuve (67).

1.1.4 Liés aux règles de prescription

Selon l'article R5194 du Code de la Santé Publique (modifié par le décret n°2003-1296 du 26 décembre 2003) (30), toute prescription de médicaments doit être rédigée, après examen du malade, sur une ordonnance et indiquer lisiblement :

- Le nom, la qualité et, le cas échéant, la qualification ou le titre du prescripteur, son identifiant lorsqu'il existe, son adresse, sa signature et la date à laquelle l'ordonnance a été rédigée.
- La dénomination du médicament ou du produit prescrit, ou le principe actif du médicament désigné par sa Dénomination Commune Internationale (DCI), la posologie et le mode d'emploi.
- La durée de traitement, le nombre d'unités de conditionnement et, le cas échéant, le nombre de renouvellements de la prescription.
- Les nom et prénoms, le sexe et l'âge du malade et, si nécessaire, sa taille et son poids.

Le prescripteur doit apposer sa signature immédiatement sous la dernière ligne de la prescription ou rendre inutilisable l'espace laissé libre entre cette dernière ligne et sa signature par tout moyen approprié.

La prescription de stupéfiants doit donc convenir aux règles énoncées précédemment, mais également comporter quelques spécificités. Le Code de la Santé Publique en prévoit les dispositions suivantes :

- La rédaction de la prescription de stupéfiants doit être effectuée sur une ordonnance sécurisée (29).
- Il est interdit de prescrire et de délivrer des substances classées comme stupéfiants lorsqu'elles ne sont pas contenues dans une spécialité pharmaceutique ou une préparation (33).
- Le nombre d'unités thérapeutiques par prise, le nombre de prises et le dosage s'il s'agit de spécialités, les doses ou les concentrations de substances et le nombre d'unités ou le volume s'il s'agit de préparations doivent être indiqués en toutes lettres (33).
- La durée maximale de prescription est de vingt-huit jours (35).
- Les chirurgiens-dentistes ne peuvent se faire délivrer et détenir pour leur usage professionnel des médicaments classés comme stupéfiants que dans la limite d'une provision pour soins urgents. Cette provision est déterminée, après avis du directeur général de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et des produits de santé, par arrêté du ministre chargé de la santé (36, 37).

1.2 Particularités du milieu hospitalier

La mise en place d'une analgésie multimodale à base de molécules non opioïdes (paracétamol, AINS) est privilégiée chez le patient dépendant aux opiacés (73). Cependant, les opioïdes devront être utilisés si le niveau de douleur ressenti par le patient le nécessite. Toutefois, de nombreux antalgiques de palier III peuvent être utilisés par voie intraveineuse, ce qui permet notamment l'obtention rapide d'une analgésie. C'est par exemple le cas de la

morphine (105). La particularité du milieu hospitalier est justement la possibilité d'établir des perfusions d'antalgiques, voire des autoinjections d'opioïdes sous surveillance (86).

Dans le contexte de la réanimation ou de l'urgence, une technique appelée « rotation des opioïdes » est effectuée lorsqu'un contrôle adéquat de la douleur n'a pu être établi en augmentant les doses d'opioïdes (73). Il s'agit de changer régulièrement de molécule opioïde (avec des propriétés agonistes μ uniquement), à doses équianalgésiques (cf. tableau 2), afin d'obtenir une efficacité optimale au prix d'effets secondaires minimaux, tels que les phénomènes de tolérance et d'hyperalgésie. L'existence de nombreux variants du récepteur μ serait à l'origine de ce mécanisme (87).

D'autres particularités existent quant à la prise en charge chirurgicale des patients traités par des opioïdes en milieu hospitalier : pendant la période préopératoire, il est recommandé d'administrer la dose habituelle de morphinique ou la dose équianalgésique d'un autre opioïde, afin d'éviter l'apparition d'un syndrome de sevrage (17). De plus, il est important d'effectuer certains examens complémentaires afin de se prémunir d'éventuels effets indésirables : une recherche de prise de benzodiazépines, des examens urinaire et sanguin, une exploration des fonctions rénale et cardiaque font partie de ces analyses (89).

En anesthésie-réanimation, il est conseillé d'utiliser le narcotique avant le morphinique chez les patients substitués ou sevrés. Cela éviterait au patient de vivre la sensation de *flash* engendrée par le morphinique, évitant ainsi une rechute (25).

Concernant les doses équianalgésiques des opioïdes, un ratio de conversion des opioïdes (cf. tableau 2) a été mis en place pour aider le personnel soignant. Cependant, ce ratio n'est pas dénué d'inconvénients. Tout d'abord, il n'est pas bidirectionnel. Ensuite, la pureté de l'héroïne peut varier de 7 à 80%, ce qui le rend peu intéressant lors du traitement des héroïnomanes en particulier (25, 89). Enfin, les doses équianalgésiques des différents opioïdes ont été le plus souvent établies sur des patients « naïfs » par rapport aux opiacés. Il n'en va pas de même chez le patient tolérant (87).

DCI	Ratio	Équivalence de la dose de morphine orale
Codéine	1/6	60 mg de C = 10 mg de morphine
Dihydrocodéine	1/3	60 mg de DC = 20 mg de morphine
Tramadol	1/5 à 1/6	50 à 60 mg de T = 10 mg de morphine
Péthidine	1/5	50 mg de P = 10 mg de morphine
Morphine orale	1	1 mg de morphine intraveineuse = 3 mg de morphine orale
Morphine intraveineuse	3	
Morphine SC ou intramusculaire	2	1 mg de morphine SC = 2 mg de morphine orale
Oxycodone orale	2	5 mg d'O = 10 mg de morphine orale
Hydromorphone	7,5	4 mg d'hydromorphone = 30 mg de morphine
Buprénorphine SL	30	0,2 mg de B = 6 mg de morphine orale
Nalbuphine SC	2	5 mg de nalbuphine SC = 10 mg de morphine orale
Fentanyl transdermique (FTD)	Variable	25 µg/h de FTD = 60 mg de morphine environ
10 mg de morphine intraveineuse = 1 mg de morphine par voie péridurale = 0,1 mg de morphine par voie intrathécale		
Agents	Dose intraveineuse (mg)	Dose orale (mg)
Morphine	10	30
Hydromorphone	1,5	7,5
Méthadone	2 (précautions)	2 à 3 (précautions)
Oxycodone	10	20

Tableau 2 : Ratio d'équianalgésie entre les opioïdes (d'après FLETCHER, 2011)

En période post-opératoire, le remplissage vasculaire doit avoir lieu avant la titration morphinique intraveineuse (ou analgésie contrôlée par le patient), dans les cas où une anesthésie régionale ne peut être effectuée (25).

Il est à noter que lors de l'hospitalisation d'un patient toxicomane actif, un traitement de maintenance avec méthadone peut être commencé, avec l'accord du patient (86).

Enfin, la surveillance régulière des patients est primordiale : le personnel médical recherchera un éventuel syndrome de manque ou surdosage, et contrôlera l'efficacité des stratégies analgésiques (25).

1.3 Particularités de l'odontologie

Tout d'abord, lors de l'anamnèse, le praticien doit rechercher et quantifier les autres produits consommés par le patient dépendant ou substitué : alcool, cannabis, opioïdes, benzodiazépines et drogues de rue. Il faut également demander les antécédents familiaux de consommations à problèmes (56, 65).

En odontologie, la prise en charge de la douleur repose majoritairement sur le geste chirurgical. C'est le cas par exemple du curetage d'une lésion carieuse, de la pulpotomie ou du drainage d'un foyer infectieux. La douleur résiduelle pouvant intervenir lors de la cicatrisation du site est ainsi gérée par des antalgiques adaptés. La prescription à visée antalgique n'intervient donc qu'en accompagnement d'un acte chirurgical (3, 90). Rappelons que les chirurgiens-dentistes peuvent prescrire tous les actes, produits et prestations nécessaires à l'exercice de l'art dentaire, d'après l'article L4141-2 du Code de la Santé Publique modifié par la loi n°2006-1640 du 21 décembre 2006 (32).

La prise en charge de la douleur postopératoire en chirurgie buccale détient certaines spécificités, étudiées par l'HAS en 2005. Elle concerne les actes de chirurgies endodontique, parodontale, osseuse, implantaire, ainsi que les extractions dentaires.

L'HAS recommande, pour ces actes de chirurgie, de baser la prévention et le traitement de la douleur postopératoire sur la compréhension des mécanismes de la douleur d'une part, et sur les facteurs prédictifs de son apparition et de son intensité d'autre part. Tout cela sans se limiter à une approche pharmacologique.

Leur analyse de la bibliographie scientifique permet de caractériser la douleur après chirurgie buccale en termes d'intensité et de durée : elle est habituellement décrite comme modérée à sévère (EVA supérieure à 5) avec un pic d'intensité entre 2 à 6 heures après l'intervention et une diminution progressive pour disparaître entre le 6e et le 10e jour. Selon les études analysées, les facteurs prédictifs de la douleur postopératoire sont :

- l'acte chirurgical : selon sa difficulté et sa durée.
- le chirurgien : selon son expérience.
- le patient : selon son âge, l'existence d'une douleur préexistante, ses habitudes de vie telles que l'hygiène buccale, le tabagisme et les facteurs sociaux défavorables. Les variables psychologiques comme l'anxiété, la dépression et la perception de son état de santé sont également à prendre en compte.

Le patient dépendant aux opiacés ferait donc souvent partie des patients à risque de développer une douleur postopératoire. Il existe cependant une grande variabilité interindividuelle.

Le travail en réseau (association, infirmiers libéraux, médecine de ville ou de réseau) est un véritable atout qui permettra au chirurgien-dentiste d'être accompagné dans la prise en charge du patient dépendant aux opiacés (104).

Enfin, un véritable contrat de soin doit être établi avec le patient toxicomane afin que la prise en charge de sa douleur soit optimale (65). De plus, le patient doit recevoir une information claire et détaillée sur la douleur prévisible après l'intervention envisagée et sur les moyens de prévention et les traitements pouvant être mis en œuvre (45).

2 PATIENT DEPENDANT NON SUBSTITUE

Rappelons que, chez le toxicomane actif, il est important de prendre en compte le patient non seulement du point de vue de la douleur, mais aussi de son état de santé souvent altéré et du risque de mésusage des médicaments prescrits.

2.1 Palier I de l'OMS

Que cela soit pour traiter une douleur aiguë ou une douleur chronique, les antalgiques de palier I sont préconisés lors de douleurs légères à modérées (65, 98). Ils sont non opioïdes et sont constitués des molécules suivantes (105) :

- Le paracétamol et la floctafénine, qui sont à la fois antalgiques, antipyrétiques et antispasmodiques.
- L'acide acétylsalicylique, qui est un antalgique salicylé.
- L'ibuprofène qui en plus d'être un AINS, détient les mêmes propriétés que le paracétamol.

Les caractéristiques de ces molécules sont exposées dans le Tableau 3.

Dénomination commune internationale	Posologie (adulte)	Effets indésirables	Interactions	Contre-indications principales (hors allergie)
Paracétamol	4g/j en quatre prises	Anecdotiques	Certains examens paracliniques	Insuffisance hépatocellulaire
Floctafénine	4g/j en quatre prises	Lithiase urinaire si non-respect de la posologie Réactions d'hypersensibilité	Bétabloquants	Bétabloquants Insuffisance cardiaque sévère Cardiopathies ischémiques
Acide acétylsalicylique	3g/j en trois prises	Troubles gastro-intestinaux Troubles hématologiques Céphalées, vertiges, acouphènes	Anticoagulants oraux Méthotrexate AINS Héparine	Dernier trimestre de grossesse Ulcère gastroduodénal Risque hémorragique Insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque sévère
Ibuprofène	600 à 1200mg/j en trois prises	Troubles gastro-intestinaux Réactions d'hypersensibilité	Acide acétylsalicylique Anticoagulants oraux, Lithium Héparine Méthotrexate Ciclosporine Diurétiques Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée Insuffisance hépatique, cardiaque ou rénales sévère Hémorragie gastro-intestinale ou cérébrovasculaire

Tableau 3 : Palier I et patient dépendant aux opiacés

Notons que le kétoprofène, ainsi que les AINS autres que l'ibuprofène, ne sont pas insérés dans le tableau par souci de clarté.

En Odontologie, la prescription d'AINS serait néanmoins à éviter en l'absence d'antibiotiques, par principe de précaution. En effet, plusieurs cas cliniques d'évolutions infectieuses ont été rapportés en odontologie, ceci en l'absence de preuve scientifique établie. En cas de prescription d'AINS chez un sujet ayant un antécédent d'ulcère gastrique, il conviendra de prescrire une molécule telle que l'oméprazole (20mg/j en une prise, pendant la durée du traitement par AINS) (105).

Des approches non médicamenteuses, psychologiques (cognitives, comportementales, hypnose) et/ou physiques (chaud/froid, neurostimulation électrique transcutanée, acupuncture) peuvent être proposées au patient (98, 99)

Les types de douleurs dentaires concernées sont les douleurs post-opératoires issues d'un acte chirurgical peu invasif, voire les suites douloureuses lors du traitement d'une pulpite aiguë réversible ou irréversible (90).

2.2 Palier II de l'OMS

Le tramadol *per os* (cf. tableau 4) est conseillé pour ses actions à la fois opioïde et adrénergique, afin de traiter la douleur modérée. Il s'agit du seul médicament de palier II que nous pouvons utiliser : en effet, la codéine, à dose habituelle, est rarement efficace chez le toxicomane actif, quant au dextropropoxyphène, il a été retiré du marché français en 2011.

Il est également conseillé d'améliorer l'effet antalgique du tramadol par une prise simultanée de paracétamol. En effet, il est important d'utiliser la méthode de l'analgésie multimodale chez le patient dépendant aux opiacés, en combinant une molécule opiacée à une seconde non opiacée (65). Ainsi, il paraît adéquat de prescrire du tramadol 100mg puis 50mg par prise, associé à du paracétamol 1g par prise, et non une préparation contenant ces deux molécules, dont la posologie actuelle est de 37,5mg de tramadol et 325mg de paracétamol. Cette solution s'avère moins coûteuse et plus intéressante quant aux posologies.

Dénomination commune internationale	Posologie (adulte)	Effets indésirables	Interactions	Contre-indications principales (hors allergie)
<i>Chlorhydrate de tramadol</i>	100mg en dose d'attaque, puis 50 toutes les 4h sans dépasser 400mg/24h	Confusions Convulsions Nausées Vomissements Somnolences Céphalées Sécheresse buccale Constipation	IMAO Buprénorphine Nalbuphine Pentazocine Alcool Carbamazépine Naltrexone	Insuffisance respiratoire ou hépatocellulaire sévère Grossesse ou allaitement Surdosage avec des produits dépresseurs du système nerveux central (SNC)
<i>Association Paracétamol & Tramadol</i>	100mg de tramadol en dose d'attaque, puis 50 toutes les 4h 4g/j de paracétamol en quatre prises	Idem Tramadol	Buprénorphine Nalbuphine Pentazocine Alcool Carbamazépine	Insuffisance hépatique sévère IMAO Epilepsie non contrôlée par un traitement

Tableau 4 : Palier II et patient dépendant aux opiacés

Les molécules de palier II seront par exemple prescrites en période post-opératoire dans les cas d'actes chirurgicaux invasifs ou bien dans les cas de parodontite apicale aiguë (90).

2.3 Palier III de l'OMS

Les opioïdes sont conseillés pour traiter la douleur aiguë sévère (98). Morphine, fentanyl, oxycodone, hydromorphone font ainsi partie de notre arsenal thérapeutique (cf. tableau 5). Cependant, seule la morphine paraît intéressante dans le cadre odontologique, du fait de sa rapidité d'action et du risque moins élevé de surdosage (105).

Rappelons que le patient toxicomane actif nécessite une dose plus élevée d'opiacés afin d'obtenir une analgésie, suite au phénomène de tolérance (57).

Dénomination commune internationale	Posologie (adulte)	Effets indésirables	Interactions	Contre-indications principales (hors allergie)
Morphine	Titration : 10mg par prise, jusqu'à disparition de la douleur	Sédation Excitation Dépression respiratoire	Buprénorphine Nalbuphine Pentazocine Naltrexone Alcool	Allaitement Epilepsie non contrôlée Insuffisance hépatocellulaire sévère Insuffisance respiratoire décompensée
Fentanyl citrate	sublingual : Première prise 100µg puis titration (sous surveillance médicale) 4 prises/j de la dose analgésique Arrêt progressif	Etourdissement Somnolence Céphalées Troubles de la vision Nausées Sueurs Euphorie	Macrolides Antifongiques imidazolés Alcool, jus de pamplemousse IMAO Dépresseurs du SNC	Dépression respiratoire sévère
Oxycodone chlorhydrate	20mg/j en 2 prises, à réévaluer quotidiennement et à arrêter progressivement	Idem fentanyl	Naltrexone Alcool	Allaitement Buprénorphine Nalbuphine Pentazocine Insuffisance hépatocellulaire sévère
Hydromorphone chlorhydrate	8mg/j en 2 prises, à réévaluer quotidiennement	Idem fentanyl	Naltrexone Alcool	Douleur aiguë Allaitement Epilepsie non contrôlée Buprénorphine Nalbuphine Pentazocine Insuffisance hépatocellulaire sévère IMAO

Tableau 5 : Palier III et patient dépendant aux opiacés

La morphine doit être titrée afin d'obtenir une analgésie efficace. Elle est, dans un premier temps, prescrite sous la forme de libération immédiate. Un comprimé de 10mg est pris par le patient dès qu'il ressent une douleur, jusqu'à l'abolition de cette dernière. La dose totale de morphine ainsi obtenue correspond à la dose « efficace ». Une fois cette dose efficace obtenue, la forme de libération prolongée peut être prescrite (65).

Les types de douleurs dentaires concernées sont celles des pulpites, ou encore des parodontites apicales aiguës suppurées lorsqu'aucun geste chirurgical n'a pu être établi ou bien est insuffisant, ainsi que des alvéolites sèches (90).

2.4 Hors palier

La kétamine est conseillée dans le cas d'utilisation d'opioïdes forts, pendant 48h. Cependant la forme per os est très peu utilisée, elle implique de mélanger la solution IV avec un sirop ou un jus (25, 65). Cette utilisation demeure anecdotique, et ne concerne pas le domaine odontologique.

2.5 Schéma récapitulatif

Le schéma proposé ci-dessous (cf. figure 10) récapitule les recommandations actuelles de la littérature scientifique quant à la prescription antalgique chez le patient dépendant aux opiacés.

Il ne fait état que des douleurs nociceptives aiguës, les plus fréquemment rencontrées en odontologie. Les douleurs étant souvent d'origine infectieuse, le praticien est alors amené à prescrire un antibiotique adapté. C'est pourquoi ces douleurs sont ici traitées pendant trois jours, c'est-à-dire le temps que les antibiotiques fassent suffisamment effet sur l'infection pour que la douleur s'amenuise.

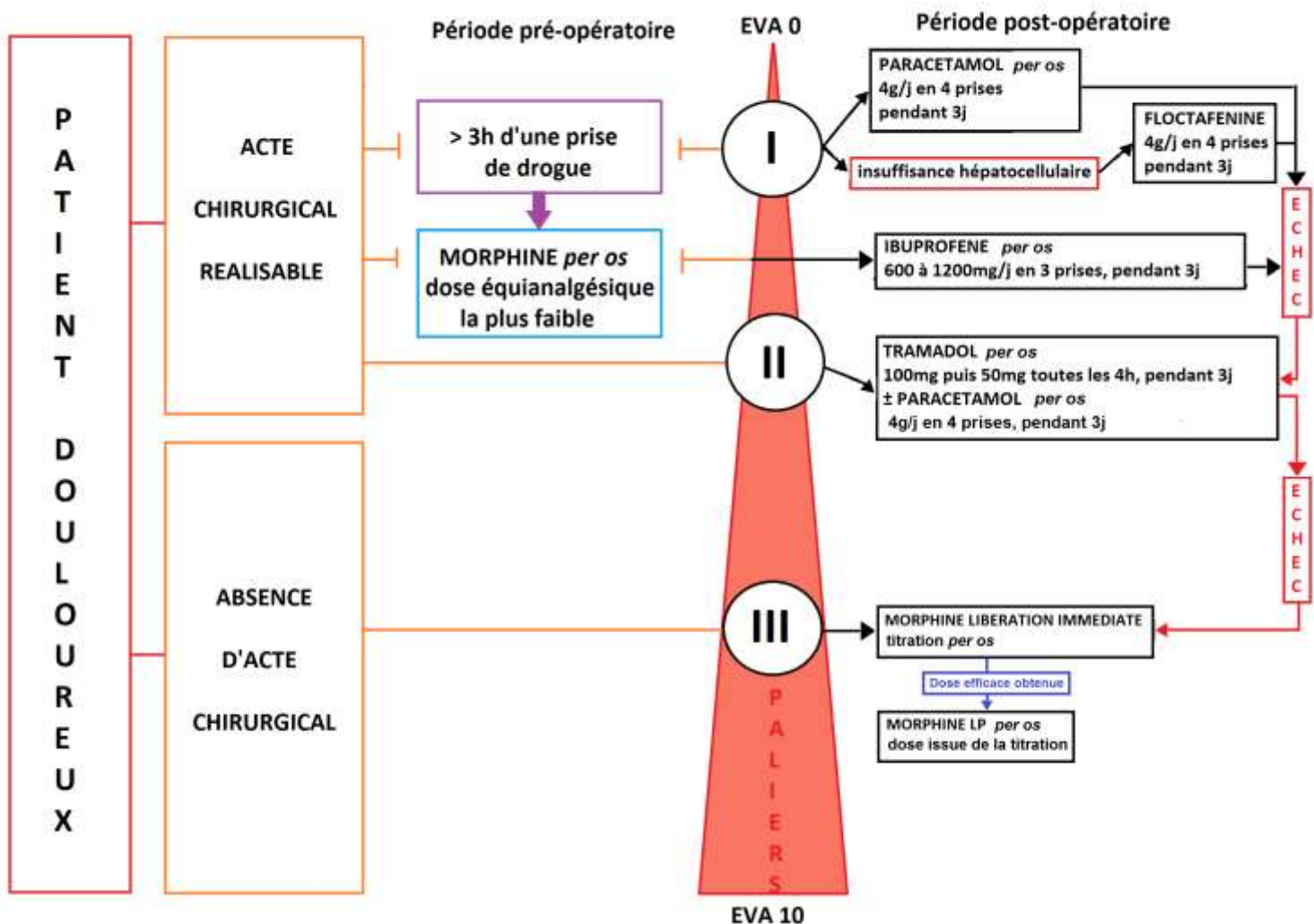


Figure 10 : Prise en charge de la douleur aiguë nociceptive en odontologie chez le patient dépendant aux opiacés

3 PATIENT SUBSTITUE

3.1 Particularités

Globalement, les thérapeutiques antalgiques chez le patient substitué aux opiacés sont identiques à celles du patient toxicomane (65). Mais il existe quelques particularités qu'il convient d'énoncer.

Au niveau pharmacologique, les durées d'analgésies fournies par la méthadone et la buprénorphine sont plus courtes que leurs durées de retrait de l'organisme : 4-8h versus 24-48h. Or, le médicament est administré toutes les 24-48h (4). On comprend aisément que le traitement de substitution ne suffit pas à traiter la douleur sur la totalité du nyctémère.

Le traitement de la douleur implique le plus souvent le maintien de la TSO, et la mise en place d'une antalgie/analgésie. On veillera à éviter les opiacés, dans la mesure du possible. De plus, il faut privilégier les durées d'action longues afin d'obtenir des concentrations plasmatiques stables et d'éviter des prises fréquentes risquant d'être mal interprétées (95). Comme nous l'avons vu précédemment, un état de tolérance analgésique ou d'hyperalgésie peut subvenir : avant de suspecter un tel état, il convient de vérifier que la pathologie n'empire pas (99).

Une attention est portée aux interactions avec les agents antifongiques comme le fluconazole, ou le kétoconazole. En effet, ces molécules inhibent partiellement l'une des enzymes métabolisant la buprénorphine et la méthadone, provoquant une augmentation plasmatique de ces molécules. Cela pourrait conduire à une réduction de la posologie des molécules de substitution aux opiacés concernées (89, 105).

Un syndrome de sevrage aigu peut être précipité lors d'utilisation d'opiacés aux propriétés agoniste-antagoniste (nalbuphine) ou aux propriétés antagonistes μ (naloxone). Ces molécules sont donc contre-indiquées chez le patient sous TSO (17).

Rassurer le patient fait partie intégrante de la thérapeutique, car l'anxiété du patient peut induire des comportements maladaptés : il faut donc lui signifier que le traitement de sa douleur est une priorité (99). L'obtention de son consentement éclairé s'inscrit dans la même

démarche, et il faut donc expliquer les bénéfices et risques du traitement antalgique que l'on souhaite mettre en place d'une part, et de l'acte thérapeutique d'autre part (99).

Un courrier pour le médecin traitant ainsi qu'aux autres médecins prescripteurs permettra une meilleure prise en charge globale du patient (99). De plus, pour toute prescription de palier III, un appel au médecin prescripteur ou si celui-ci est indisponible, à un Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-addictovigilance (CEIP), est primordial (cf. annexe). La date et le contenu des informations données et obtenues sont à relater dans le dossier médical du patient (26.).

Enfin, déterminer au préalable l'étiologie de la douleur est indispensable, car la prescription antalgique dans le cas de douleur par excès de nociception diffère de celle de la douleur neuropathique. En effet, dans le cadre d'une douleur neuropathique, des antidépresseurs et anticonvulsivants seront davantage efficaces qu'un antalgique, quel qu'il soit (99, 104).

3.2 Substitution par méthadone

3.2.1 Palier I de l'OMS

Pour les douleurs aiguës légères, la démarche à suivre est identique au patient dépendant : une prescription de molécules de palier I telles que le paracétamol ou un AINS, associé si nécessaire à un antibiotique, est donc de mise (8).

3.2.2 Palier II de l'OMS

Codéine et tramadol sont habituellement conseillés en première intention. Toutefois, la codéine semble nécessiter des doses plus importantes afin d'obtenir une efficacité équivalente aux doses prescrites aux patients non dépendants aux opiacés (49, 56).

Dans le cas d'une TSO par méthadone, on associe le traitement habituel à une analgésie multimodale (palier I) afin de diminuer le taux d'opioïdes (4, 104). Ainsi il est recommandé

de prescrire du tramadol, associé en règle générale à du paracétamol. Le MEOPA peut s'avérer utile si une anesthésie locale s'avère nécessaire (8).

Une évaluation rapprochée de l'antalgie est à établir, par téléphone ou en donnant une consultation de suivi d'urgence au patient (99).

Rappelons que seuls les analgésiques opioïdes peuvent voir leurs doses augmenter chez les patients sous méthadone (99).

En cas de doute quant au respect de la prescription, nous pouvons prescrire un test urinaire (99). Attention cependant au risque élevé de faux négatifs et faux positifs (56).

3.2.3 Palier III de l'OMS

Pour les douleurs aiguës sévères non soulagées par antalgiques de niveaux I et II, deux thérapeutiques sont envisageables (8) :

- Le maintien du TSO, associé à un opiacé fort à libération immédiate :
Sulfate de morphine, oxycodone ou hydromorphone peuvent ainsi être utilisés. Cela a l'avantage de permettre au patient de faire la distinction entre les deux traitements (99). Une fois la dose efficace obtenue, le praticien peut prescrire la molécule sous la forme de libération prolongée.
- Le fractionnement du TSO. Cela doit être réalisé par, ou avec l'accord, du médecin prescripteur. Le patient doit être prévenu que le traitement initial sera repris, une fois la douleur jugulée.

Dans les rares cas où le patient est tolérant aux très fortes doses d'antalgiques, le praticien peut également décider de garder le patient en observation lorsqu'il prend son traitement. Aussi, par principe de précaution, le praticien peut conserver un antagoniste opioïde comme la naltrexone à proximité (99).

Il est à noter que la rotation des opioïdes diminuerait l'hyperalgésie, surtout chez les patients substitués par méthadone (68, 89).

En ce qui concerne les douleurs chroniques sévères, on établit une association (8) :

- avec des opiacés à libération prolongée : morphine LP, oxycodone LP, hydromorphone LP, fentanyl patch,
- ou avec des molécules adjuvantes : antidépresseurs, antiépileptiques, corticoïdes.

3.2.4 Schéma récapitulatif

Ci-dessous figure le schéma de prescription antalgique chez le patient substitué par méthadone (cf. figure 11). Celui-ci ne présente que les paliers d'antalgiques II à III, car seuls ceux-ci diffèrent de la prescription chez le patient dépendant.

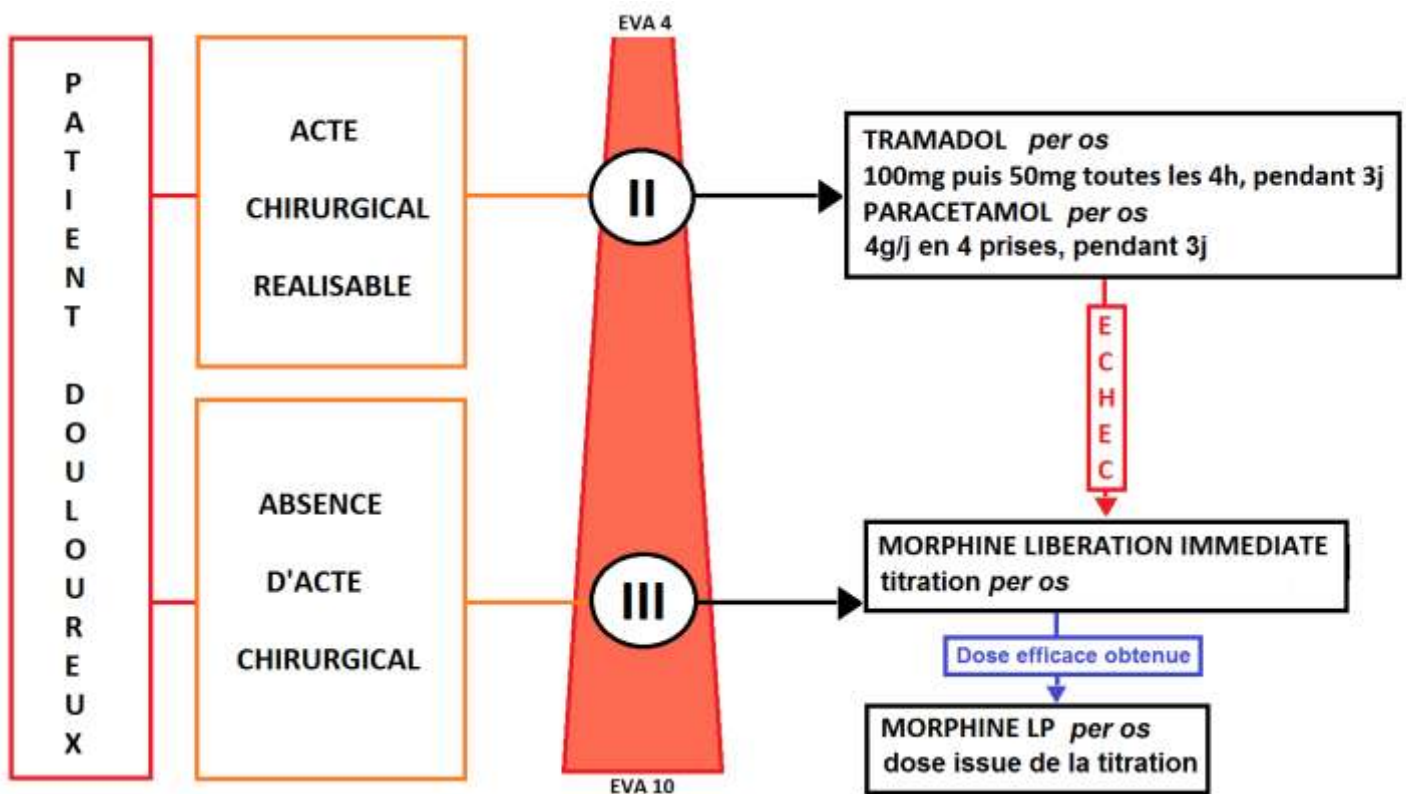


Figure 11 : Prise en charge de la douleur aiguë nociceptive en odontologie chez le patient substitué par méthadone

3.3 Substitution par buprénorphine

3.3.1 Palier I de l’OMS

Afin de prendre en charge les douleurs faibles, la démarche à suivre est, à l’instar de la méthadone, identique à celle du patient dépendant (8).

3.3.2 Palier II de l’OMS

Le problème rencontré avec la buprénorphine est sa haute affinité pour le récepteur μ (4). Afin de traiter la douleur modérée, il faut en conséquence discuter avec le médecin prescripteur d’un fractionnement, voire d’une augmentation des doses de buprénorphine, associée à une prescription de molécule de palier I (1).

Cependant, le retour au niveau antérieur de TSO peut s’avérer difficile (104). C’est pourquoi il convient de communiquer avec le médecin prescripteur avant la rédaction de la prescription, et d’informer le patient quant aux risques que cela implique. Toutes informations seront, bien entendu, à recopier dans le dossier du patient.

Enfin, en cas de prescription de buprénorphine, un appel à la pharmacie pouvant la délivrer est impératif. De plus, le nom de cette pharmacie devra être mentionné sur l’ordonnance.

3.3.3 Palier III de l’OMS

Lors de douleurs aiguës sévères, un arrêt de la buprénorphine est conseillé afin que la molécule se désolidarise des récepteurs opioïdes, suivi d’une titration de morphine à libération immédiate dès les premiers signes de sevrage (104). En cas de douleur non rapidement résolutive, la morphine titrée peut être convertie en morphine à libération prolongée. La douleur une fois disparue, le traitement par buprénorphine peut être repris avec précaution,

pour éviter le déclenchement d'un syndrome de sevrage précipité, en attendant l'apparition des signes de sevrage (1). Il convient d'en prévenir le patient le jour de la prescription.

Face à un patient souffrant de douleur chronique sévère, une substitution par de la méthadone est indiquée, et doit être effectuée par un addictologue (104).

Ces recommandations concernant les paliers II et III semblent difficiles à appliquer dans le milieu carcéral.

3.3.4 Schéma récapitulatif

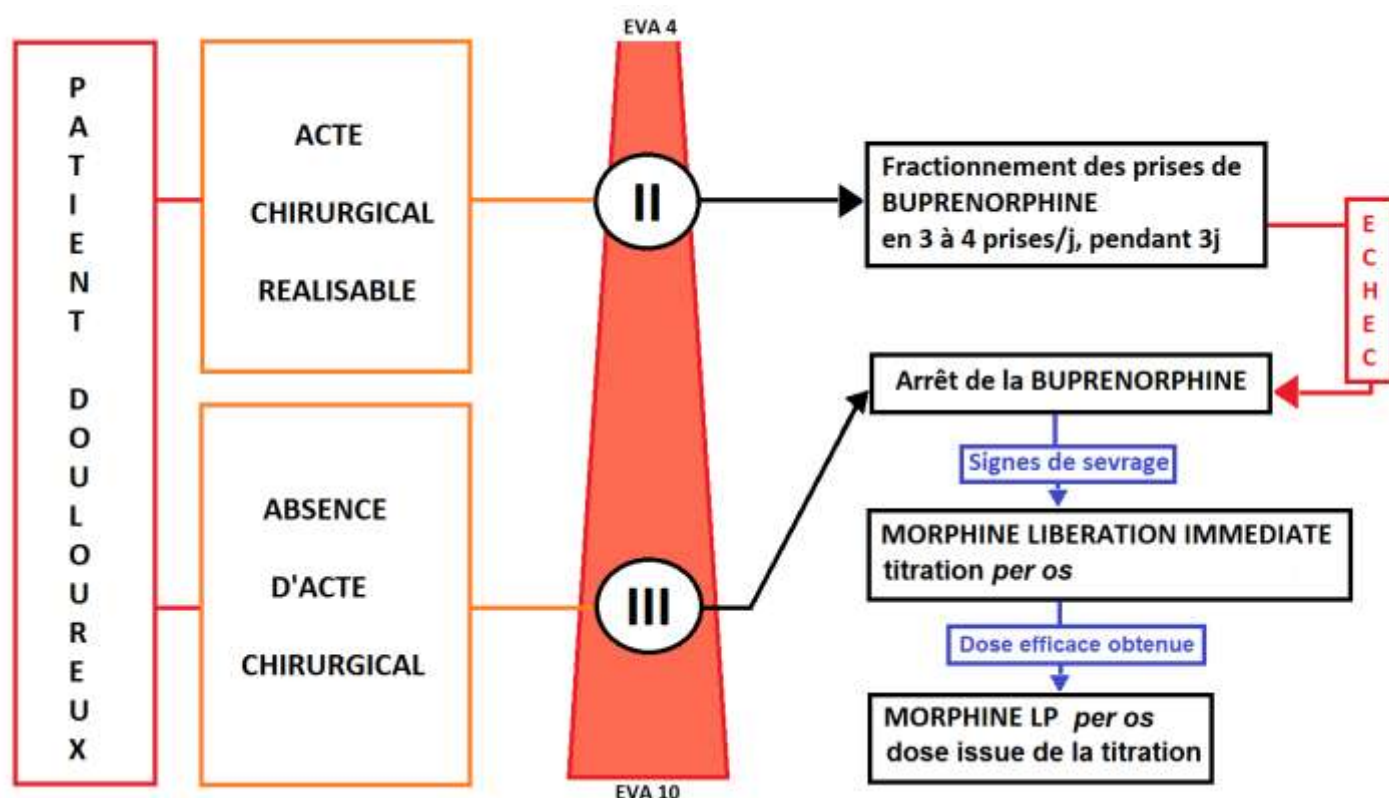


Figure 12 : Prise en charge de la douleur aiguë nociceptive en odontologie chez le patient substitué par buprénorphine

4 PATIENT SEVRÉ

4.1 Particularités

Le patient sevré des opiacés se distingue du patient dépendant ou substitué par son risque de rechute. Ce risque est estimé à 20%, et varie selon l'ancienneté de la toxicomanie d'après une revue de la littérature parue en 2012 (65). D'après une étude de cohorte de niveau de preuve 2 parue en 2010, le meilleur prédicteur de dépendance aux opioïdes est justement l'antécédent d'abus d'opioïdes (11). La toxicomanie est en effet une pathologie chronique, c'est pourquoi le praticien doit d'une part, veiller à éviter les opioïdes dès que possible et d'autre part, demander au patient depuis combien de temps il est sevré (65).

De plus, ce n'est pas parce que le patient est sevré des opiacés qu'il est sevré de ses éventuelles addictions supplémentaires. Il convient alors de vérifier la présence d'autres addictions avant d'établir notre prescription (65).

Notons qu'en présence d'un cas grave de pharmacodépendance et d'abus, une déclaration doit être faite aux CEIP (2).

4.2 Palier I de l'OMS

Il n'existe actuellement aucune recommandation précise quant à la prescription de molécules de palier I chez le patient sevré des opiacés. Cependant, étant donné le nombre très restreint de contre-indications à la prescription de paracétamol, et le fait qu'il ne s'agisse pas d'une molécule opiacée, il semble intéressant d'en prescrire chez ces patients en cas de douleur faible.

4.3 Palier II de l'OMS

Lors de douleurs aiguës, les antalgiques non morphiniques seront privilégiés, à cause du risque de rechute (25, 65).

L'utilisation d'opioïdes doit se faire avec précaution lors d'antécédents d'addiction. Dans ce cas ils seront préférés pour des douleurs nociceptives ou neuropathiques qui n'ont pas répondu aux antalgiques non-opioïdes (56).

Lors de douleurs chroniques, on adoptera le protocole utilisé chez le patient toxicomane actif (65).

4.4 Palier III de l'OMS

Il n'existe aucune recommandation validée quant à la prescription d'antalgiques de palier III chez le patient sevré. Cependant, la prise en compte du rapport entre le bénéfice d'une prise d'antalgiques morphiniques forts d'une part, et le risque de rechute lié à une douleur bucco-dentaire importante d'autre part, fait pencher la balance en faveur de la prescription d'un morphinique. La situation du patient sevré étant complexe, une évaluation en équipe pluridisciplinaire est vivement conseillée (65). Toutefois, le contexte d'urgence ne permettant pas la création tel dispositif, il convient de joindre les autres professionnels de santé dans un premier temps et de constituer si possible un réseau spécialisé dans un deuxième temps, afin de prendre en charge le patient dans les meilleures conditions.

4.5 Schéma récapitulatif

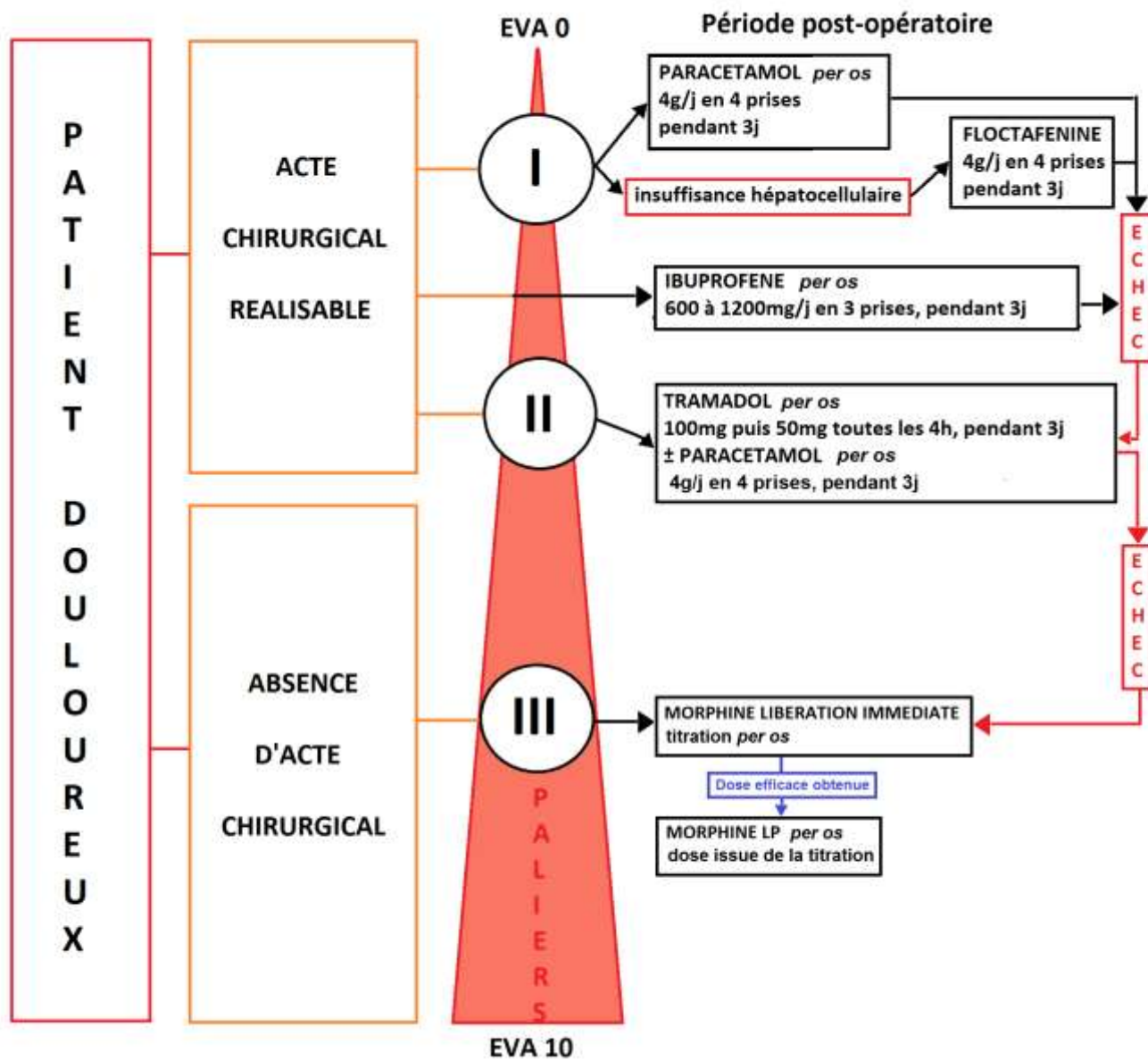


Figure 13 : Prise en charge de la douleur aiguë nociceptive en odontologie chez le patient sevré

CONCLUSION

Le patient dépendant aux opiacés, substitué ou sevré, comme nous avons pu le constater au fil de ce travail, est tout d'abord une personne fragilisée sur les plans biologique, psychologique et socio-professionnel. Son état bucco-dentaire est le reflet de cette précarité sociale.

L'action des opiacés sur le corps humain est assez complexe. Parmi les principaux effets répertoriés, l'analgésie et la tolérance sont bien documentés dans la littérature scientifique. Cependant, un second phénomène, l'hyperalgésie, a été découvert il y a une décennie et livre progressivement ses mécanismes. Ce phénomène remet notamment en question la prescription d'opiacés sur le long terme, et a permis l'élaboration de nouveaux modes de prise en charge de la douleur : l'analgésie multimodale.

En l'absence de recommandations nationales comme internationales, il n'est pas aisé de prescrire des antalgiques dits de palier II ou III aux patients dépendants aux opiacés, substitués ou sevrés. De plus, les quelques articles trouvés dans la littérature sont axés sur les domaines de l'anesthésie-réanimation. Cependant, grâce aux quelques recommandations existantes, un protocole de prescription peut être établi.

Ainsi, il est recommandé au praticien faisant face à un patient douloureux d'éviter la prescription d'opiacés, à l'exception des cas où l'évaluation de la douleur l'impose. Dans ce cas précis, la prescription devra comporter des antalgiques opiacés, associés si possible à des antalgiques non opiacés. Attention cependant aux doses des opiacés qu'il conviendra de majorer, sans pour autant créer un phénomène de sevrage ou de surdose chez notre patient. Les approches non médicamenteuses, comme l'hypnose ou l'acupuncture, n'ont pas été abordées en détail. Elles revêtent cependant une grande importance dans la prise en charge de la douleur, notamment d'origine bucco-dentaire.

La communication avec nos collègues médecins est indispensable, afin que la prise en charge se passe dans les meilleures conditions. L'abolition de l'origine de la douleur bucco-dentaire pour laquelle le patient vient consulter est l'objectif prioritaire, la finalité étant de trouver, lorsque cela est possible, un traitement global et à long terme pour celui-ci.

Pour conclure, la dépendance aux opiacés demeure un véritable sujet à controverses : elle doit faire face à de nombreuses barrières, que sont parfois, le manque de formation du personnel de santé d'un côté, et la réalité sociale de l'autre. Pour exemple, l'ouverture de « salles de shoot » à Paris, qui fait encore débat malgré la réussite de nombreuses expérimentations conduites à travers l'Europe.

LISTE DES ABREVIATIONS

AINS : Anti-Inflammatoires Non-Stéroïdiens

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

CEIP : Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-addictovigilance

CERTA : Centre d'Enseignement, de Recherche et de Traitement des Addictions

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

CSST : Centre de Soins Spécialisés aux Toxicomanes

DCI : Dénomination Commune Internationale

DREES : Direction de la Recherche, des Études de l'Évaluation et des Statistiques

EN : Echelle Numérique de la douleur

EVA : Echelle Visuelle Analogique de la douleur

EVS : Echelle Verbale Simple de la douleur

HAS : Haute Autorité de Santé

IASP : International Association for the Study of Pain

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IV : Intra-Veineux(-euse)

LP : Libération Prolongée

LSD : Lysergsäurediethylamid (terme allemand)

MEOPA : Mélange Equimolaire Oxygène-Protoxyde d'Azote

MILDT : Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie

NMDA : N-Méthyl-D-Aspartate

OEDT : Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONUDD : Office des Nations Unies Contre la Drogue et le Crime

ORL-1 : Opioid Receptor Like de type 1

PNUCID : Programme des Nations Unies pour le Contrôle International des Drogues

SIDA : Syndrome de l'Immunodéficience Acquise

TEP : Tomographie par Emission de Positons

TSO : Traitement de Substitution aux Opiacés

UE : Union Européenne

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

GLOSSAIRE

- **ABUS**

Il s'agit d'un mode de consommation d'une substance psychoactive susceptible d'induire des conséquences dommageables sur les plans physique, psychologique ou social pour le consommateur et son environnement (74).

- **ACCOUTUMANCE**

Ce terme général englobe les phénomènes de tolérance et de dépendance psychique et/ou physique (74).

- **ADDICTION**

L'addiction correspond à une relation de dépendance plus ou moins aliénante pour l'individu, à l'égard d'un produit ou d'une pratique. Elle est synonyme de pharmacodépendance (74).

- **ANALGESIE**

Correspond à l'abolition de la sensibilité à la douleur.

- **CENTRES D'EVALUATION ET D'INFORMATION SUR LA PHARMACODEPENDANCE-ADDICTOVIGILANCE (CEIP)**

Ce dispositif national est composé de 11 centres, dont les objectifs sont la surveillance des cas d'abus et de pharmacodépendance, ainsi que l'aide à la décision publique dans le domaine sanitaire et social. Ils possèdent une capacité d'expertise, et représentent un instrument d'information rapide et adaptée sur le potentiel d'abus et de dépendance des substances, leurs contextes d'usage et les risques de santé publique encourus.

- **COCAINE**

Il s'agit d'un alcaloïde psychoactif extrait des feuilles de la coca (*Erythroxylon coca*) et pourvu de propriétés psychostimulantes dont l'usage peut donner lieu à dépendance (41).

- **DEPENDANCE**

La dépendance concerne l'usage d'une substance psychoactive dont l'absence de consommation entraîne un malaise psychique, voire physique, incitant le consommateur devenu dépendant à reprendre sa consommation et à la pérenniser (74).

- **DOULEUR**

Selon l'IASP, la douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable liée à des lésions tissulaires réelles ou potentielles ou décrites en des termes évoquant de telles lésions.

- **DROGUE**

Etymologiquement et historiquement parlant, une drogue se définit comme toute substance pharmacologiquement active sur l'organisme. Tous les médicaments sont donc des drogues. Cependant, usuellement parlant, le mot « drogue » concerne toute substance psychoactive prêtant à une consommation abusive et pouvant entraîner des manifestations de dépendance (74).

- **GABA**

Acide Gamma-Amino-Butyrique : il s'agit d'un neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central (41).

- **HYPERALGESIE**

L'hyperalgésie est une diminution du seuil douloureux, provoquée par l'utilisation répétée d'opioïdes forts.

- **MANQUE**

Il s'agit d'un état temporaire de l'individu dépendant constituant une expérience récurrente du vide et du désir de plénitude, tenue pour être par elle-même susceptible de donner lieu à une dépendance (74).

- **OPIACE**

Il s'agit d'une substance contenant de l'opium, ou dérivée de celui-ci (41).

- **OPIOIDE**

Du grec « opion » (opium) et « eidos » (aspect), qui ressemble à l'opium. Un opioïde est une substance synthétique dont les effets sont similaires à ceux de la morphine (38, 41).

- **SENSIBILISATION**

Phénomène par lequel un organisme réagit de façon toujours plus intense à l'administration successive d'une même quantité de substance psychoactive ou à l'application de stimuli identiques (74).

- **SEVRAGE**

C'est le stade initial de la prise en charge de consommateurs qui sont physiquement dépendants à des substances psychoactives. Il consiste à priver le patient de la substance dont il est dépendant.

Le sevrage s'opère selon les cas en milieu hospitalier ou en ambulatoire, afin de limiter les malaises physique et psychique liés au manque et ce, que l'arrêt soit brutal ou progressif.

On parle également de cure de sevrage, familièrement appelée « cure de désintoxication ».

L'alternative au sevrage consiste en la prescription d'un traitement de substitution.

Cependant, depuis quelques années, les médicaments de substitution aux opiacés peuvent être prescrits comme une aide au sevrage, au moins dans les premiers temps de la recherche de l'abstinence (74).

- **STUPEFIANT**

Un stupéfiant est une substance inscrite sur les listes I et II des stupéfiants, établies par la Convention française de 1961 (74). Selon l'ANSM, les produits stupéfiants sont des substances psychoactives pouvant, dans le cadre d'un usage détourné, faire l'objet de pharmacodépendance ou d'abus.

• SUBSTITUTION

Le principe de la substitution est d'administrer au consommateur une substance ayant une activité pharmacologique similaire à celle du produit addictif, tout en (15) :

- évitant les effets physique et psychique du « manque »,
- stabilisant et/ou diminuant la consommation d'opiacés,
- mettant en place les aides psychologiques et sociales suffisantes pour réduire au minimum les risques de rechute.

Le patient peut alors se consacrer à élaborer un nouveau projet de vie. L'accompagnement médico-psychologique et social fait partie intégrante des traitements de substitution aux opiacés. Il l'aide à reconstruire un réseau familial affectif et professionnel et facilite la régularisation de ses problèmes (avec la justice, les organismes sociaux, médicaux etc.) (74).

Les deux principaux médicaments de substitution aux opiacés sont la buprénorphine et la méthadone. Le principe repose sur leur durée d'action, qui est beaucoup longue que l'héroïne, couvrant ainsi le nycthémère (64).

Un troisième traitement de substitution aux opiacés (TSO) existe, mais n'a pas reçu d'autorisation de mise sur le marché français : le levo-alpha-acétyl-méthadol (LAAM). C'est un opiacé de synthèse analogue par ses propriétés pharmacologiques à la méthadone, et indiqué dans le traitement de substitution des héroïnomanies (74, 99).

Il est important de noter que la consommation de médicaments de substitution détournés est désormais la principale consommation d'opiacés illicites de synthèse en Europe (76). Prenons pour exemple la buprénorphine, qui est moins dispendieuse, plus facile à obtenir et dont la pureté est davantage élevée et constante par rapport à l'héroïne (55).

• SURDOSAGE

Appelé overdose outre-Atlantique, le surdosage consiste en une intoxication aiguë, à l'issue parfois fatale, découlant de l'usage d'une substance psychoactive. Le MILDT précise que ce terme s'applique essentiellement aux intoxications par opiacés injectables ou par cocaïne.

- **TOLERANCE**

C'est un état d'adaptation dans lequel l'exposition à une drogue induit un changement qui résulte en une diminution progressive d'un ou plusieurs de ses effets (5).

- **TOXICOMANIE**

La toxicomanie tient son nom du grec « toxikon » poison, et « mania » folie.

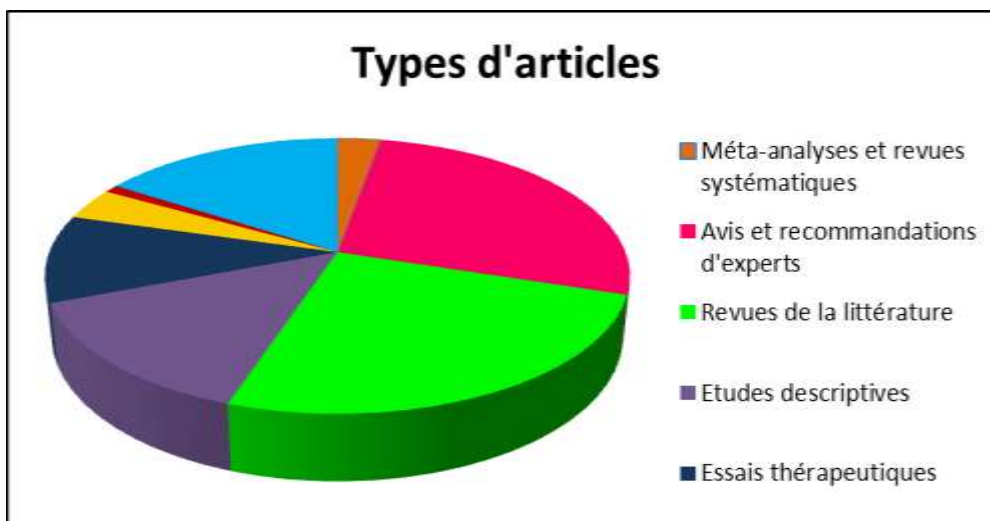
Selon le CERTA, la toxicomanie désigne l'usage habituel, excessif et préjudiciable de substances toxiques, ce qui engendre un état de dépendance psychique et/ou physique.

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

Un classement des différents types d'articles a été élaboré, ainsi qu'un graphique en indiquant les pourcentages :

Types d'articles	N° des articles	Objectif	n	Remarques
Revue de la littérature	4, 8, 15, 21, 24, 38, 43, 49, 50, 51, 58, 60, 62, 64, 65, 66, 68, 70, 74, 87, 91, 94, 97, 98, 101, 103, 106.			
Méta-analyses et revues systématiques	7, 39, 86.			
Avis et recommandations d'experts	1, 3, 5, 6, 9, 12, 16, 17, 20, 25, 26, 42, 45, 46, 52, 55, 56, 59, 61, 67, 71, 73, 85, 89, 90, 95, 99, 102, 104.			
Etudes descriptives	10, 53, 54, 63, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 88.			
Etude diagnostique	107	Elaborer un outil capable de repérer les individus à risque de développer des conduites aberrantes lors de la prescription d'opioïdes.	185	Bien menée
Etudes étiologiques	11	Analyser la prévalence et les facteurs de risque de dépendance aux opiacés chez les patients sous thérapie opiacée.	705	Cohorte, rétrospective, randomisée
	44	Analyser la prévalence et l'impact de la douleur chronique chez les patients des centres de soins primaires.	5438	Cohorte, 2e phase randomisée
	69	Déterminer l'impact des drogues illicites sur la santé bucco-dentaire.	52 toxicomanes par voie IV, 38 toxicomanes par voie non-IV, 60 témoins	Comparative, cas-témoins, non randomisée
	96	Evaluer la prévalence et les caractéristiques de la douleur chronique chez les patients substitués à la méthadone.	698	Cohorte, rétrospective, randomisée

Types d'articles	N° des articles	Objectif	n	Remarques
Essais thérapeutiques	13	Déterminer le pouvoir de sensibilisation de l'héroïne par rapport aux stimuli nociceptifs.	Non précisé	Non randomisé, groupes de 10 à 15 rats
	18	Comprendre le phénomène d'hyperalgésie aux opiacés.	82 patients dépendants à l'héroïne, 21 témoins	Comparatif, randomisé
	19	Analyser l'intolérance à la douleur chez les patients sevrés des opiacés.	18 patients sous méthadone, 18 patients sous buprénorphine, 18 témoins	Comparatif, non randomisé
	22	Analyser les mécanismes antinociceptifs des patients substitués par méthadone recevant de la morphine.	4 patients sous méthadone, 4 témoins	Comparatif, randomisé, petit n
	23	Analyser les réponses hyperalgésiques chez les patients substitués par méthadone.	16 patients sous méthadone, 16 témoins	Comparatif, non randomisé
	40	Déterminer l'origine de l'hyperalgésie aux opiacés, au niveau des récepteurs opioïdes.	Non précisé	Comparatif, non randomisé
	47	Comparer la sensibilité à la douleur des patients substitués par méthadone et des patients sous opiacés pour des douleurs chroniques.	10 patients substitués, 10 patients sous méthadone, 10 patients sous morphine, 10 témoins.	Comparatif, non randomisé
	57	Comparer les dosages morphiniques chez les patients atteints de SIDA, dépendants ou non à une substance.	44	Comparatif, non randomisé, bien mené
	72	Analyser le rôle des transporteurs de glutamate dans le développement de tolérance et d'hyperalgésie aux opiacés.	Non précisé	Comparatif, non randomisé, bien mené
	92	Analyser la perception douloureuse des patients dépendants aux opiacés, et des patients sevrés.	60 patients dépendants aux opiacés, 70 témoins	Comparatif, non randomisé, bien mené
	93	Analyser les réponses douloureuses entre des patients sevrés des opiacés et des patients témoins.	54 patients sevrés, 46 témoins	Comparatif, non randomisé, bien mené
Autres	2, 14, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 41, 48, 100, 105.			



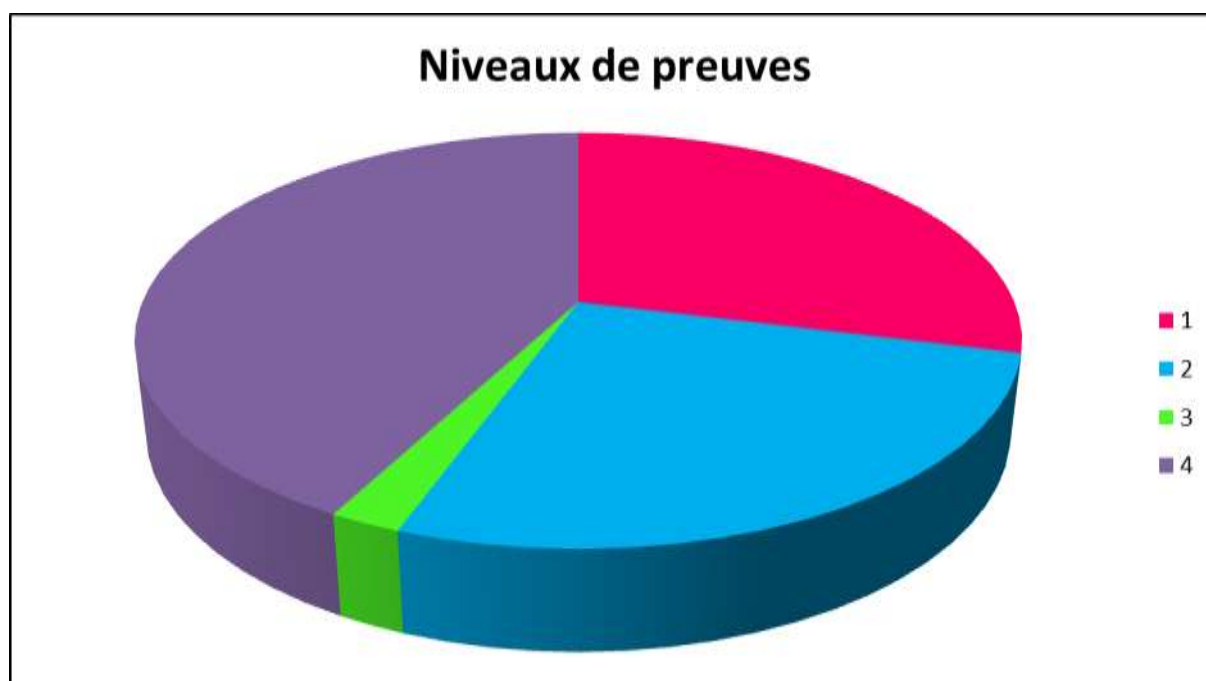
Les avis et recommandations d'experts (27%) sont pratiquement *ex aequo* avec les revues de la littérature (25%) d'après l'observation de ce graphique. Nous pouvons également visualiser la forte présence des études descriptives (14%) et des essais thérapeutiques (10%) en comparaison avec les autres types d'études cliniques.

Une analyse des niveaux de preuves scientifiques a été nécessaire afin de mener à bien cette thèse. Elle s'est basée sur le tableau ci-dessous, validé par l'OMS (45) :

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)	Grade des recommandations
Niveau 1 Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des études bien menées	A Preuve scientifique établie
Niveau 2 Essais comparatifs randomisés de faible puissance Études comparatives non randomisées bien menées Études de cohorte	B Présomption scientifique
Niveau 3 Études cas-témoins	C
Niveau 4 Études comparatives comportant des biais importants Études rétrospectives Séries de cas	Faible niveau de preuve

Cette analyse a permis la confection du tableau et du graphique suivants, récapitulant les niveaux de preuves des articles scientifiques contenus dans la bibliographie :

Niveaux de preuves scientifiques	N° des articles
1	17, 25, 39, 45, 55, 56, 61, 67, 73, 85, 86, 89, 104.
2	7, 11, 13, 18, 44, 47, 57, 72, 92, 93, 96, 107.
3	69
4	10, 19, 22, 23, 40, 53, 54, 63, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 88.



Le graphique ci-dessus permet de situer le pourcentage d'études utilisées dans la bibliographie selon leur niveau de preuve scientifique. Nous pouvons ainsi observer que les études de faible niveau de preuve sont majoritaires (42%), suivies par les études de fort niveau de preuve (29%) et de niveau de preuve modéré (27%).

ANNEXE

Coordonnées des dispositifs d'addictologie des Pays de la Loire :

➤ CEIP de Nantes

C.H.U Hôtel Dieu
Service de Pharmacologie clinique
Institut de biologie
9 quai Moncousu
44093 Nantes Cedex 1
02.40.08.40.96
<http://www.centres-pharmacodependance.net/nantes/>

➤ Service d'addictologie du CHU de Nantes

Hôpital Saint-Jacques
85 rue Saint-Jacques
44093 Nantes Cedex 1
02.40.84.61.16

➤ Réseau Toxicomanie de la Région Nantaise

373 Route de Clisson
44230 Saint Sébastien Sur Loire
02.28.01.43.18
<http://www.rtrn44.com/>

Dispositif national de renseignements sur les drogues et les dépendances :

➤ Drogues Info Service :

0 800 23 13 13 (appel gratuit depuis un poste fixe et au coût d'une communication ordinaire depuis un portable en composant le : 01 70 23 13 13)
<http://www.drogues-info-service.fr/>

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE.

Initiation et suivi du traitement substitutif de la pharmacodépendance majeure aux opiacés par buprénorphine haut dosage.
AFSSAPS, 2011.

2. AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE.

Communiqué de presse – Traitement substitutif aux opiacés – l’Afssaps diffuse une mise au point sur le bon usage de la Buprénorphine Haut Dosage.
AFSSAPS, 2011.

3. AHOSSI V, PERROT G, THERY L et coll.

Urgences odontologiques.
Encycl Méd Chir (Paris), Médecine d'urgence, 25-170-A-10, 2007.

4. ALFORD DP, COMPTON P et SAMET JH.

Acute pain management for patient receiving maintenance methadone or buprenorphine therapy.
Ann Intern Med 2006;**144**(2):127-134.

5. AMERICAN SOCIETY OF ADDICTION MEDICINE.

Definitions related to the use of opioids for the treatment of pain: consensus statement of the american academy of pain medicine, the american pain society, and the american society of addiction medicine.
ASAM, 2001.
<http://www.asam.org/advocacy/find-a-policy-statement/view-policy-statement/public-policy-statements/2011/12/15/definitions-related-to-the-use-of-opioids-for-the-treatment-of-pain-consensus-statement>

6. ANAES et CONSEIL DE L'ORDRE DES MEDECINS, CONSEIL DE L'ORDRE DES PHARMACIENS.

Modalités de sevrage des toxicomanes dépendants des opiacés.
ANAES, 1998.

7. ANGST M, CLARCK JD.

Opioid-induced hyperalgesia.
Anesthesiology 2006;**104**(3):570-587.

8. AUTHIER N, LLORCA PM et COURTY P.

Soulager la douleur chez les patients dépendants aux opiacés.
Courrier Addict 2008;**4**(10):11-13.

9. BELEMBERT J.

Addiction aux opiacés - Traitement de substitution.
InePsy , 2009.
<http://inepsy.sante.univ-nantes.fr/?p=1350>

10. BERG KM, ARNSTEN JH, SACAJIU G et KARASZ A.

Providers' experiences treating chronic pain among opioid-dependant drug users.
J Gen Intern Med 2009;**24**(4):82-488.

11. BOSCARINO J, RUKSTALIS M, HOFFMAN S et coll..

Risk factors for drug dependence among out-patients on opioid therapy in a large US healthcare system.
Addiction 2010;**105**:1776-1782.

12. BUTEL P.

L'opium, histoire d'une fascination.
Ann Histoire Sci Soc 1999;**54**(3):763-766.

13. CELERIER E, LAULIN JP, CORCUFF JB et coll.

Progressive enhancement of delayed hyperalgesia induced by repeated heroin administration : a sensitization process.

J Neurosci 2001;**21**(11):4074-4080.

14. CENTRE D'ENSEIGNEMENT, DE RECHERCHE ET DE TRAITEMENT DES ADDICTIONS.

Notions sur les addictions.

<http://cms.centredeaddictions.org/>

15. CHANDON M.

Anesthésie et analgésie chez le toxicomane.

XXVIIe Journée d'anesthésie réanimation de Picardie, Amiens, 16 juin 2010.

16. CHAUVIN M.

Physiologie et pharmacologie de la douleur. Collection Les essentiels.

Paris : Elsevier Masson 2006:323-334.

17. COMITE DES REFERENTIELS DE LA SOCIETE FRANCAISE D'ANESTHESIE ET DE REANIMATION.

Gestion périopératoire des traitements chroniques et dispositifs médicaux.

SFAR 2009;**28**:1046-1056.

18. COMPTON P, CANAMAR C, HILLHOUSE M et LING W.

Hyperalgesia in heroin dependant patients and the effects of opioid substitution therapy.

J Pain 2012;**13**(4):401-409.

19. COMPTON P, CHARUVAstra VC et LING W.

Pain intolerance in opioid-maintained former opiate addicts : effect of long-acting maintenance agent.

Drug Alcohol Dependence 2001;**63**:139-146.

20. CRIPS Ile-de-France et INPES.

Réduire les risques infectieux chez les usagers de drogues par voie intraveineuse.

CRIPS Ile-de-France, INPES, 2009.

21. DERVAUX A et LAQUEILLE X.

Addictions à l'héroïne et à la cocaïne.

Encycl Méd Chir (Paris), Psychiatrie, 37-396-A-10, 2009.

22. DOVERTY M, SOMOGYI A, WHITE J et coll.

Methadone maintenance patients are cross-tolerant to the antinociceptive effects of morphine.

Pain 2001;**93**:155-163.

23. DOVERTY M, WHITE J, SOMOGYI A et coll.

Hyperalgesic responses in methadone maintenance patients.

Pain 2001;**90**:91-96.

24. DUPEN A, SHEN D et ERSEK M.

Mechanisms of opioid-induced tolerance and hyperalgesia.

Pain Management Nursing 2007;**8**(3):113-121.

25. ELEDJAM JJ, VIEL E et JABER S.

Prise en charge en urgence de la douleur chez le toxicomane (éthylisme chronique exclu).

Journées méditerranéennes d'anesthésie réanimation et urgence, Nice, 17 et 18 juin 2004.

26. ENKEL B.

La douleur en odontologie: Pour une prise en charge de qualité.

Nantes : Centre Hospitalier Universitaire, Pôle odontologie, 2010.

27. ETAT FRANÇAIS.

Loi n°70-1320 du 31 décembre 1970 Relative aux mesures sanitaires de lutte contre la toxicomanie, et à la répression du trafic et de l'usage illicite des substances vénéneuses.

Journal Officiel de la République Française, 1971.

28. ETAT FRANÇAIS.

Annexes I et II de l'Arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants.

Code de la Santé Publique, 1990.

29. ETAT FRANÇAIS.

Arrêté du 31 mars 1999 fixant les spécifications techniques des ordonnances mentionnées à l'article R. 5194 du Code de la Santé Publique.

Journal Officiel de la République Française, 1999.

30. ETAT FRANÇAIS.

Article R5194, modifié par le décret n°2003-1296 du 26 décembre 2003.

Code de la Santé Publique, 2003.

31. ETAT FRANÇAIS.

Article L1110-5.

Code de la Santé Publique, 2004.

32. ETAT FRANÇAIS.

Article L4141-2, modifié par la loi n°2006-1640 du 21 décembre 2006.

Code de la Santé Publique, 2006.

33. ETAT FRANÇAIS.

Article R5132-29. Modifié par Décret n°2007-596 du 24 avril 2007.

Journal Officiel de la République Française, 2007.

34. ETAT FRANÇAIS.

Arrêté du 9 mars 2012 portant application de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de flunitrazépam administrés par voie orale, aux médicaments à base de buprénorphine administrés par voie orale, aux médicaments à base de clonazépam administrés par voie orale et à certains médicaments à base de clorazépate dipotassique administrés par voie orale.

Code de la Santé Publique, 2012.

35. ETAT FRANÇAIS.

Article R5132-30 Modifié par Décret n°2012-597 du 27 avril 2012.

Code de la Santé Publique, 2012.

36. ETAT FRANÇAIS.

Article R5132-31 Modifié par Décret n°2012-597 du 27 avril 2012.

Code de la Santé Publique, 2012.

37. ETAT FRANÇAIS.

Décret n° 2012-597 du 27 avril 2012 relatif à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

Journal Officiel de la République Française n°0102 du 29 avril 2012.

38. FLETCHER D.

Pharmacologie des opioïdes.

Encycl Méd Chir (Paris), Anesthésie-Réanimation, 36-371-A-10, 2011.

39. FURLAN A, SANDOVAL J, MAILIS-GAGNON A et TUNKS E.

Opioids for chronic noncancer pain : a meta-analysis of effectiveness and side-effects.

CMAJ 2006;174(11):1589-1594.

- 40. GARDELL L, KING T, OSSIPOV M et coll.**
Opioid receptor-mediated hyperalgesia and antinociceptive tolerance induced by sustained opiate delivery.
Neuroscience Letters 2006;**396**:44-49.
- 41. GARNIER M et DELAMARE J.**
Dictionnaire illustré des termes de médecine.
Paris : Maloine, 2004.
- 42. GOODMAN A.**
Addiction: Definition and implications.
Br J Addict 1990;**85**:1403-1408.
- 43. GUERIN G.**
La santé en prison.
Actual Dossier Santé Publique 2003;**44**:17-54.
- 44. GUREJE O, VON KORFF M, SIMON G et GATER R.**
Persistent pain and well-being.
J Am Med Assoc 1998;**280**(2):147-151.
- 45. HAUTE AUTORITE DE SANTE.**
Prévention et traitement de la douleur postopératoire en chirurgie buccale.
HAS, 2005.
- 46. HAUTE AUTORITE DE SANTE.**
Les médicaments des accès douloureux paroxystiques du cancer.
HAS, 2011.
- 47. HAY J, WHITE J, BOCHNER F et coll.**
Hyperalgesia in opioid-managed chronic pain and opioid dependant patients.
J Pain 2009;**10**(3):316-322.
- 48. HERGE.**
Le Lotus Bleu.
Paris : Casterman, 1946.
- 49. HUBERT-GROSSIN K, GEORGE Y et LABOUX O.**
Toxicomanie illicite : Manifestations bucco-dentaires et prise en charge odontologiques.
Odontostomatol 2003;**32**:119-134.
- 50. INSTITUT NATIONAL DE PREVENTION ET D'EDUCATION POUR LA SANTE.**
16 réponses sur l'héroïne.
INPES, 2010.
- 51. INSTITUT NATIONAL DU CANCER.**
La douleur en cancérologie.
INCa, 2010.
- 52. INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN.**
Classification of chronic pain, 2^e ed. Part III: Pain terms, a current list with definitions and notes on usage.
IASP Task force on taxonomy, 1994.
<http://www.iasp-pain.org/Content/NavigationMenu/GeneralResourceLinks/PainDefinitions/default.htm>
- 53. JAMISON R, KAUFFMAN J et KATZ N.**
Characteristics of methadone maintenance patients with chronic pain.
J Pain Symptom Management 2000;**19**(1):53-62.
- 54. JAUFFRET-ROUSTIDE M, COUTURIER E, LE STRAT Y et coll.**
Estimation de la séroprévalence du VIH et du VHC et profils des usagers de drogues en France, Etude InVS-ANRS Coquelicot, 2004.

Bull Epidemiol Hebdo 2006;**33**:244-247.

55. JOHNSON R, FUDALA P et PAYNE R.

Buprenorphine : considerations for pain management.
J Pain Symptom Management 2005;**29**(3):297-326.

56. KAHAN M, WILSON L, MAILIS-GAGNON A et SRIVASTAVA A.

Canadian guidelines for safe and effective use of opioids for chronic noncancer pain.
Can Fam Physician 2011;**57**:1269-1276.

57. KAPLAN R, SLYWKA J, SLAGE S et RIES K.

A titrated morphine analgesic regimen comparing substance users and non-users with AIDS-related pain.
J Pain Symptom Management 2000;**19**(4):265-273.

58. KARILA L, COSCAS S, LECACHEUX M et coll.

Conduites addictives.
Encycl Méd Chir (Paris), Traité de Médecine Akos, 7-0145, 2008.

59. KEMPFER J.

Opium et laudanum, l'alternative.
AutoSupport Usagers Drogues 1999;**17**:15-16.

60. KOPPERT W.

Opioid-induced hyperalgesia - Physiopathology and clinical relevance.
Acute Pain 2007;**9**:21-34.

61. KOPPERT W et SCHMELZ M.

The impact of opioid-induced hyperalgesia for postoperative pain.
Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2007;**21**(1):65-83.

62. KRAMER J et CAMERON D.

La pharmacodépendance.
OMS, 1975.

63. LAHAIE E, CADET-TAIROU A et JANSSEN E.

Composition de l'héroïne et connaissance des usagers.
OFDT, 2010.

64. LAQUEILLE X, EMIR EL HASSANI H et LOO H.

Toxicomanies aux médicaments opiacés.
Encycl Méd Chir (Paris), Psychiatrie, 37-396-A-15, 2010.

65. LAROCHE F, ROSTAING S, AUBRUN F et PERROT S.

Prise en charge de la douleur chez le toxicomane aux drogues dures (héroïne et cocaïne).
Rev Rhum 2012;**79**(4):306-311.

66. LAVAL F.

Diplôme universitaire de Santé Publique.
Ban public, 2009.
http://prison.eu.org/IMG/pdf/Sante_Publique_Penitentiaire_Franck_LAVAL_CD_UZERCHE.pdf

67. LEE M, SILVERMAN S, HANSEN H et coll.

A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia.
Pain Physician 2011;**14**:145-161.

68. LOW Y, CLARKE C et HUH B.

Opioid-induced hyperalgesia : a review of epidemiology, mechanisms and management.
Singapore Med J 2012;**53**(3):357-360.

69. MADINIER, HARROSCH J, DUGOURD M et coll.

Etat de santé bucco-dentaire des toxicomanes suivis au CHU de Nice.
Presse Med 2003;**32**:919-923.

70. MAO J.

Opioid-induced abnormal pain sensitivity: Implications in clinical opioid therapy.
Pain 2002;**100**:213-217.

71. MAO J.

Opioid-induced hyperalgesia.
Int Assoc Study Pain 2008;**16**(2):1-4.

72. MAO J, SUNG B, JI RR et LIM G.

Chronic morphine induces downregulation of spinal glutamate transporters: Implications in morphine tolerance and abnormal pain sensitivity.
J Neurosci 2002;**22**(18):8312-8323.

73. MEHTA V et LANGFORD R.

Acute pain management for opioid dependent patients.
Anaesthesia 2006;**61**:269-276.

74. MISSION INTERMINISTERIELLE DE LUTTE CONTRE LA DROGUE ET LA TOXICOMANIE.

Drogues illicites.
<http://www.drogues.gouv.fr/>

75. MISSION NATIONALE D'EXPERTISE ET D'AUDITS HOSPITALIERS.

Améliorer la prise en charge de la douleur aux urgences - Rapport intermédiaire.
MeaH, 2008.

76. OBSERVATOIRE EUROPEEN DES DROGUES ET DES TOXICOMANIES.

Etat du phénomène de la drogue en Europe.
OEDT, 2011.

77. OBSERVATOIRE FRANCAIS DES DROGUES ET DES TOXICOMANIES.

Usage au cours de la vie de substances psychoactives parmi les 17 ans.
OFDT, 2012.

78. OBSERVATOIRE FRANCAIS DES DROGUES ET DES TOXICOMANIES.

Usage au cours de la vie de substances psychoactives parmi les 18-44 ans.
OFDT, 2011.

79. OBSERVATOIRE FRANCAIS DES DROGUES ET DES TOXICOMANIES.

REceuil Commun sur les Addictions et les Prises en charge (RECAP).
OFDT, 2011.

80. OBSERVATOIRE FRANCAIS DES DROGUES ET DES TOXICOMANIES.

Drogues, chiffres clés.
OFDT, 2012.

81. OBSERVATOIRE FRANCAIS DES DROGUES ET DES TOXICOMANIES.

Estimation du nombre de personnes recevant un traitement de substitution depuis 1995.
OFDT, 2012.

82. OBSERVATOIRE REGIONAL DE LA SANTE, HAUTE-NORMANDIE.

La santé des détenus - Etat des lieux national.
ORS Haute-Normandie, 2004

83. OFFICE DES NATIONS UNIES CONTRE LA DROGUE ET LE CRIME.

Rapport mondial sur les drogues.
ONU, 2012.

84. ORGANE INTERNATIONAL DE CONTROLE DES STUPEFIANTS.

Rapport de l'Organe International de Contrôle des Stupéfiants pour 2008.
ONU, 2009.

85. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE.

Neurosciences : Usage de substances psychoactives et dépendance.
OMS, 2004.

86. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE.

Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence.
OMS, 2009.

87. PASTERNAK G.

Molecular biology of opioid analgesia.
J Pain Symptom Management 2005;**29**(5S):S2-S9.

88. PELES E, SCHREIBER S, GORDON J et ADELSON M.

Significantly higher methadone dose for methadone maintenance treatment (MMT) patients with chronic pain.
Pain 2005;**113**:340-346.

89. PENG P, TUMBER P et GOURLAY D.

Review article : perioperative pain management of patients on methadone therapy.
Can J Anesth 2005;**52**(5):513-523.

90. PERRIN D, AHOSSI V, LARRAS P et PARIS M.

L'urgence en odontologie. Collection Mémento.
Rueil Malmaison : CdP, 2008.

91. PESCI-BARDON C et PRECHEUR I.

Conduites addictives : tabac, alcool, psychotropes et drogues illicites. Impacts sur la santé buccodentaire.
Encycl Méd Chir (Paris), Médecine buccale, 28-915-M-10, 2010.

92. PUD D, COHEN D, LAWENTAL E et EISENBERG E.

Opioids and abnormal pain perception : new evidence from a study of chronic opioid addicts and healthy subjects.
Drug Alcohol Dependence 2006;**82**:218-223.

93. REN Z, SHI J, EPSTEIN D et coll.

Abnormal pain response in pain-sensitive opiate addicts after prolonged abstinence predicts increased drug craving.
Psychopharmacology 2009;**204**:423-429.

94. RESAU TOXICOMANIE DE LA REGION NANTAISE.

Les modalités de consommation des substances psychoactives.
RTRN, 2010.

95. RIEDER JP et WOLFF H.

Douleur, antalgie et milieu carcéral : quelles spécificités ?
Rev Méd Suisse 2010;**6**:1363-1367.

96. ROSENBLUM A, JOSEPH H, FONG C et coll.

Prévalence and characteristics of chronic pain among chemically dependant patients in methadone maintenance and residential treatment facilities.
J Am Med Assoc 2003;**289**(18):2370-2378.

97. ROVILLE M.

Du pavot à la morphine.
Sagascience, 2012.
http://www.cnrs.fr/cw/dossiers/dosbiodiv/index.php?pid=decouv_chapC_p3_c1&zoom_id=zoom_c1_2

98. SAVAGE S, KIRSH K et PASSIK S.

Challenges in using opioids to treat pain in persons with substance use disorders.
Addict Sci Clin Pract 2008;**4**(2):4-25.

99. SCIMECA M, SAVAGE S, PORTENOY R et LOWINSON J.

Treatment of pain in methadone-maintained patients.
Mount Sinai J Med 2000;**67**(5/6):412-422.

100. SOCIETE ANONYME DES PRODUITS F. BAYER ET Cie.

L'aspirine: Propriétés générales, application. La stomatose. L'héroïne. Document promotionnel.
Paris : Bayer et cie, 1900 (*circa*).

101. STANDARDS, OPTIONS & RECOMMANDATIONS SAVOIR.

Douleur et cancer. Prévenir et soulager la douleur tout au long de la maladie.
SOR Savoir Patient, 2007.
<http://www.e-cancer.fr/dmdocuments/guide-douleur-et-cancer.pdf>

102. VALLEUR M.

Contraintes et particularités propres aux polyconsommations.
Alcool Addictol 2007;**29**(4):384-389.

103. VANDERAH T, OSSIPOV L, LAI J et coll.

Mechanisms of opioid-induced pain and antinociceptive tolerance: descending facilitation and spinal dynorphin.
Pain 2001;**92**:5-9.

104. VICTORRI-VIGNEAU C, BRONNEC M, GUILLOU M et coll.

Prise en charge de la douleur aiguë chez les patients sous traitements de substitution aux opiacés.
Douleur Analg 2012;**25**:83-86.

105. VIDAL

Classification pharmacothérapeutique Vidal.
<http://contenu.univadis.fr/vidal/classifications/vidal/>

106. WALSH S et EISENBERG T.

The clinical pharmacology of buprenorphine: Extrapolating from the laboratory to the clinic.
Drug Alcohol Dependence 2003;**70**:S13-S27.

107. WEBSTER L et WEBSTER R.

Predicting aberrant behaviors in opioid-treated patients : preliminary validation of the opioid risk tool.
Pain Med 2005;**6**(6):432-442.

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Les aventures de Tintin (d'après HERGE, 1946).....	19
Figure 2 : L'héroïne en 1900 (d'après S.A. DES PRODUITS F. BAYER ET Cie, <i>circa</i> 1900)	20
Figure 3 : Les récepteurs aux opiacés	27
Figure 4 : Circuit dopaminergique mésolimbique (d'après l'OMS, 2004)	27
Figure 5 : Activation des récepteurs cellulaires (d'après l'OMS, 2004).....	29
Figure 6 : L'outil de risque opioïde (d'après LAQUEILLE et coll., 2010)	43
Figure 7 : Les voies de la douleur (d'après SAVAGE et coll, 2008).....	49
Figure 8 : EVA	53
Figure 9 : Mécanismes de l'analgésie aux opiacés	59
Figure 10 : Prise en charge de la douleur aiguë nociceptive en odontologie chez le patient dépendant aux opiacés.....	81
Figure 11 : Prise en charge de la douleur aiguë nociceptive en odontologie chez le patient substitué par méthadone	85
Figure 12 : Prise en charge de la douleur aiguë nociceptive en odontologie chez le patient substitué par buprénorphine	87
Figure 13 : Prise en charge de la douleur aiguë nociceptive en odontologie chez le patient sevré	90
 Tableau 1 : Tableau récapitulatif des différents opiacés	25
Tableau 2 : Ratio d'équianalgésie entre les opioïdes (d'après FLETCHER, 2011).....	71
Tableau 3 : Palier I et patient dépendant aux opiacés	75
Tableau 4 : Palier II et patient dépendant aux opiacés	77
Tableau 5 : Palier III et patient dépendant aux opiacés.....	79

PAVAGEAU (Claire) : La prescription antalgique en odontologie chez le patient dépendant aux opiacés ou sous traitement substitutif. 113 f. ; ill. ; tabl. ; 18 ref. ; 30cm. (Thèse : Chir.Dent. ; Nantes ; 2013)								
RESUME : La dépendance aux opiacés est un phénomène, d’une part, largement répandu dans le monde, et d’autre part peu étudié par la communauté scientifique. Ce paradoxe rend difficile la prise en charge des patients dépendants, plus précisément lorsqu’une prescription antalgique est nécessaire : peut-on, doit-on prescrire un opiacé à un patient qui en consomme déjà trop ? L’étude des différents opiacés, de leurs mécanismes et de leurs conséquences sur la douleur permet de déjouer certaines croyances du milieu médical quant à cette population marginalisée. Ainsi, l’utilisation d’une co-analgésie, voire d’opiacés forts lorsque la douleur la rend nécessaire, sont recommandées. Cependant, les modalités de l’analgésie de certains patients substitués demeurent épineuses. La communication avec le médecin traitant et les addictologues est donc primordiale.								
RUBRIQUE DE CLASSEMENT : Odontologie et Pharmacologie.								
MOTS CLES MeSH : <table><tr><td>- Douleur</td><td>- Pain</td></tr><tr><td>- Addiction</td><td>- Behavior, addictive</td></tr><tr><td>- Traitement de substitution aux opiacés</td><td>- Opiate substitution treatment</td></tr><tr><td>- Odontologie</td><td>- Dentistry</td></tr></table>	- Douleur	- Pain	- Addiction	- Behavior, addictive	- Traitement de substitution aux opiacés	- Opiate substitution treatment	- Odontologie	- Dentistry
- Douleur	- Pain							
- Addiction	- Behavior, addictive							
- Traitement de substitution aux opiacés	- Opiate substitution treatment							
- Odontologie	- Dentistry							
JURY : <i>Président :</i> Monsieur le Professeur Alain JEAN <i>Assesseur :</i> Madame le Docteur Eve MALTHIERY <i>Assesseur :</i> Monsieur le Docteur Jean-Yves GUILLET <u><i>Directrice de thèse :</i> Madame le Docteur Bénédicte CASTELOT-ENKEL</u> <u><i>Co-directrice de thèse :</i> Madame le Docteur Cécile DUPAS</u>								
ADRESSE DE L’AUTEUR : claire.pav@hotmail.fr								