

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE PHARMACIE

---

ANNEE 2012

N° 037

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

**Par**  
**Emilie Lefebvre**

---

*Présentée et soutenue publiquement le 21 Juin 2012*

Douleur et pharmacodépendance aux opiacés :  
d'un état des lieux vers l'amélioration des  
pratiques

**Président :** M. Alain PINEAU, Professeur de toxicologie

**Membres du Jury :** Mme Caroline VIGNEAU, MCU-PH Pharmacologie  
clinique au CEIP  
Mme Laura WAINSTEIN, Médecin de santé publique  
M. Michel TOUZE, Pharmacien d'officine

# TABLE DES MATIERES

|                                                                               |           |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>INTRODUCTION .....</b>                                                     | <b>8</b>  |
| <b>I) LES OPIACES .....</b>                                                   | <b>9</b>  |
| A) PHARMACOLOGIE DES OPIACÉS .....                                            | 9         |
| 1. <i>Quelques mots de définitions : .....</i>                                | 9         |
| 2. <i>Récepteurs aux opiacés .....</i>                                        | 9         |
| 3. <i>Interactions ligand-récepteur .....</i>                                 | 13        |
| a) <i>Notion d'affinité d'un ligand pour son récepteur.....</i>               | 13        |
| b) <i>L'activité intrinsèque .....</i>                                        | 14        |
| c) <i>Distinction des notions d'affinité et d'efficacité .....</i>            | 16        |
| 4. <i>Utilisations des opiacés .....</i>                                      | 18        |
| a) <i>Utilisation des opiacés dans la douleur .....</i>                       | 20        |
| b) <i>Utilisation détournée ou illicite d'opiacés.....</i>                    | 21        |
| c) <i>Principes généraux du traitement de substitution aux opiacés.....</i>   | 22        |
| d) <i>Utilisation des opiacés dans le TSO .....</i>                           | 24        |
| <i>La méthadone.....</i>                                                      | 25        |
| <i>La buprénorphine .....</i>                                                 | 30        |
| <i>Comparaison des MSO .....</i>                                              | 34        |
| B) DOULEUR ET OPIACÉS.....                                                    | 38        |
| 1. <i>Prévalence de la douleur chez les consommateurs d'opiacés .....</i>     | 38        |
| 2. <i>Hyperalgésie induite par les opiacés .....</i>                          | 39        |
| a) <i>Définition.....</i>                                                     | 39        |
| b) <i>Distinction entre tolérance et hyperalgésie .....</i>                   | 39        |
| c) <i>La mise en évidence de l'hyperalgésie induite par les opioïdes.....</i> | 40        |
| d) <i>Mécanisme de l'hyperalgésie .....</i>                                   | 41        |
| 3. <i>Tolérance croisée des opiacés.....</i>                                  | 44        |
| 4. <i>Difficultés d'évaluation et de prise en charge .....</i>                | 44        |
| <b>II) ETAT DES LIEUX AU CHU DE NANTES .....</b>                              | <b>47</b> |
| A) CONTEXTE SCIENTIFIQUE .....                                                | 47        |
| B) OBJECTIF DE L'ÉTUDE .....                                                  | 48        |
| C) MATÉRIEL ET MÉTHODE .....                                                  | 48        |
| 1. <i>Questionnaire .....</i>                                                 | 48        |
| 2. <i>Diffusion.....</i>                                                      | 51        |

|                                                                           |           |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 3. <i>Recueil et analyse</i> .....                                        | 52        |
| D) <b>RÉSULTATS</b> .....                                                 | 52        |
| 1. <i>Population</i> .....                                                | 52        |
| 2. <i>Dépistage de la consommation de substances illicites</i> .....      | 54        |
| a) <i>Etat des lieux</i> .....                                            | 54        |
| b) <i>Dépistage des consommations</i> .....                               | 57        |
| c) <i>Adaptation de l'attitude au profil du consommateur</i> .....        | 59        |
| d) <i>Substances problématiques</i> .....                                 | 60        |
| 3. <i>Prise en charge de la douleur</i> .....                             | 62        |
| a) <i>Adaptation thérapeutique</i> .....                                  | 62        |
| b) <i>Douleur et traitement de substitution</i> .....                     | 63        |
| c) <i>Opiacés et associations médicamenteuses</i> .....                   | 64        |
| d) <i>Adaptation des doses d'opiacés à administrer</i> .....              | 67        |
| 4. <i>En pratique</i> .....                                               | 71        |
| a) <i>Traitement substitutif</i> .....                                    | 71        |
| b) <i>Structures ressources</i> .....                                     | 72        |
| E) <b>VERS L'AMÉLIORATION DES PRATIQUES</b> .....                         | 72        |
| <b>III) DISCUSSION</b> .....                                              | <b>74</b> |
| 1. <i>Dépistage des consommations</i> .....                               | 74        |
| 2. <i>Opiacés comme substances problématiques</i> .....                   | 75        |
| 3. <i>Devenir du traitement de substitution</i> .....                     | 76        |
| 4. <i>Opiacés et interactions médicamenteuses</i> .....                   | 76        |
| 5. <i>Modifications des doses d'opiacés à administrer</i> .....           | 77        |
| a) <i>Chez un ancien usager des opiacés</i> .....                         | 77        |
| b) <i>Chez un consommateur d'opiacés illicites ou non prescrits</i> ..... | 77        |
| c) <i>Chez un patient sous buprénorphine</i> .....                        | 78        |
| d) <i>Chez un patient sous méthadone</i> .....                            | 80        |
| <b>CONCLUSION</b> .....                                                   | <b>81</b> |
| <b>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....                                  | <b>83</b> |

# LISTE DES FIGURES

|                                                                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1: Effet de substances de puissances différentes en fonction de leur dose.....                     | 13 |
| Figure 2 : Effet de substances d'efficacités différentes en fonction de leur dose.....                    | 15 |
| Figure 3: Comparaison des effets de substances en fonction de leur puissance et de leur efficacité.....   | 16 |
| Figure 4 : Puissance et efficacité des molécules opiacées.....                                            | 17 |
| Figure 5: Mécanismes de l'hyperalgésie .....                                                              | 43 |
| Figure 6 : Depuis combien de temps avez-vous obtenu votre thèse d'exercice ?.....                         | 52 |
| Figure 7 : Fréquence des questions posées lors du dépistage des consommations .....                       | 58 |
| Figure 8 : Les substances jugées problématiques.....                                                      | 60 |
| Figure 9 : Pourcentage de médecins qui modifie la stratégie thérapeutique suivant les consommations ..... | 62 |
| Figure 10 : Modification de la dose chez un ancien usager d'opiacés.....                                  | 67 |
| Figure 11 : Modification de la dose chez un consommateur d'opiacés illicites ou non prescrits .....       | 68 |
| Figure 12 : Modification de la dose chez un patient sous buprénorphine .....                              | 69 |
| Figure 13 : Modification de la dose chez un patient sous méthadone.....                                   | 70 |
| Figure 14 : Les substances pour lesquelles il faut un traitement substitutif .....                        | 71 |
| Figure 15 : Fiche courte sur la prise en charge de la douleur .....                                       | 73 |

# LISTE DES TABLEAUX

|                                                                                                       |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tableau 1: Effets pharmacologiques des différents types de récepteurs aux opiacés.....                | 12 |
| Tableau 2 : les médicaments opiacés et leurs utilisations thérapeutiques .....                        | 19 |
| Tableau 3 : Caractéristiques pharmacologiques des MSO.....                                            | 35 |
| Tableau 4 : Cadre réglementaire des MSO .....                                                         | 36 |
| Tableau 5 : Liste des services hospitaliers des médecins ayant répondu au questionnaire ...           | 54 |
| Tableau 6 :Nombre de patients rencontrés par an.....                                                  | 56 |
| Tableau 7 : Fréquence des classements des substances jugées problématiques par les<br>médecins .....  | 61 |
| Tableau 8 : Existe-t-il des médicaments que vous évitez de donner chez ces types de<br>patients?..... | 64 |
| Tableau 9 : Pourcentage de médecins qui évitent de donner certains médicaments .....                  | 65 |

# LISTE DES ABREVIATIONS

**AHU** : Assistant Hospitalo-Universitaire

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**BHD** : Buprénorphine Haut Dosage

**CAHA** : Chef de Clinique-Assistant des Hôpitaux

**CEIP** : Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance

**CHU** : Centre Hospitalo-Universitaire

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

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**MCU** : Maître de Conférence des Universités

**MSO** : Médicaments de Substitution aux Opiacés

**NMDA** : N-méthyl-D-Aspartate

**OFDT** : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanes

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**PH** : Praticien Hospitalier

**PU-PH** : Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

**TSO** : Traitement de Substitution aux Opiacés

**VIH** : Virus de l'Immunodéficience Humaine

# Introduction

Le Centre d’Evaluation et d’Informations sur la Pharmacodépendance (CEIP) au sein duquel j’ai effectué mon stage hospitalo-universitaire a plusieurs missions : le recueil et l’évaluation des cas de pharmacodépendance et d’abus des substances psychoactives, le développement de l’information sur le risque de pharmacodépendance et d’abus, et la réalisation de travaux de recherche sur les risques de la pharmacodépendance. Les CEIP sont également des structures d’informations auprès des professionnels de santé et à ce titre, ils sont souvent sollicités par des professionnels de santé. Au sein du CEIP de Nantes, les questions les plus fréquentes sont celles qui portent sur la prise en charge de la douleur, notamment sur l’utilisation de certains antalgiques, chez des patients pharmacodépendants ou sous traitement de substitution aux opiacés. Il n’existe aucune recommandation officielle sur ce sujet. Le CEIP de Nantes a donc formé un groupe de travail multidisciplinaire constitué de pharmacologues, d’addictologues, d’anesthésistes et de médecins de santé publique afin de réfléchir à cette problématique. De cette manière, ils ont élaboré des documents d’informations et d’aide pour la pratique clinique des équipes médicales du CHU de Nantes. Avant la diffusion large de ces documents et des formations qui en découlent, un état des lieux des pratiques et des connaissances médicales au CHU de Nantes était indispensable et a été réalisé grâce à un questionnaire diffusé à tous les médecins du CHU.

Ce travail synthétise les résultats de l’état des lieux réalisé au CHU de Nantes sur la prise en charge de la douleur chez les patients consommant des opiacés sous toutes leurs formes, qu’ils soient illégaux ou non, prescrits ou non, ou encore administrés dans la cadre d’un traitement de substitution des opiacés.

Dans une première partie générale, les propriétés pharmacologiques des opiacés seront exposés. Puis, leur usage toxicomane ou médical et l’hyperalgésie induite par les opiacés seront expliqués. Dans une deuxième partie les réponses au questionnaire diffusé au CHU seront analysées. La troisième partie élaborera une discussion sur l’état actuel des connaissances et des pratiques des médecins à partir des résultats de l’enquête.

# I) LES OPIACES

## A) Pharmacologie des opiacés

### 1. Quelques mots de définitions :

L'opium, suc obtenu par incision des capsules de pavot *Papaver somniferum*, est utilisé depuis des milliers d'années pour combattre la douleur, la toux et les diarrhées mais aussi pour ses effets psychotropes. La dépression respiratoire est l'effet indésirable majeur avec la dépendance. La morphine est le composé le plus actif de l'opium et a été le premier alcaloïde isolé du règne végétal. De nombreux analogues de la morphine ont été synthétisés au début du XX<sup>ème</sup> siècle et rapidement utilisés en thérapeutique. Parmi ces analogues certains ont des propriétés antagonistes de la morphine. On regroupe sous le terme général « opioïdes » toute molécule capable de se fixer sur les récepteurs aux opiacés ce qui inclut les dérivés naturels ou semi-synthétiques de l'opium mais aussi les substances synthétiques qu'elles soient agonistes ou antagonistes ainsi que les peptides opioïdes endogènes. Le terme « opiacé » avant réservé aux molécules issues du pavot, se confond maintenant avec le terme « opioïde ».

### 2. Récepteurs aux opiacés

Les récepteurs aux opiacés sont des récepteurs à sept hélices transmembranaires couplés à une protéine G. Leur activation conduit habituellement à une hyperpolarisation du neurone sur lequel ils se trouvent. Les opioïdes ont une action bien établie sur ces neurones (*Katzung, 2006*) : ils ferment les canaux calciques et ainsi diminuent la libération de

neuromédiateurs tels que le glutamate, la sérotonine et la substance P ; et ils hyperpolarisent, inhibant de ce fait les neurones post-synaptiques. Les principaux effets physiologiques résultant de l'activation des récepteurs aux opioïdes sont :

- Analgésie : la douleur a deux composantes, une sensitive et l'autre affective (émotionnelle). Les analgésiques opioïdes sont uniques en ce qu'ils peuvent réduire les deux aspects de l'expérience de la douleur
- Euphorie ou dysphorie
- Sédation : une somnolence et un obscurcissement de la conscience peuvent apparaître. Il n'y a pas ou peu d'amnésie
- Dépression respiratoire : tous les opiacés peuvent produire une dépression respiratoire notable en inhibant les centres respiratoires du tronc cérébral
- Inhibition de la toux
- Myosis
- Nausées et vomissements
- Diminution du péristaltisme intestinal aboutissant à une constipation
- Hypotension orthostatique

L'administration d'opiacés s'accompagne invariablement de l'apparition d'une tolérance et d'une dépendance physique et psychique.

La tolérance apparaît dès la première administration mais ne se manifeste cliniquement qu'après deux à trois semaines de traitement et ne se développe pas de façon égale pour toutes les effets des opiacés. Ainsi, on peut observer une tolérance rapide pour les effets analgésiques, émétiques et de dépression respiratoire alors que la tolérance est pratiquement inexistante dans l'expression du myosis et de la constipation. Il existe une tolérance croisée entre les différents opiacés mais le développement de la tolérance est nettement moins prononcé pour les agonistes partiels.

La dépendance physique se définit par l'apparition d'un syndrome de sevrage lorsque la prise d'opiacés est arrêtée brusquement ou à la suite de l'administration d'un antagoniste. On observe alors : rhinorrhée, larmoiement, bâillements, frissons, hyperventilation, hyperthermie, mydriase, myalgies, diarrhées, vomissements, anxiété. Le degré de sévérité et la durée du syndrome de sevrage varient selon les opiacés. Ainsi, des signes apparaissent 6 à 10h après la dernière prise de morphine ou d'héroïne, atteignent un pic d'intensité autour de 36h à 48h et disparaissent au bout de 5 jours. Par contre, l'arrêt de la prise de méthadone conduit à un syndrome qui s'exprime pleinement après plusieurs jours et qui peut durer jusqu'à deux semaines. Il est cependant moins prononcé que celui dû à l'arrêt de la morphine ou de l'héroïne. Le syndrome de sevrage aux agonistes partiels présente des signes en partie différents de celui de la morphine. Il s'agit surtout d'anorexie, d'anxiété, de tachycardie, de frissons, et de crampes abdominales. (*Schorderet, 1998*)

Les effets pharmacologiques des opiacés peuvent être cependant légèrement différents selon la molécule utilisée (*Katzung, 2006*). Ceci est expliqué en partie par l'existence de sous types de récepteurs aux opioïdes et la présence d'une affinité différente des molécules pour ces récepteurs. On dénombre trois types de récepteurs opioïdes :  $\mu$  (*mu*),  $\kappa$  (*kappa*) et  $\delta$  (*delta*). Ils sont localisés dans diverses zones du système nerveux central et périphérique et leur activation conduit à divers effets :

- Les récepteurs  $\mu$  se retrouvent dans le striatum, le noyau caudé et la corne dorsale de la moelle épinière. Ils sont sélectifs des enképhalines 1 et 2 et ont une affinité très élevée pour la morphine. Leur activation entraîne : analgésie ( $\mu 1$ ) dépression respiratoire ( $\mu 2$ ), myosis, constipation et euphorie.
- Les récepteurs  $\kappa$  sont localisés surtout dans la moelle épinière et leur activation provoque analgésie, dépression respiratoire modérée, myosis et effets psychodysléptiques. Ils sont sélectifs de la dynorphine et ont une affinité moyenne pour la morphine.
- Les récepteurs  $\delta$  se rencontrent surtout dans la moelle épinière et leur activation provoque une analgésie spinale.

Les effets pharmacologiques résultants de l'activation des différents sous-types de récepteurs centraux et périphériques sont résumés dans le tableau suivant :

|                                       | Sous-types de récepteurs aux opiacés |          |     |
|---------------------------------------|--------------------------------------|----------|-----|
|                                       | $\mu$                                | $\delta$ | K   |
| <b>Analgésie</b>                      |                                      |          |     |
| Périphérique                          | ++                                   | 0        | ++  |
| Spinale                               | ++                                   | ++       | +   |
| Suprspinale                           | +++                                  | 0        | 0   |
| <b>Autres effets pharmacologiques</b> |                                      |          |     |
| Dépression respiratoire               | +++                                  | ++       | 0   |
| Myosis actif                          | ++                                   | 0        | +   |
| Constipation                          | ++                                   | ++       | +   |
| Euphorie                              | +++                                  | 0        | 0   |
| Dysphorie                             | 0                                    | 0        | +++ |
| Sédation                              | ++                                   | 0        | ++  |
| Dépendance physique                   | +++                                  | 0        | +   |

*Tableau 1: Effets pharmacologiques des différents types de récepteurs aux opiacés*

Les opiacés endogènes (également appelés « peptides opioïdes ») sont subdivisés en trois groupes : les enképhalines, les endorphines et les dynorphines. Les différences structurales entre tous ces peptides confèrent à ces molécules des affinités différentes pour

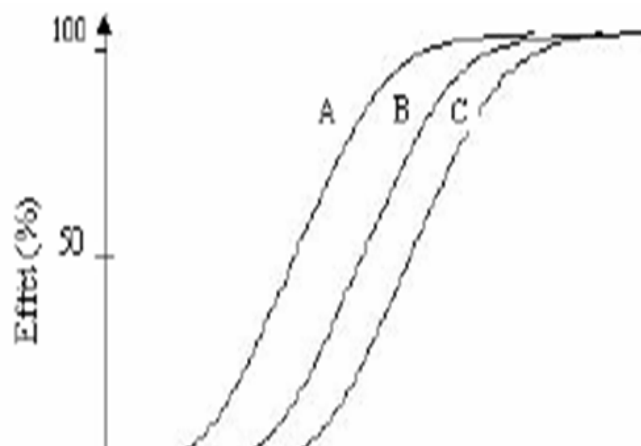
les trois sous-types de récepteurs opioïdiques. Ils sont dégradés par l'action de peptidases appelées les aminopeptidases et enképhalinases.

### 3. Interactions ligand-récepteur

Les interactions ligand-récepteur ont une grande importance lorsqu'on parle d'opiacés dans le sens où les molécules opiacées utilisées en thérapeutique ou de manière illicite peuvent avoir des effets différents sur leur récepteur. Étendre l'analyse des interactions ligands-récepteurs au-delà de l'étape initiale de la liaison de la molécule au récepteur pose plusieurs problèmes comme la nature de la relation entre la concentration de complexe ligand-récepteur formé et l'intensité de la réponse pharmacologique. Un ligand possède donc deux aspects : son affinité et son efficacité envers un récepteur (*Goodman, 1998*).

#### *a) Notion d'affinité d'un ligand pour son récepteur*

L'affinité mesure l'attractivité d'un ligand pour son récepteur. La relation effet-dose du ligand est une notion fondamentale en pharmacologie ; elle est représentée sur la figure 1. La dose efficace 50 est définie par la dose de substance pour laquelle on obtient 50% de l'effet maximum.



*Figure 1: Effet de substances de puissances différentes en fonction de leur dose*

Même s'il n'y a pas de lien direct entre le concept d'affinité et de puissance, il est vrai que les substances les plus puissantes ont une affinité pour leur récepteur le plus souvent élevée. On peut donc confondre ces deux notions.

Ainsi sur ce schéma, on dira que le ligand A est plus puissant (donc plus affin pour le récepteur) que le ligand B qui est plus puissant que le ligand C car le Dose efficace 50 est plus faible.

### *b) L'activité intrinsèque*

C'est la capacité d'une molécule à activer un récepteur après sa liaison. L'activité intrinsèque est définie par l'effet maximal induit quand tous les récepteurs sont occupés. Cette réponse maximale est appelée « efficacité » et elle varie d'un ligand à un autre en fonction son activité intrinsèque. C'est aussi elle qui définit quel type d'agoniste est un ligand pour son récepteur.

Les ligands peuvent être répartis en 3 groupes en fonction de leur activité intrinsèque :

- Les agonistes entiers ou purs qui peuvent produire l'effet maximal
- Les agonistes partiels qui se fixent sur le récepteur mais ne peuvent pas produire d'effet maximal
- Les antagonistes qui se fixent sur les récepteurs mais qui n'ont aucun effet.

La figure 2 représente l'effet de substances d'efficacités différentes en fonction de leur dose.

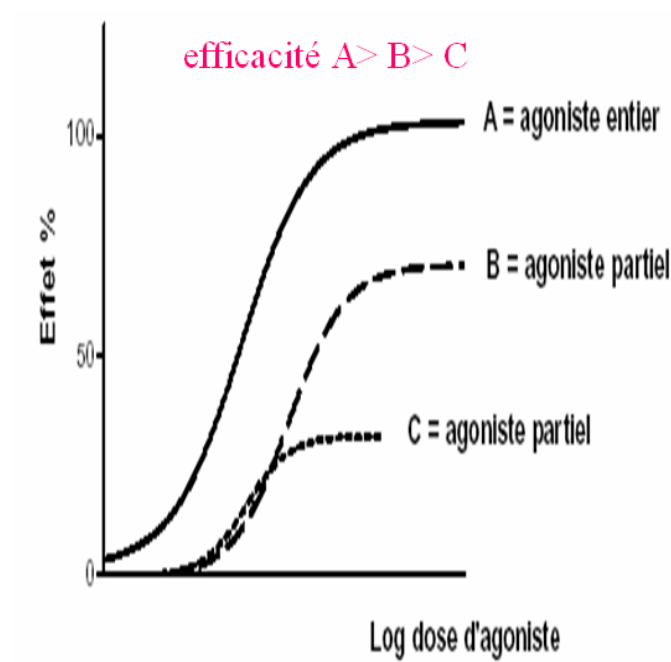


Figure 2 : Effet de substances d'efficacités différentes en fonction de leur dose

Sur ce schéma, A est plus efficace que B qui est plus efficace que C dans le sens où l'effet maximum atteint est plus faible pour le ligand C.

### c) Distinction des notions d'affinité et d'efficacité

Les notions d'affinité et d'efficacité sont donc différentes. Une substance peut être très affine pour un récepteur donné mais peu efficace sur celui-ci et *vice versa*. La figure 3 compare les courbes doses-effets de 4 substances différentes en termes d'affinité et d'efficacité :

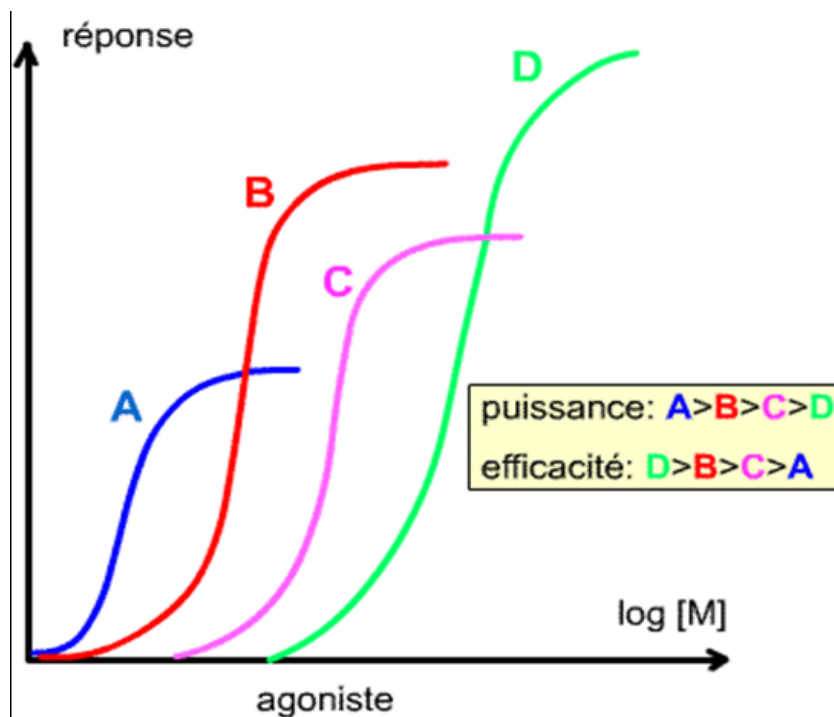


Figure 3: Comparaison des effets de substances en fonction de leur puissance et de leur efficacité

La substance A est un ligand plus puissant puisqu'il faut en administrer une dose moins importante pour obtenir son effet maximum. Par contre, D est le plus efficace car la réponse qu'il induit est plus forte que celle induite par les autres molécules.

Ces notions peuvent s'appliquer à tous les types de récepteurs, opiacés ou non. En ce qui concerne les opiacés les molécules employées, en thérapeutique ou de manière illicite, vont avoir des effets différents sur les récepteurs opioïdes tant par leur propriété agoniste ou antagoniste que par leur affinité pour ces récepteurs. Ainsi on peut rapprocher les courbes de la figure 3 aux différentes molécules opiacées comme sur la figure 4 (Goodman, 1998) :

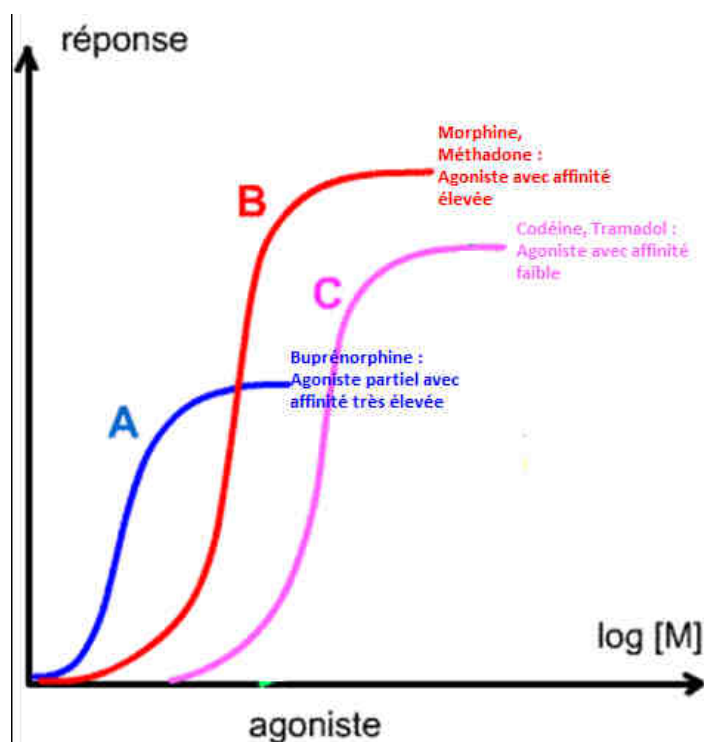


Figure 4 : Puissance et efficacité des molécules opiacées

#### **4. Utilisations des opiacés**

Les opiacés sont aujourd'hui largement utilisés dans la thérapeutique. Les principales molécules opiacées utilisées et leurs principales caractéristiques pharmacologiques sont résumées dans le tableau 2 (*Goodman, 1998*) :

| Molécules          | Exemples de spécialités   | Indication                                    | μ                                  | κ                          | δ                      |
|--------------------|---------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------|------------------------|
| Agonistes purs     |                           |                                               |                                    |                            |                        |
| Morphine           | Skénan®<br>Actiskénan®    | Douleur                                       | Ag<br>affinité élevée              | Ag<br>affinité faible      | Ag<br>affinité faible  |
| Fentanyl           | Durogésic®<br>Actiq®      |                                               |                                    |                            |                        |
| Hydromorphone      | Sophidone®                |                                               |                                    |                            |                        |
| Oxycodone          | Oxycontin®<br>Oxynorm®    |                                               |                                    |                            |                        |
| Péthidine          | Péthidine®                |                                               |                                    |                            |                        |
| Méthadone          | Méthadone®                | TSO                                           |                                    |                            |                        |
| Tramadol           | Topalgic®<br>Contramal®   | Douleur                                       | Ag<br>affinité faible              | Ag<br>affinité faible      | Ag<br>affinité faible  |
| Codéine            | Codenfan®<br>Codoliprane® | Douleur, Toux                                 |                                    |                            |                        |
| Agonistes partiels |                           |                                               |                                    |                            |                        |
| Buprénorphine      | Subutex®<br>Temgésic®     | TSO                                           | Ag partiel<br>affinité très élevée | Ag<br>affinité très élevée | Ag<br>affinité élevée  |
| Nalbuphine         | Nalbuphine®               | Douleur                                       | Ag partiel<br>affinité élevée      | Ag<br>affinité élevée      | Ag<br>affinité faible  |
| Nalorphine         | Nalorphine®               | Dépression<br>respiratoire due<br>aux opiacés |                                    |                            |                        |
| Antagonistes       |                           |                                               |                                    |                            |                        |
| Naloxone           | Narcan®                   | Dépression<br>respiratoire due<br>aux opiacés | Ant<br>affinité élevée             | Ant<br>affinité élevée     | Ant<br>affinité élevée |
| Naltrexone         | Nalorex®<br>Revia®        | Sevrage opiacés<br>et alcoolique              |                                    |                            |                        |

Tableau 2 : les médicaments opiacés et leurs utilisations thérapeutiques

*Ant : Antagoniste*

*Ag : Agoniste*

*Ag partiel : Agoniste partiel*

### *a) Utilisation des opiacés dans la douleur*

Nous avons vu dans le chapitre précédent que l'activation des récepteurs opioïdes conduisait à une analgésie périphérique, spinale et supraspinale. Pour traiter la douleur on doit donc faire appel à des opiacés agonistes ayant une efficacité et une puissance suffisante pour entraîner une antalgie.

La morphine est dans ce domaine l'opioïde classique de référence. C'est un agoniste des récepteurs aux opiacés ayant une affinité élevée pour les récepteurs  $\mu$  et une affinité faible pour les récepteurs  $\delta$  et  $\kappa$ . D'autres molécules dérivées de la morphine et ayant les mêmes propriétés sont utilisées : le fentanyl, l'hydromorphone et l'oxycodone.

La morphine et ses dérivés sont utilisés comme analgésiques opioïdes de niveau III dit «forts» selon la classification de l'OMS et sont indiqués dans les douleurs chroniques résistantes aux autres antalgiques et les crises hyperalgiques rencontrées dans certaines affections médicales (infarctus du myocarde, coliques hépatiques et néphrétiques...).

Au niveau central, la morphine provoque la sédation et une suppression quasi totale de la douleur. Ceci grâce à l'élévation du seuil de perception de la douleur, par inhibition de libération de substance P (neuromédiateur spécifique des voies nerveuses contrôlant les sensations douloureuses) et par activation des systèmes inhibiteurs bloquant ainsi l'action des neurones impliqués dans les phénomènes douloureux (voies ascendantes de la douleur).  
(Goodman, 1998)

La morphine provoque donc chez les sujets un état d'indifférence aux stimuli douloureux, par l'intermédiaire de ses récepteurs spécifiques  $\mu$ ,  $\delta$  et  $\kappa$ , entraînant ainsi d'autres effets, considérés alors comme indésirables :

- myosis (par activation des récepteurs  $\mu$ ,  $\delta$  et  $\kappa$ )
- dépression respiratoire, avec diminution de la fréquence et de l'amplitude des mouvements respiratoires (activation des récepteurs  $\mu$  et  $\delta$ ,) par réduction de la sensibilité des centres respiratoires vis-à-vis de l'augmentation en teneur sanguine en dioxyde de carbone. Cette dépression respiratoire est la première cause de décès lors de consommations massives de produit (overdose).
- inhibition de la toux
- nausées et vomissements, bien que l'action émétisante disparaisse avec l'accoutumance.
- état d'euphorie, voire une dysphorie peuvent apparaître (action ou activation des récepteurs  $\mu$ ,  $\delta$  et  $\kappa$ ), souvent recherchés par les morphinomanes.
- au niveau gastro-intestinal : diminution du tonus et du péristaltisme des fibres longitudinales avec augmentation du tonus des fibres circulaires, mécanisme à l'origine d'une constipation. Une augmentation de pression dans les canaux biliaires peut être aussi à l'origine de coliques hépatiques.
- au niveau cardiovasculaire, la vasodilatation artérielle et veineuse observée peut entraîner une hypotension orthostatique (par action ou activation des récepteurs), conséquence de l'inhibition des barorécepteurs (récepteurs contrôlant la pression sanguine) et de la libération massive d'histamine (responsable d'une vasodilatation cutanée).

En plus de la morphine, d'autres dérivés semi-synthétiques des alcaloïdes naturels de l'opium ont des actions pharmacologiques semblables à celles de la morphine et sont également utilisés dans les douleurs intenses. Il s'agit de l'hydromorphone, le fentanyl et l'oxycodone.

La codéine et le tramadol sont également des dérivés de la morphine mais sont moins affins pour les récepteurs  $\mu$  et sont donc utilisés dans les douleurs moins sévères et considérés comme des antalgiques de pallier II.

### *b) Utilisation détournée ou illicite d'opiacés*

La principale molécule utilisée dans un but addictif est l'héroïne, un dérivé semi-synthétique de la morphine obtenu par diacétylation. L'héroïne procure des effets

similaires à ceux de la morphine et des autres agonistes opiacés mais elle se distingue par la puissance de son effet euphorisant à l'origine d'un potentiel addictif particulièrement important. L'usage d'héroïne produit en effet un état d'euphorie et d'apaisement caractérisé par sa rapidité de survenue, son intensité et son caractère transitoire. Cet effet euphorisant incite à la répétition du comportement d'usage et à la recherche compulsive de substance, au cœur du phénomène de dépendance. Cet effet euphorisant s'associe à une pâleur, une hypotension, une bradycardie, une sensation de chaleur, un myosis, une hyposialorrhée, une constipation et une bradypnée. L'héroïne peut être utilisée par voie nasale, fumée ou injectée. Lors d'une interruption brutale de l'usage chronique, apparaît un syndrome de sevrage physiologique. Les symptômes apparaissent dans les heures qui suivent la dernière prise de substance. L'intensité du sevrage est maximale en 2 à 3 jours et régresse progressivement en 5 à 10 jours sans traitement. (Reynaud, 2006)

La buprénorphine est également concernée par l'usage dans un but de toxicomanie : utilisation par voie intraveineuse ou nasale, marché noir et usage de rue. Cet usage détourné semble être directement lié à la forte disponibilité du traitement. Selon un rapport de 2004 de l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT), la buprénorphine serait injectée par 11 % des personnes sous protocole médical et par 54 % des personnes l'utilisant sans prescription (OFDT, 2004). Plus récemment, les résultats de l'enquête Oppidum d'octobre 2008 indiquent que la buprénorphine est injectée par 9 % des patients sous protocole traités par Subutex®, 5 % des patients sous protocole traités par buprénorphine générique et par 18 % des patients recevant de la buprénorphine hors protocole.

### *c) Principes généraux du traitement de substitution aux opiacés*

Le traitement de substitution aux opiacés (TSO) est une prise en charge globale, à la fois médicale, psychologique et sociale dont peuvent bénéficier les personnes dépendantes aux opiacés. Il s'appuie sur l'administration de médicaments de substitution aux opiacés (MSO) que sont la méthadone et la buprénorphine haut dosage (BHD). Ils agissent en se fixant sur les récepteurs opiacés et nécessitent une prise en charge pluridisciplinaire par un médecin prescripteur et d'autres professionnels. Les TSO ne se limitent pas à la prescription d'un

MSO, mais comportent des notions de prise en charge et d'alliance thérapeutique avec le patient. Les TSO constituent une pratique, les MSO ne sont que des moyens.

Initialement les objectifs généraux attribués aux traitements de substitution ont été (*Circulaire DGS, 1994*) :

- Prévenir la survenue de problèmes sanitaires découlant de l'usage d'opiacés en aidant à la réduction de la consommation de drogues issues du marché illicite et en favorisant le moindre recours à la voie injectable.
- Favoriser l'insertion des usagers dans un processus thérapeutique et faciliter le suivi médical d'éventuelles pathologies liées à la toxicomanie, d'ordre psychiatrique et/ou somatique.
- Contribuer à l'insertion sociale des usagers.

L'objectif ultime étant de permettre à chaque patient d'élaborer une vie sans pharmacodépendance, y compris à l'égard des MSO.

Aujourd'hui, la prescription de MSO a pour finalité générale de permettre aux personnes dépendantes d'abandonner leurs comportements toxicomaniaques afin de réduire les effets délétères du produit et les divers dommages induits (instabilité, complications, délinquance, absentéisme au travail, etc...)

En pratique les TSO permettent aux patients de réduire ou cesser leur consommation d'opiacés illicites et favorisent ainsi la modification de leur comportement de consommation et de leurs habitudes de vie. C'est aussi le moyen pour le patient dépendant de rencontrer régulièrement un professionnel de santé et de nouer avec lui une relation de confiance, ce qui permet une prise en charge globale et au long cours (*Lejoyeux, 2009*).

Pour les personnes dépendantes aux opiacés les objectifs d'un tel traitement sont les suivants (*HAS, 2004*) :

- Soulager un état de manque douloureux,
- Permettre une gestion personnelle de la dépendance,

- Diminuer, voire cesser la consommation des opiacés illicites en s'accommodant du maintien de la pharmacodépendance de substitution,
- Parvenir à une abstinence complète d'opiacés, y compris de tout MSO.

La mise en place d'un TSO suppose qu'un ou plusieurs de ces objectifs soient partagés entre le patient et les soignants et qu'ils permettent de construire une alliance thérapeutique autour d'un projet individualisé. Cela impose pour le patient un changement profond de son mode de vie qui nécessite une évolution personnelle, du temps et souvent, un soutien et un accompagnement. C'est ce qu'apporte le TSO s'il s'inscrit dans une perspective pluridisciplinaire, par exemple en institution ou en réseau.

#### *d) Utilisation des opiacés dans le TSO*

Les médicaments de substitution aux opiacés sont destinés aux patients dépendants aux opiacés. Ils ont pour objectif d'apaiser l'envie puissante et irrépressible de consommer afin de délivrer le patient de la contrainte de consommation que représente la dépendance. Ils permettent également de soulager un état de manque douloureux et d'installer une gestion personnelle de la dépendance. A ce titre, les substances utilisées doivent répondre à un certain nombre de critères (*Reynaud, 2006*) :

- Elles ne doivent pas présenter d'effet renforçant (c'est-à-dire la perception rapide et distincte d'un effet agréable qui est à la base du développement d'une addiction et de son entretien),
- L'effet perçu doit être minime et de survenue retardée,
- La durée d'action doit être suffisamment longue pour permettre la prise unique sur 24h et ainsi éviter la succession de « pics » et de « manques » qui alimentent le comportement addictif.

En France, les seuls médicaments à disposer d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour ce type d'indication sont la méthadone et la buprénorphine.

Environ 120 000 personnes sont traitées par médicaments de substitution aux opiacés en 2007 avec, et c'est une spécificité française, une nette prédominance de la buprénorphine haut dosage (80 % de l'ensemble) sur la méthadone (*Source OFDT*).

Il faut également noter que la morphine et la codéine sont encore utilisées. Les sels de morphine comme le SKENAN et le MOSCONTIN peuvent dans certains cas être encore prescrits dans cette indication comme le prévoit la note de la direction générale de la santé de 1996, moyennant l'accord du médecin conseil de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie. La codéine (NEO-CODION, CODOLIPRANE, DAFALGAN CODEINE...) est pour sa part exclusivement utilisée en substitution « sauvage » par les usagers.

### ***La méthadone***

En 1964, face aux échecs répétés des sevrages, Dole et Nyswander émettent l'idée, non pas de réaliser un sevrage mais de « substituer » l'héroïne par une molécule aux propriétés pharmacologiques différentes. D'après leur théorie, la consommation chronique d'héroïne entraînerait des perturbations biologiques à l'origine des rechutes. Le but du traitement substitutif serait alors de corriger ces perturbations biologiques et de casser ainsi le cycle de manque et de dépendance. En administrant des doses suffisantes de méthadone, ils observent par ailleurs une suppression partielle des effets euphorisants de l'héroïne et une extinction progressive du désir compulsif de consommer appelée « craving » par les anglo-saxons. Le fait de ne plus être en manque est aussi le point de départ à la réinsertion sociale, ainsi qu'à la prise en charge des comorbidités psychiatriques et somatiques. C'est suite à ces travaux qu'ont été développés à grande échelle aux Etats-Unis les « programmes méthadone », à la fin des années 60 (*Gibier, 2004*).

En mars 1995, la méthadone obtient une autorisation de mise sur le marché en France dans l'indication de « traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique ».

L'indication est posée après évaluation préalable du patient et de ses conduites addictives (type, durée et gravité). La méthadone est particulièrement indiquée en cas de : dépendance sévère, difficultés à renoncer à l'injection, pathologie psychiatrique associée notamment les troubles anxieux sévères, polyconsommations (alcool, benzodiazépine, cocaïne etc...) et pour les patients dépendants aux opiacés pour lesquels un traitement antalgique est nécessaire.

Administrée à doses adéquates, la méthadone permet d'éviter à la fois les sensations de flash (sensation brutale et courte de jouissance après l'injection intraveineuse d'une drogue) et d'euphorie d'une part et les symptômes de manque et d'abstinence d'autre part.

### Pharmacodynamie

La méthadone est un puissant agoniste morphinique  $\mu$ . Elle présente donc tous les effets liés à cette fixation à savoir l'analgésie, l'euphorie, éventuellement excitation et effet hypnogène, myosis, dépression respiratoire, nausées vomissements et diminution du péristaltisme intestinal (*Lao et al, 1995*). Cependant ses propriétés euphorisantes sont faibles ce qui permet l'utilisation de la méthadone dans le traitement de substitution. Il en résulte aussi une dépendance physique et psychique avec syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement. (*Vidal, 2011*)

### Pharmacocinétique

Du fait de son caractère liposoluble, la méthadone administrée par voie orale est bien absorbée par le tube digestif. Elle subit un effet de premier passage hépatique puis est libérée progressivement pour obtenir une concentration plasmatique stable. Des variations de concentrations plasmatiques interindividuelles sont observées chez les sujets dépendants. Pour des patients recevant 100 à 120mg par jour de méthadone, la demi-vie plasmatique est de 13 à 47h. La méthadone est ensuite transformée au niveau du foie en

métabolites inactifs. L'excrétion urinaire est dose-dépendante et représente la principale voie d'élimination (*Vidal, 2011*).

Les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la méthadone, à savoir ses effets agonistes morphiniques dénués d'effet euphorisant, sa concentration plasmatique stable et sa longue demi-vie en font une molécule idéale pour le traitement de substitution aux opiacés.

### Indications

L'indication thérapeutique de la méthadone sous sa forme sirop est le traitement de substitution des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique chez un patient volontaire de plus de 15 ans. Pour la forme gélule, il s'agit de la même indication mais en relais de la forme sirop chez des patients traités par la forme sirop depuis au moins un an et stabilisés, notamment sur le plan médical et des conduites addictives. (*Vidal® 2011*)

### Initialisation du traitement

Pour l'heure, l'initiation d'un traitement par la méthadone ne peut être le fait que d'un médecin exerçant en CSAPA ou dans un établissement hospitalier. La dose initiale de méthadone est conventionnellement de 20 à 30mg et est établie en fonction : de l'évaluation quantitative, de la fréquence et du mode d'administration des opiacés consommés, de la prescription concomitante éventuelle de psychotropes et du bilan des fonctions hépato-rénales. Elle s'administre au moins 10h après la dernière prise d'opiacés. La surveillance doit être bi-quotidienne ou quotidienne pour adapter rapidement la posologie efficace, habituellement comprise entre 60 et 100 mg/jour, mais des posologies supérieures voire inférieures peuvent être nécessaires. (*Reynaud, 2006*)

### Adaptation du traitement

Les dosages optimaux chez les toxicomanes se situent entre 60 et 100 mg par jour (voire 120 mg), en une prise quotidienne. La première dose est habituellement entre 10 à 40 mg et doit être administrée environ 24 heures après la dernière prise d'opiacés (10 heures d'après l'AMM). La dose est augmentée par palier de 5 à 10 mg par palier de un à trois

jours, selon la clinique, et sans excéder une augmentation de plus de 50% de la dose initiale par semaine. La dose d'entretien est généralement atteinte en 10 à 15 jours. (HAS, 2004)

### Contre-indications et interactions

Les principales contre-indications sont les patients de moins de 15 ans, l'insuffisance respiratoire grave et l'hypersensibilité à la méthadone. La méthadone est également contre-indiquée en cas de traitement concomitant par un agoniste-antagoniste morphinique (buprénorphine et nalbuphine) car il y a un risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

En dehors des contre-indications strictes, beaucoup de médicaments présentent un risque d'interactions avec la méthadone. Il semble difficile de se passer de la totalité de ces médicaments. Leur prescription avec la méthadone est presque toujours possible, il faut seulement connaître ces interactions, et dans un grand nombre de cas adapter à la baisse ou à la hausse les posologies de la méthadone.

On peut classer schématiquement les médicaments qui interagissent avec la méthadone en 5 groupes :

- Les médicaments dont l'association potentialise les effets sédatifs de la méthadone : anti-H1, barbituriques, neuroleptiques, antidépresseurs tri cycliques, carbamates,
- Les médicaments dont l'association potentialise les effets dépresseurs respiratoires de la méthadone : benzodiazépines et agoniste morphiniques,
- Les médicaments induisant un syndrome de sevrage : les agonistes partiels (buprénorphine et nalbuphine) et les antagonistes morphiniques,
- Les médicaments inhibiteurs des enzymes hépatiques à cytochrome P450 (certains antiviraux par exemple) pouvant entraîner un surdosage en méthadone,
- Les médicaments inducteurs enzymatiques (rifampicine, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, amitriptyline...) pouvant entraîner une diminution de la concentration en méthadone et donc un syndrome de manque.

Il faut également noter que la présence d'alcool dans le soluté de méthadone est un problème chez des patients totalement abstinents d'alcool après sevrage et en cas

d'association avec des médicaments à effet antabuse (par exemple le métronidazole). Chez le patient diabétique, il faut tenir compte de l'apport de sucre dans le sirop de méthadone (équivalent d'un à deux morceaux selon le flacon).

### Formes galéniques

La méthadone se présente en France sous la forme d'un sirop buvable, liposoluble, dit « non injectable ». Il est néanmoins possible, quoique techniquement assez difficile, de détourner le produit pour l'injecter.

La méthadone est aussi disponible sous forme de gélules depuis 2007. Sa mise sur le marché s'est accompagnée d'un cadre stricte de prescription destiné à limiter son détournement. Elle est réservée aux patients traités depuis au moins 1 an par la méthadone sirop et stabilisés.

### Règlementation relative à la méthadone

La méthadone est inscrite sur la liste des stupéfiants avec une durée de prescription limitée à 14 jours. Sa délivrance est quotidienne, en particulier en début de traitement, et peut se faire pour un maximum de sept jours lorsque le prescripteur considère que le patient est stabilisé (*Vidal, 2011*). La prescription initiale n'est possible que par un médecin exerçant dans un établissement de santé ou dans un CSAPA. Le relais peut ensuite être pris par un médecin de ville après accord entre le patient, le médecin de ville et le médecin d'établissement de santé. Au moment du relais, l'ordonnance de ce dernier doit mentionner le nom du médecin choisi. Le médecin prescripteur doit déterminer, en accord avec le patient, le pharmacien qui réalisera la dispensation du traitement. Il doit le contacter et le nom du pharmacien doit être précisé sur l'ordonnance.

### Contrôle urinaire

Une première analyse urinaire vérifiera la réalité de la consommation actuelle et l'absence de prise de méthadone. Ce contrôle urinaire avait pour finalité à l'origine de s'assurer qu'un même patient ne bénéficie pas de deux suivis parallèles avec prescription de

méthadone. Les analyses urinaires sont ensuite pratiquées une à deux fois par semaine pendant les trois premiers mois de prescription, puis deux fois par mois à l'issue de cette première phase puis de façon aléatoire. Les contrôles portent sur : la méthadone, les opiacés naturels et/ou de synthèse, l'alcool, la cocaïne, l'amphétamine, les dérivés amphétaminiques, le cannabis, le LSD. La recherche et le dosage des produits listés ne sont pas systématiques mais sont effectués sur demande du prescripteur (Noumani, 2011).

### ***La buprénorphine***

La buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs aux opiacés possédant une très grande affinité pour les récepteurs  $\mu$ . Cette activité d'agoniste partiel a pour avantage de limiter les effets dépresseurs respiratoires. Comme avec la méthadone, elle induit une suppression du syndrome de manque et du désir obsédant de la drogue et une sensation de bien-être sans sensation euphorisante ni effet « flash ». Elle induit cependant moins d'effets sédatifs que la méthadone.

Dérivée de la thébaïne, la buprénorphine a été synthétisée en 1973. Elle est disponible en France depuis 1984 comme antalgique (Temgésic®) et depuis 1996 à hautes doses comme traitement de substitution (Subutex®) sous forme de comprimés sublinguaux : 0,4 mg, 2 mg et 8 mg. L'AMM précise son indication dans le « traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique ». C'est le seul MSO qui peut être prescrit par un médecin de ville en première intention. La buprénorphine administrée par voie sublinguale supprime de manière prolongée le syndrome de manque et le désir obsédant de la drogue, sans reproduire les effets euphorisants et la sensation de « flash » propre à l'héroïne (effet agoniste - antagoniste de la morphine). La buprénorphine diminue l'autoadministration d'héroïne tout en produisant chez les sujets dépendants une simple sensation de bien-être qui doit permettre l'acceptation du traitement.

### **Pharmacodynamie**

La buprénorphine est un agoniste-antagoniste morphinique et se fixe au niveau des récepteurs cérébraux  $\mu$  et  $\kappa$ . Son activité dans le traitement de substitution aux opiacés est attribuée à sa liaison lentement réversible aux récepteurs  $\mu$  qui minimiserait de façon prolongée le besoin des sujets dépendants aux opiacés en stupéfiants.

#### Pharmacocinétique

Par voie orale, la buprénorphine subit une N-désalkylation et une glucuroconjugaison dans l'intestin grêle et dans le foie par un important effet de premier passage. L'administration par voie orale est donc inappropriée. Par voie sublinguale, le biodisponibilité absolue de la buprénorphine est mal connue mais a été estimée entre 15 et 30% (*Vidal, 2011*).

#### Initialisation du traitement

La buprénorphine haut dosage est commercialisée sous forme de comprimés (dosages à 0,4 mg, 2mg et 8mg). La buprénorphine est hydrosoluble et les comprimés peuvent être broyés, d'où leur utilisation, physiquement possible, en usage détourné, par voie injectable ou voie nasale. Les posologies de BHD habituellement efficaces vont de 4 à 16 mg en une prise quotidienne. De par l'effet agoniste partiel sur les récepteurs  $\mu$ , la BHD est susceptible d'induire un syndrome de sevrage brutal chez les sujets dépendants aux opiacés. Il est donc recommandé, lors de la prise initiale, de respecter un délai d'au moins 4 heures avec la dernière prise d'héroïne ou de codéine et de 24 heures avec la méthadone (réduction préalable de la dose de méthadone à 30 mg). Idéalement la première prise de BHD aura lieu lors de l'apparition des premiers signes de manque. La dose initiale est comprise, d'après l'AMM entre 0,8 et 2 mg. Au vu des pratiques professionnelles, elle se situerait plutôt entre 4 et 8 mg. Elle sera augmentée par palier de un à trois jours, de 1 à 2 mg, lors d'évaluations de préférence quotidiennes, jusqu'à la dose d'entretien, généralement atteinte en dix à quinze jours. La prise de BHD se fait par voie sublinguale, qui constitue la seule voie efficace et bien tolérée. (*Lert, 1999*)

#### Contre-indications et interactions (*Vidal, 2011*)

Les contre-indications absolues de la buprénorphine sont : l'hypersensibilité à l'un des constituant, les enfants de moins de 15 ans, l'insuffisance respiratoire sévère, l'insuffisance hépatique sévère, l'intoxication alcoolique aiguë ou delirium tremens.

Les associations contre-indiquées sont :

- La méthadone : diminution de l'effet de la méthadone par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage,
- Les analgésiques morphiniques de palier III : diminution de l'effet antalgique des morphiniques par blocage compétitifs des récepteurs et risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

Par ailleurs il existe de nombreuses interactions déconseillées ou à prendre en compte :

- Alcool : majoration de l'effet sédatif de la buprénorphine,
- Naltrexone : risque d'apparition d'un syndrome de sevrage,
- Benzodiazépines : l'association aux benzodiazépines expose au risque de décès par dépression respiratoire d'origine centrale. Il convient de limiter cette association en cas de risque de mésusage,
- Autres déprimeurs du système central : risque d'altération de la vigilance,
- Inhibiteurs et inducteurs du CYP3A4.

#### Aspects réglementaires (Morel, 2000 ; Stambul, 1999)

À la différence de la méthadone, la législation ne fixe pas formellement de conditions préalables à la prescription (telles que l'acceptation des contraintes ou l'analyse des urines). Les modalités de prescription et de délivrance diffèrent par rapport à celles de la méthadone : tout médecin, sans restriction de cadre d'exercice, est habilité à prescrire de la buprénorphine haut dosage. La circulaire DGS de mars 1995 fait des recommandations aux praticiens pour assurer une « *prise en charge globale des patients dans le cadre des traitements de substitution* ». En parallèle, l'AMM du Subutex® émet des précautions d'emploi afin de favoriser le bon usage du médicament et de limiter son usage détourné.

Ces recommandations et ces précautions d'emploi ont été précisées et réaffirmées par divers textes du ministère de la Santé, d'organisations professionnelles (ordre des médecins, ordre des pharmaciens, réseaux, etc.), ainsi que par le laboratoire Schering Plough, et relayées par la presse médicale.

Elles peuvent être résumées ainsi :

- La mise en place d'un traitement doit s'effectuer après évaluation de l'état et de la situation du patient, donc après son examen médical, et en prenant en compte ses éventuels problèmes psychologiques et sociaux ainsi que sa demande,
- Le médecin doit assurer un suivi régulier, adapter la durée de ses prescriptions et le rythme des consultations et de la délivrance (fractionnée et quotidienne si besoin) qu'il doit mentionner sur l'ordonnance, surtout en début de traitement qui demande vigilance et disponibilité,
- Le médecin doit informer le patient du danger des injections et de l'association de la buprénorphine haut dosage avec des benzodiazépines (qu'il doit donc éviter de prescrire, surtout à hautes doses, et les plus dangereuses comme le flunitrazépam (ROHYPNOL®) ou le clorazépate) et/ou de l'alcool. Il doit veiller à la prise quotidienne unique sublinguale de la buprénorphine haut dosage,
- Il lui est fortement conseillé de contacter, en accord avec le patient, un pharmacien de référence chargé de la délivrance fractionnée dans un premier temps , et d'inscrire le nom de celui-ci sur l'ordonnance,
- Il est également demandé au médecin de veiller à la prise en charge globale du patient et à ce qu'il bénéficie autant que de besoin d'un soutien psychologique et d'une aide sociale, voire d'un relais auprès d'une équipe spécialisée si la prise en charge du patient s'avère trop complexe,
- Les médecins généralistes (ainsi que les autres intervenants) sont invités à se former dans le domaine de la prise en charge des usagers de drogues.

La circulaire DGS du 3 avril 1996 renforce ces orientations en recommandant aux médecins de prendre l'avis de confrères expérimentés et/ou spécialisés ; elle conseille vivement un travail en réseau avec les centres spécialisés, les pharmaciens et les confrères de ville dans le but d'améliorer la prise en charge des patients dépendants aux opiacés. Elle précise que la prescription doit se faire sur ordonnance sécurisée pour une durée maximale

de 28 jours. La posologie conseillée est de 4 à 8 mg par jour et de 16 mg maximum. Il est recommandé que la délivrance se fasse par un pharmacien de ville contacté au préalable par le médecin et dont le nom est porté sur l'ordonnance. Elle doit être fractionnée, sauf mention expresse du prescripteur, (une fraction correspondant à une durée de 7 jours) depuis septembre 2000.

Le traitement de l'addiction aux opiacés ne se limite pas à une simple prise en charge médicamenteuse par l'une ou l'autre de ces molécules mais requiert évidemment une prise en charge globale et pluridisciplinaire basée sur une alliance thérapeutique et un projet de soin, un suivi psychiatrique et clinique et une réinsertion sociale.

### ***Comparaison des MSO***

Très peu d'études permettent d'orienter le choix entre méthadone et buprénorphine haut dosage. Les éléments à prendre en compte pour le choix des MSO sont (HAS, 2004) :

- L'ancienneté de la consommation : récente, ancienne
- Les habitudes d'injections intraveineuses ou non
- Les comorbidités : virales, psychiatriques
- Les consommations de substances psychoactives associées : alcool, benzodiazépine, cocaïne etc...

Si certaines caractéristiques des patients devraient pouvoir orienter le choix du MSO (par exemple, la méthadone semble plus adaptée pour les sujets injecteurs), ce choix est rarement possible car il est déterminé par le statut du médecin prescripteur et l'offre de soins existante. Les caractéristiques propres à chacune des molécules peuvent également influencer le choix du MSO (Voir tableau 3) ainsi que leur cadre réglementaire (Voir tableau 4)

|                                        | Méthadone |                                                                                               | Buprénorphine |                                                                                             |
|----------------------------------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Mode d'action</b>                   |           | Agoniste                                                                                      |               | Agoniste partiel                                                                            |
| <b>Dangerosité</b>                     | -         | Risque de surdosage mortel ou accidentel                                                      | +             | Moindre risque de surdose (sauf interaction)                                                |
| <b>Pharmacocinétique</b>               | -         | Variations interindividuelles importantes : dosage plasmatique si nécessaire                  | +             | Peu de variation d'un sujet à l'autre                                                       |
| <b>Satisfaction</b>                    | +         | Meilleure satisfaction : moins d'anxiété                                                      | -             | Moindre satisfaction (risque de consommations associées)                                    |
| <b>Interactions pharmacodynamiques</b> | -         | Médicaments dépresseurs respiratoires et du SNC peuvent favoriser une dépression respiratoire | -             | Benzodiazépines (à forte dose) et autres médicaments dépresseurs du SNC : risque de surdose |
| <b>Forme galénique</b>                 | +         | La forme sirop ne peut être injectée                                                          | -             | Possibilité de mésusage : comprimé pouvant être injecté sniffé ou fumé                      |
| <b>Présentation</b>                    | -         | Gamme de dosages incomplète                                                                   | +             | Gamme de dosages complète                                                                   |

*Tableau 3 : Caractéristiques pharmacologiques des MSO*

*(Lejoyeux, 2009)*

|                              | Méthadone                                                  | Buprénorphine                                                             |
|------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| <b>Prescripteur initial</b>  | CSAPA, établissement de santé,<br>relais en ville possible | Tout médecin                                                              |
| <b>Liste</b>                 | Stupéfiant                                                 | Liste I (mais règles de<br>prescription et délivrance des<br>stupéfiants) |
| <b>Durée de prescription</b> | 14 jours                                                   | 28 jours                                                                  |
| <b>Ordonnance</b>            | Sécurisée                                                  | Sécurisée                                                                 |
| <b>Délivrance</b>            | 7 jours (14 à titre dérogatoire)                           | 7 jours (28 à titre dérogatoire)                                          |
| <b>Fractionnement</b>        | Possible et conseillé                                      | Possible et conseillé                                                     |
| <b>Renouvellement</b>        | Interdit                                                   | Interdit                                                                  |
| <b>Chevauchement</b>         | Si mention expresse                                        | Si mention expresse                                                       |

*Tableau 4 : Cadre règlementaire des MSO*

*(Lejoyeux, 2009)*

L'originalité du dispositif français repose sur la prescription de la BHD par les médecins généralistes et sa dispensation en pharmacie de ville, alors que la prescription de méthadone a été initialement réservée aux médecins des CSAPA avec renouvellement possible de la prescription en ville. La possibilité de sa primo-prescription a été étendue en 2002 aux médecins des établissements de santé. Au cours des 10 premières années de sa mise en place, le nombre de patients recevant un MSO est passé de quelques dizaines à près de 100 000. En 2003, le nombre estimé de sujets recevant un MSO se situait entre 83 000 et 100 000, 80 % d'entre eux étant traités par BHD et 20 % par méthadone. *(HAS, 2004)*

La mise en place des TSO a permis en France une réduction de la mortalité liée aux surdoses d'héroïne, une limitation du nombre de contamination par le VIH, un effondrement des pratiques d'injections et un meilleur accès au traitement de l'hépatite C. *(HAS, 2004)*

Cependant, si l'accès aux soins et au traitement a largement été amélioré, le dispositif actuel est encore trop hétérogène et inégalitaire : d'abord en termes de choix des traitements : initialisation du traitement par méthadone très restreinte, le rapport de prescription méthadone/buprénorphine reste de 1 à 5 ; puis sur le plan géographique : zones insuffisamment couvertes en termes de prescripteurs et de pharmaciens délivrant les MSO ; sur le plan social : absence de délivrance de MSO dans les structures bas seuil, peu de propositions de soins en direction des populations précaires et désocialisées.

Différentes formes de mauvaises utilisations des traitements sont également apparues :

- injection IV de buprénorphine à l'origine de diverses complications : augmentation du risque de détresse respiratoire et de surdose, complications locorégionales et systémiques,
- décès : par surdose de méthadone ou par potentialisation buprénorphine-benzodiazépines, notamment chez les injecteurs,
- apparition de primodépendance aux MSO,
- apparition d'un marché parallèle de MSO : dû à un faible pourcentage de patients (environ 6 % des patients sous BHD seraient responsables du détournement vers le marché noir d'environ 25 % de la quantité totale de BHD remboursée en France) et à un faible pourcentage de professionnels de santé. Il explique en partie les primodépendances et les automédications par MSO.

La généralisation des MSO a également participé au renforcement de consommations parallèles : diverses sources de données notent l'importance et la fréquence de l'alcoolisation et de la consommation de benzodiazépines, de cocaïne, ... chez les sujets dépendants des opiacés en TSO, ce qui pose le problème de transferts de dépendance, d'interactions éventuelles et de leurs prises en charge.

Les patients substitués expriment aussi des motifs d'insatisfaction : le stigmatisme de « toxicomane » persiste malgré le traitement et, d'une manière générale, la souffrance psychologique est insuffisamment prise en compte. (HAS, 2004)

## **B) Douleur et opiacés**

### **1. Prévalence de la douleur chez les consommateurs d'opiacés**

Il y a peu d'études sur la prévalence de la douleur dans la population dépendante aux opiacés ou sous traitement de substitution. Jamison *et al* en 2000 trouvaient une prévalence de phénomènes douloureux de 61.3% dans une cohorte de 248 patients recevant de la méthadone alors que dans la population générale ce chiffre est de 22%. Plus tard, Rosenblum *et al* montrent en 2003 que parmi 390 patients traités par la méthadone, 37% présentent des douleurs chroniques sévères. Le profil de ces patients douloureux est le suivant : ils sont généralement plus âgés, présentent une maladie chronique dans une plus grande proportion, ont des antécédents ou des troubles actuels de détresse psychologique et reçoivent un traitement de substitution depuis plus longtemps que les sujets ne présentant pas de douleurs chroniques.

La douleur semble avoir une plus forte prévalence chez les sujets dépendant à une substance mais il est possible également qu'une douleur non soulagée pourrait encourager certains comportements néfastes comme l'usage de drogues illicites ou d'anti douleurs non prescrits (Savage, 1996).

Ces chiffres peuvent également s'expliquer par une théorie apportée par Savage et Schofferman en 1995 qui veut que les personnes présentant une addiction présentent également un « syndrome de facilitation de la douleur ». Leur expérimentation de la douleur est empirée par un syndrome de sevrage fugace, une excitabilité plus grande du système nerveux, des problèmes des troubles du sommeil et des changements affectifs, tous conséquences de leur addiction à une substance.

Quoi qu'il en soit, l'apparition d'une douleur chez un sujet dépendants aux opiacés est loin d'être un phénomène marginal. Une petite étude rétrospective faite au CHU de Limoges montre que sur 136 patients sous traitement de substitution hospitalisés au CHU en 2004, 61 ont eu une prise en charge de la douleur soit près de 45% (*Desplas, 2005*)

Cependant, la plus grande prévalence de la douleur chez les patients dépendants aux opiacés ne peut être expliquée que par ces seules théories. Martin *et al* décrivaient déjà en 1965 que les sujets dépendants aux opiacés présentaient un seuil de tolérance anormalement bas aux stimuli douloureux. Ce phénomène, largement décrit, correspond à l'hyperalgésie induite par les opiacés.

## **2. Hyperalgésie induite par les opiacés**

### ***a) Définition***

On définit l'hyperalgésie comme une réponse douloureuse accrue à une stimulation douloureuse. Le stimulus douloureux est ressenti comme d'intensité augmentée. Il existe deux types d'hyperalgésie :

-L'hyperalgésie dite primaire est le résultat d'une sensibilité accrue des terminaisons nerveuses nociceptives à des stimuli douloureux et reste localisée à la zone douloureuse.

-L'hyperalgésie secondaire est la manifestation clinique d'une augmentation de la sensibilité des neurones nociceptifs du système nerveux central (*Warncke et al, 2009*)

L'hyperalgésie induite par les opiacés serait une hyperalgésie secondaire.

### ***b) Distinction entre tolérance et hyperalgésie***

La tolérance et la sensibilisation à la douleur ont été décrites comme ayant des similarités. Cependant, la tolérance est un concept pharmacologique qui intervient lorsqu'il y a une diminution progressive de réponse à une substance et qui requiert une dose plus

importante pour obtenir le même effet, ce qui peut survenir avec tout type de substances et pas seulement avec les opioïdes. De plus, la tolérance ne se développe pas uniquement vis-à-vis de l'analgésie induite par les opioïdes mais aussi vis-à-vis de ses effets secondaires comme la nausée, la sédation et la dépression respiratoire.

Enfin, la tolérance est caractérisée par une efficacité décroissante de la substance qui peut être compensée par une augmentation de la dose alors que l'hyperalgésie induite par les opioïdes ne peut pas être maîtrisée par une dose plus forte de substance puisque c'est une forme de sensibilisation à la douleur qui survient au cœur du système nerveux central. (Lee, 2011)

### *c) La mise en évidence de l'hyperalgésie induite par les opioïdes*

Des études expérimentales et des études cliniques ont évalué l'hypersensibilité à la douleur liée à la prise d'opiacés. Les études expérimentales consistaient à appliquer des stimuli douloureux et à étudier les réactions en comparant des sujets consommateurs chroniques d'opiacés et des sujets témoins. L'étude de Pud peut être retenue en priorité car elle inclut un effectif important de patients sous héroïne (60 sujets).

Ces 60 patients ont été exposés au "cold pressure test" (main plongée dans une eau entre 0° et 4°) lors de leur entrée dans un programme de désintoxication, 7 jours après l'arrêt de leur consommation (vérifiée par des tests urinaires toxicologiques répétés) puis 28 jours après. Le temps d'apparition de la douleur, l'intensité de la douleur et la tolérance (déterminée par le délai de retrait de la main) ont été mesurés. En comparaison avec 70 autres sujets sains, les patients sous héroïne ont montré un temps d'apparition de la douleur prolongé, ont ressenti une intensité douloureuse moindre mais à l'inverse tolérance moindre. De plus cette étude montre que la perception de la douleur chez ces sujets ne s'améliore pas un mois après l'arrêt total de la consommation d'héroïne.

Plus récemment, Hay *et al* ont publié une étude visant à déterminer si la sensibilité à la douleur des patients présentant des douleurs chroniques non-cancéreuses (traitée par méthadone ou morphine) était la même que pour des patients sous traitement de

substitution aux opiacés par méthadone. Le seuil nociceptif a été mesuré par différents stimuli douloureux et comparé à un groupe témoin, naïf d'opiacés. Les résultats de cette étude indiquent que les patients consommant des opiacés (que ce soit pour traiter leur douleur ou traiter leur dépendance) présentent une hyperalgésie par rapport au groupe témoin lorsqu'ils sont soumis au « cold pressor test » mais pas lorsqu'ils subissent des stimulations électriques. Ces résultats montrent donc que l'exposition chronique aux opiacés peut accroître la sensibilité à la douleur mais seulement pour certains types de stimulations nociceptives.

D'autres études, même si elles ont été réalisées avec des effectifs plus faibles, ont permis de montrer encore plus clairement une hypersensibilité à la douleur chez les patients dépendants aux opioïdes. Ainsi, Doherty et al (2001,2) en utilisant un stimulus douloureux tonique, ont observé que les sujets sous méthadone ont une hypersensibilité à la douleur qui diminue au pic des concentrations plasmatiques de méthadone car, à ce moment, elle exerce son activité antalgique. L'hypersensibilité à la douleur des sujets substitués par la méthadone est retrouvée chez les substitués par la buprénorphine, la morphine LP ainsi que chez les héroïnomanes non substitués.

#### *d) Mécanisme de l'hyperalgésie*

Les mécanismes de cette hyperalgésie sont maintenant bien décrits (Simonnet et al, 2001 ; Gardell, 2006 ; Authier, 2007 ; Mao, 2008 ; Feltenstein, 2008, Vanderah, 2001) : elle serait liée à l'activation des systèmes pronociceptifs en même temps que les systèmes antinociceptifs lors de l'administration d'opiacés. Ces systèmes pronociceptifs impliquent le système des acides aminés excitateurs via les récepteurs NMDA et les neuropeptides antioïdes. L'activation et la sensibilisation du système pronociceptif, alors que l'effet antinociceptif reste stable, a pour conséquence une diminution apparente de l'efficacité des opiacés, différente de la tolérance pharmacologique associées à la *down-regulation* des récepteurs. Ce phénomène est paradoxalement retrouvé même chez les sujets dépendants à la méthadone ou à la buprénorphine, alors que la méthadone présente une activité

antagoniste NMDA et que la buprénorphine de par son activité antagoniste kappa est susceptible d'inhiber les processus pronociceptifs NMDA. Le mécanisme complet de l'hyperalgésie est décrit dans le schéma suivant

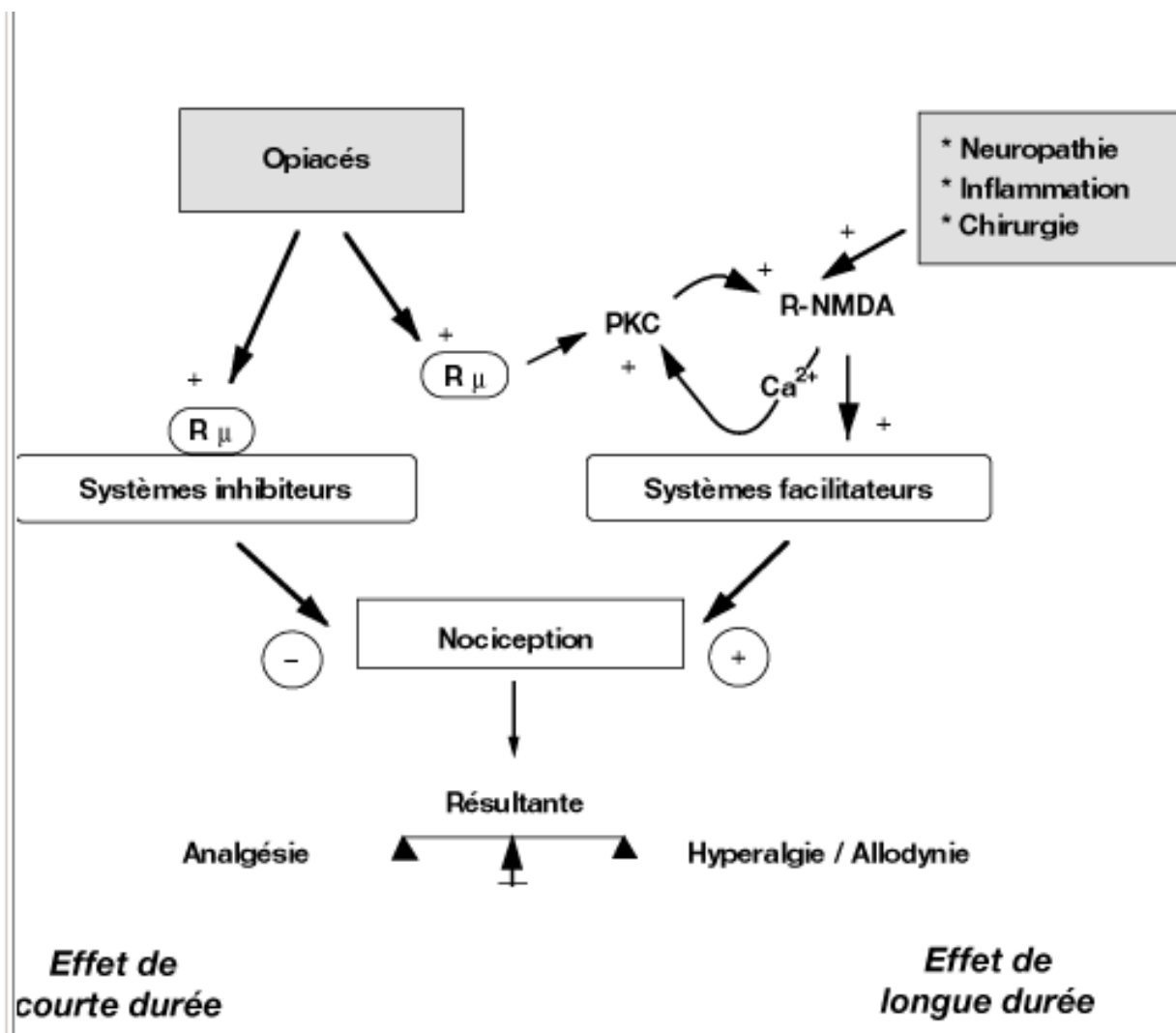


Figure 5: Mécanismes de l'hyperalgésie

### 3. Tolérance croisée des opiacés

Une étude de Doherty et al en 2001(1) met en évidence ce phénomène. Cette étude compare l'intensité et la durée des réponses anti-nociceptives à deux concentrations plasmatiques de morphine entre des patients sous traitement de substitution à la méthadone stabilisés et des patients témoins. Elle détermine également si les effets antalgiques de la morphine sont affectés par le changement de concentration plasmatique de méthadone. Cette étude a permis de montrer d'une part, que les patients traités par méthadone détectent la douleur plus tôt que les patients témoins et d'autre part que les patients sous méthadone tolèrent moins longtemps la douleur que les patients témoins. Ces recherches suggèrent que les patients traités par méthadone présentent une tolérance croisée aux effets analgésiques de la morphine et que les doses conventionnelles de morphine sont probablement inefficaces dans la prise en charge de douleurs aiguës chez ce type de patients.

### 4. Difficultés d'évaluation et de prise en charge

La prise en charge de la douleur des patients consommateurs d'opiacés est complexe car les soignants ont une formation insuffisante sur le sujet et qu'ils ont un certain nombre d'idées fausses (Alford, 2006).

La première est que le maintien de la thérapie par méthadone ou buprénorphine procure une analgésie. Or, la méthadone et la buprénorphine ont certes un effet analgésique mais très limité dans le temps car celui ne dure que 4 à 8h contrairement à l'effet de suppression du « craving » qui lui dure jusqu'à 48h après la prise (Gustein, 2001). On peut donc imaginer qu'un traitement de substitution pris une fois par 24h sera largement insuffisant pour traiter une douleur. De plus, ces traitements de substitution seront insuffisants à cause de la tolérance aux effets analgésiques qu'ils induisent. Il faudrait augmenter les doses pour obtenir un effet antalgique correct. Enfin, les phénomènes

d'hyperalgésie induite par les opioïdes rendent ces traitements de substitution trop peu efficaces pour qu'ils soient suffisants.

La deuxième idée fausse est que l'utilisation des opiacés pour traiter une douleur pourrait aboutir à une rechute. Il n'y a aucune étude qui prouve que l'exposition aux opiacés antalgiques augmentent le taux de rechute chez de tels patients. Une petite étude rétrospective (*Kantor, 1980*) relate qu'il n'y pas de différence significative quant à la rechute entre des patients sous traitement de substitution à la méthadone qui reçoivent des opiacés antalgiques et des patients uniquement sous traitement de substitution. Au contraire, il semblerait que ce soit plutôt le stress induit par des douleurs non soulagées qui serait à l'origine des rechutes.

La troisième idée fausse est que l'utilisation combinée d'un traitement de substitution et d'un opioïde antalgique peut causer une dépression respiratoire et une dépression du système nerveux central. Cet effet n'est en réalité qu'un risque théorique. En effet, la tolérance aux effets de détresse respiratoires des opiacés s'installe rapidement et durablement après le début du traitement. Une étude a montré que des patients présentant des douleurs cancéreuses de plus en plus fortes et qui requérait des doses de plus en plus importantes d'opiacés ne manifestaient pas de signes de détresse respiratoire (*Jasinski, 1997*).

La dernière idée fausse est que la plainte de douleur serait une manipulation pour obtenir des opiacés. La douleur est toujours subjective, faire une estimation de sa présence et de son intensité est difficile. Cependant, une évaluation clinique prudente et objective des signes de la présence d'une douleur pourront réduire les chances d'être manipulé par un patient en recherche de drogue et pourront encourager l'administration d'antalgiques opiacés chez des patients ayant des antécédents d'addiction aux opiacés. De plus, les patients sous traitement de substitution aux opiacés reçoivent une dose de traitement qui bloque les effets euphoriques dont ceux des opiacés co-administrés ce qui, théoriquement, réduit la probabilité de la présence d'un abus d'opiacés antalgiques.

Nous avons donc mis en évidence que d'une part, la prévalence de la douleur était plus forte chez les consommateurs d'opiacés et que leur consommation pouvait être à l'origine d'une hyperalgésie induite par ces mêmes opiacés et d'autre part que les médecins pouvaient entretenir un certain nombre d'idées fausses. Toutes ces difficultés font obstacle à une prise en charge optimale de la douleur chez les patients consommant d'une manière ou d'une autre des opiacés. L'absence de recommandations claires peut aboutir à l'apparition d'effets indésirables, au non-soulagement de la douleur ainsi qu'à de nombreuses questions posées par le personnel soignant.

A l'heure où la prise en charge de la douleur constitue un véritable enjeu de santé publique, mais aussi un enjeu éthique, celui du respect des droits et de la dignité humaine (le soulagement de la douleur est reconnu comme un droit fondamental par la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades), il était nécessaire de faire le point sur les pratiques et les connaissances des médecins.

## **II) ETAT DES LIEUX AU CHU DE NANTES**

### **A) Contexte scientifique**

L'existence d'une douleur chez des patients pharmacodépendants aux opiacés n'est pas un phénomène marginal. Il existe même une forte prévalence de la douleur chez ces sujets, expliquée en partie par les phénomènes d'hyperalgésie induite par les opioïdes. Or, la prise en charge de la douleur chez ce type de patients pose de nombreux problèmes, notamment en raison du risque d'interaction entre les antalgiques et les autres opiacés mais aussi en raison de la réticence de certains médecins à prescrire des opiacés et leur manque de connaissances. De plus, le traitement de la douleur des patients sous médicament de substitution ou consommant d'autres types d'opiacés a fait l'objet de peu d'évaluation scientifique et de recommandations pratiques.

Le CEIP de Nantes a été de nombreuses fois sollicité par divers services hospitaliers pour des questions concernant la prise en charge de la douleur, notamment l'utilisation de certains antalgiques, chez des patients présentant une pharmacodépendance ou sous traitement de substitution aux opiacés. Face à l'absence de recommandations officielles sur le sujet, il était nécessaire de réfléchir à l'élaboration de documents d'information et d'aide pour la pratique clinique des équipes du CHU de Nantes. Un groupe de travail multidisciplinaire réunissant le service d'addictologie, le service d'Anesthésie, le Pôle de Santé Publique et le service de pharmacologie clinique du CHU, s'est ainsi constitué afin de réfléchir à cette problématique. Afin de répondre aux attentes des professionnels de santé et d'adapter les documents à leur pratique clinique, un état des lieux était nécessaire dans l'établissement.

## **B) Objectif de l'étude**

L'objectif de l'enquête était de dresser un état des lieux des connaissances pratiques et des difficultés rencontrées par les médecins du CHU dans la prise en charge de la douleur chez les patients consommateurs de substances psychoactives ou sous traitement de substitution aux opiacés. Cette enquête a permis de faire le point sur les connaissances et les pratiques des médecins exerçant au CHU. Ce questionnaire ne s'intéresse pas qu'à la consommation d'opiacés mais aussi aux autres substances psychoactives les plus fréquemment rencontrées comme le cannabis, la cocaïne et les amphétamines. L'analyse de ce questionnaire permettra par la suite d'orienter la formation des médecins, de répondre aux questions les plus courantes et de diffuser des documents pratiques qui faciliteront la prise en charge de ces patients.

## **C) Matériel et méthode**

### **1. Questionnaire**

Le questionnaire a été élaboré par le groupe de travail multidisciplinaire. Il s'appuie sur 3 grands axes : le dépistage de la consommation de substances illicites, la prise en charge de la douleur chez les patients pharmacodépendants et les informations pratiques. Un préambule cherche à déterminer le type de population répondant au questionnaire et il comprend : le service où exerce le médecin, son statut professionnel, son sexe, son âge et l'année d'obtention de sa thèse d'exercice.

## LE DEPISTAGE DE LA CONSOMMATION DES SUBSTANCES ILLICITES

L'objectif de cette partie est d'obtenir une estimation du nombre de patients pharmacodépendants rencontrés par les médecins et d'identifier les substances qu'ils consomment. Cette partie sert également à analyser comment les médecins dépistent ces consommations au travers de 6 questions :

**Question 1** : Avez-vous déjà eu à prendre en charge dans votre service des patients pharmacodépendants aux substances suivantes ?

- Cannabis
- Cocaïne
- Opiacés non prescrit ou illicites
- Amphétamines
- Autres substances à préciser

**Question 2** : Si oui, combien de patients par an avez-vous vu ?

**Question 3** : Interrogez-vous systématiquement vos patients sur leurs consommations ?

Si oui, cherchez-vous à quantifier la consommation ? À la qualifier ?

Si non, pourquoi ?

**Question 4** : Quelles questions posez-vous ?

**Question 5** : Adaptez-vous votre attitude au profil du consommateur ? Expliquez.

**Questions 6** : Classez les substances qui vous paraissent le plus problématique.

## LA PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR

Cette partie permet d'apprécier la stratégie thérapeutique des médecins adoptée lors de la prise en charge des patients pharmacodépendants. Elle s'articule autour de 4 questions.

**Question 7** : Pour une douleur de même nature et d'intensité égale par rapport à un patient non consommateur, modifiez-vous votre stratégie thérapeutique chez un patient ancien usager des opiacés, consommateur actuel de cannabis, cocaïne, opiacés non prescrit ou illicites, amphétamines ou chez un patient sous traitement de substitution par buprénorphine ou méthadone ?

**Question 7 bis** : Que faites-vous du traitement de substitution ?

**Questions 8** : Existe-t-il des médicaments que vous évitez de donner chez un patient ancien usager des opiacés, consommateur actuel d'opiacés illicites ou chez un patient sous traitement de substitution aux opiacés ?

**Question 9** : Quand des opiacés sont prescrits à visée antalgique, modifiez-vous la dose chez un patient ancien usager des opiacés, consommateur actuel d'opiacés illicites ou chez un patient sous traitement de substitution aux opiacés par rapport à un patient non consommateur ?

## EN PRATIQUE

Cette dernière partie vise à évaluer les attentes des médecins par rapport à la formation qui pourrait leur être proposée sur le sujet et de faire le point sur certaines connaissances et sur les structures ressources qu'ils connaissent.

**Question 10** : Pour quels patients faudrait-il envisager un traitement substitutif ?

**Question 11** : Faites-vous appel à des structures ressources ?

**Question 12** : Quelles structures ressources connaissez-vous ?

**Question 12 bis** : Quelles sont vos attentes ?

## **2. Diffusion**

Le questionnaire a été diffusé par mail à tous les médecins du CHU de Nantes, tous statuts confondus. Aucun service du CHU de Nantes n'a été exclu.

En premier lieu, un courrier a été diffusé à tous les chefs de service du CHU afin de les informer de l'enquête. Ce courrier a été diffusé la semaine du 21 février 2011.

Puis un mail a été envoyé à tous les médecins du CHU tous statuts confondus (Seniors et internes) dans la semaine du 21 mars 2011. Ce mail contenait un lien permettant d'accéder au questionnaire à remplir en ligne.

Un mail de relance a été envoyé le 4 avril puis le 18 avril 2011. Les médecins avaient jusqu'au 22 Avril 2011 pour remplir le questionnaire en ligne.

Les données ont ensuite été compilées sous forme de tableau Excel.

### 3. Recueil et analyse

Les données ont été extraites directement à partir de la base saisie générée lors de la passation en ligne et analysées à la fin de la période de recueil sous le logiciel Excel

## D) Résultats

### 1. Population

108 médecins du CHU de Nantes ont répondu à ce questionnaire : 61 femmes et 47 hommes.

Leurs statuts au sein de l'hôpital étaient les suivants : 63 PH, 22 Internes, 14 CCAH/AHU/Assistant, 3 praticiens attachés, 2 PU-PH, 1 MCU-PH et 3 « autres »

L'année de l'obtention de leur diplôme leur a été demandée. L'ancienneté des médecins répondants est résumée dans la figure 6 :

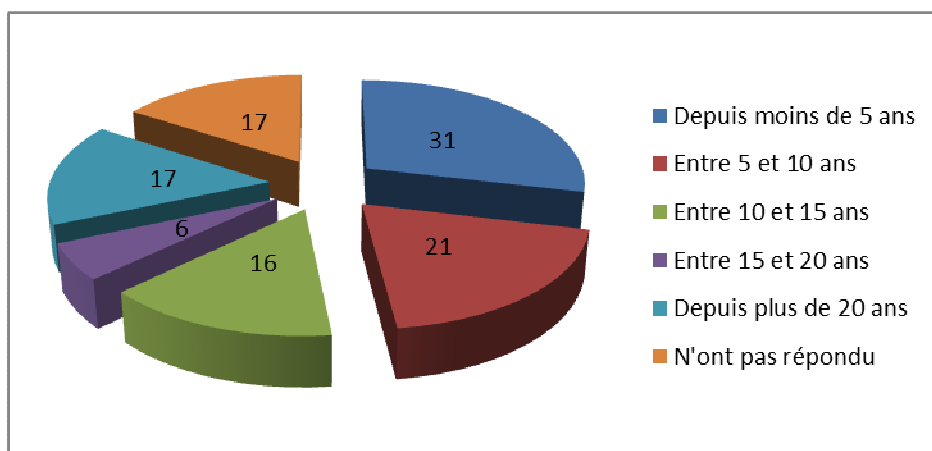


Figure 6 : Depuis combien de temps avez-vous obtenu votre thèse d'exercice ?

Comme nous l'avons dit précédemment, le questionnaire a été envoyé à tous les services du CHU de Nantes sans exception. Voici le tableau résumant les services dont sont issus les médecins ayant répondu à ce questionnaire :

| Services                                           | Effectif |
|----------------------------------------------------|----------|
| Anesthésie                                         | 24       |
| Addictologie                                       | 10       |
| Urgences                                           | 7        |
| Geriatric                                          | 4        |
| Médecine interne                                   | 4        |
| Pneumologie                                        | 4        |
| Médecine Polyvalente des Urgences                  | 3        |
| Neuro-traumatologie                                | 3        |
| Orthopédie                                         | 3        |
| Service des Maladies Infectieuses et Tropicales    | 3        |
| Service Médico-psychiatrique Régional              | 3        |
| Chirurgie infantile                                | 2        |
| Chirurgie maxillo-faciale                          | 2        |
| Cirurgie vasculaire                                | 2        |
| Pédiatrie                                          | 2        |
| Rhumatologie                                       | 2        |
| Unité de consultation et de soins ambulatoires     | 2        |
| Brulés                                             | 1        |
| Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur | 1        |
| Chirurgie Digestive et Endocrinienne               | 1        |
| Chirurgie viscérale                                | 1        |
| Dermatologie                                       | 1        |
| Pôle de santé publique                             | 1        |
| Endocrinologie                                     | 1        |
| Equipe Mobile de Soins Palliatifs                  | 1        |
| Gynécologie                                        | 1        |

|                                                    |   |
|----------------------------------------------------|---|
| Hématologie                                        | 1 |
| Hépatogastro                                       | 1 |
| Médecine légale                                    | 1 |
| Médecine nucléaire                                 | 1 |
| Néonatalogie                                       | 1 |
| Néphrologie                                        | 1 |
| Neurologie                                         | 1 |
| Oncologie                                          | 1 |
| ORL                                                | 1 |
| Psychiatrie                                        | 1 |
| Réanimation chirurgicale                           | 1 |
| Réanimation médicale                               | 1 |
| Réanimation néo-natale                             | 1 |
| Soins de suite et réadaptation neurologique        | 1 |
| Soins de suite gériatrique                         | 1 |
| Unité d'accueil et de soins pour personnes sourdes | 1 |

*Tableau 5 : Liste des services hospitaliers des médecins ayant répondu au questionnaire*

## 2. Dépistage de la consommation de substances illicites

### *a) Etat des lieux*

A la question 1 : Avez-vous déjà eu à prendre en charge dans votre service des patients pharmacodépendants ? Les résultats ont été les suivants :

- 86% (93 sur 108 répondants) ont déjà été confronté à un patient pharmacodépendant.

- Les substances les plus fréquemment rencontrées sont :

- Le cannabis : pour 81% des répondants (88 sur 108 répondants)

- Les opiacés non prescrits ou illicites : 66% (71 sur 108 répondants)

- La cocaïne : 52% (56 sur 108 répondants)
- Les amphétamines : 22% (24 sur 108 répondants)

La question 2 permet de quantifier le nombre de patients pharmacodépendants à une substance donnée rencontrés par an par les médecins. Les résultats tirés de cette question sont les suivants :

- 52% des médecins (36 sur 69 répondants) affirment rencontrer moins de 5 patients pharmacodépendants aux opiacés non prescrits ou illicites par an.
- 23% (16 sur 69 répondants) disent en rencontrer plus d'une dizaine et 25% (17 sur 69 répondants) voient entre 5 et 10 patients par an.
- Le plus souvent les médecins rencontrent moins de 5 patients par an quelle que soit la substance mais les résultats sont très variés en fonction des services. Le tableau suivant résume le nombre de patients rencontrés par les médecins des différents services selon la substance.

|                                                    | <b>Cannabis</b> | <b>Cocaine</b> | <b>Opiacés</b> | <b>Amphé<br/>tamines</b> | <b>Autres</b> |
|----------------------------------------------------|-----------------|----------------|----------------|--------------------------|---------------|
| Addictologie                                       | xxx             | xxx            | xxx            | xxx                      | xxx           |
| Anesthésie                                         | xx              | x              | xx             | x                        |               |
| Brulés                                             | xx              |                |                |                          | xxx           |
| Chirurgie digestive et endocrinienne               | x               |                |                |                          |               |
| Centre d'évaluation et de traitement de la douleur | xx              |                | x              |                          | xxx           |
| Chirurgie maxillo-faciale                          | x               |                | x              |                          |               |
| Cirurgie vasculaire                                | x               |                |                |                          |               |
| Chirurgie viscérale                                | x               |                |                |                          |               |
| Dermatologie                                       | x               |                | x              | x                        | x             |
| Equipe mobile de soins palliatifs                  | x               | x              | x              | x                        | x             |
| Gériatrie                                          | xx              | x              | xx             | x                        | xx            |
| Gynécologie                                        | x               |                | x              |                          |               |
| Hématologie                                        | x               |                | x              |                          |               |
| Hépatogastrologie                                  | xx              |                | x              |                          |               |
| Maladies infectieuses                              | x               | x              | x              |                          |               |
| Médecine interne                                   | xx              | x              | x              |                          | x             |
| Médecine légale                                    | xxx             | xxx            | xxx            | xxx                      | xxx           |
| Médecine polyvalente des urgences                  | xx              | x              | xx             | x                        | xxx           |
| Néphrologie                                        | x               |                |                |                          |               |
| Neuro-traumatologie                                | xx              | x              | xx             |                          |               |
| Oncologie                                          | x               |                |                |                          |               |
| ORL                                                | xx              |                | x              |                          |               |
| Orthopédie                                         | xx              | x              | x              |                          |               |
| Pneumologie                                        | xx              | x              | x              | x                        |               |
| Psychiatrie                                        | xx              | x              | x              |                          |               |
| Réanimation chirurgicale                           | xxx             | x              | xx             | x                        |               |
| Rhumatologie                                       | x               | x              | xx             |                          |               |
| Services des maladies infectieuses et tropicales   | xx              | x              | x              |                          |               |
| Service médico-psychiatrique régional              | xxx             | xx             | xxx            | xx                       | xxx           |
| Soins de suite et réadaptation neuro               | xx              |                | x              |                          | x             |
| Soins de suite gériatrique                         |                 |                |                |                          | x             |
| Soins somatiques psychiatriques                    | xxx             | xx             | xx             | xx                       |               |
| Unité d'accueil et de soins pour personnes sourdes | x               | x              |                |                          |               |
| Unité de consultation et de soins ambulatoires     | xxx             | xxx            | xxx            | xxx                      | xxx           |
| Urgences                                           | xxx             | xx             | xx             | xx                       | x             |

Tableau 6 :Nombre de patients rencontrés par an

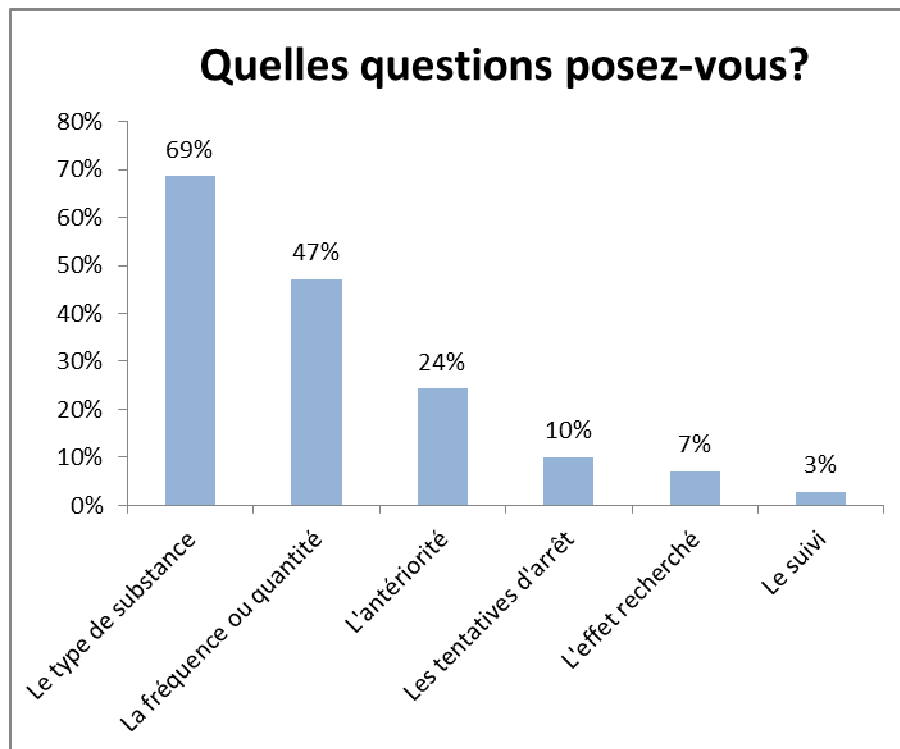
*Le signe « xxx » sur fond rouge foncé désigne une fréquence moyenne de plus de 10 patients par an, « xx » sur fond rouge pâle signifie que les médecins ont vu entre 5 et 10 patients et « x » sur fond rose, moins de 5 patients.*

### ***b) Dépistage des consommations***

A la question 3 : « Interrogez-vous systématiquement vos patients sur leur consommation de substances illicites ? » les réponses ont été les suivantes :

- **59%** des médecins (soit 63 sur 107 répondants) n'interrogent pas systématiquement leurs patients sur leurs consommations,
- Les médecins qui n'interrogent pas leurs patients ne le font pas le plus souvent par oubli (dans **38%** des cas soit 24 médecins sur 63) et dans **1/3 des cas** (21 médecins sur les 63 qui n'interrogent pas leurs patients), ils pensent que l'existence de ces consommations n'aura pas de retentissement sur la prise en charge thérapeutique,
- Parmi les 41% de médecins qui interrogent systématiquement leurs patients (44 sur 107 répondants), 72% (31 sur 44 répondants) cherchent à quantifier cette consommation et 77% (34 sur 44) cherchent à la qualifier (usage simple, abus, dépendance).

Les questions les plus posées par les médecins et leur fréquence lors du dépistage des consommations sont résumées dans l'histogramme suivant :



*Figure 7 : Fréquence des questions posées lors du dépistage des consommations*

Si 86% des médecins ont déjà été confrontés une prise en charge de patients pharmacodépendants, ils rencontrent en général peu de patients sur une année. Cependant, le fait qu'ils n'interrogent pas systématiquement les patients sur leur dépendance, et donc qu'ils les dépistent peu, peuvent expliquer ces résultats.

D'une manière générale, les médecins interrogent trop peu leurs patients sur leurs consommations et le dépistage, loin d'être systématique, se pratique de manière hétérogène selon les médecins et le service dans lequel ils exercent.

### *c) Adaptation de l'attitude au profil du consommateur*

La question 5 : «Adaptez-vous votre attitude au profil du consommateur ? » était une question volontairement ouverte afin d'apprécier les perceptions des médecins par rapport au patient et à sa prise en charge. Ainsi elle n'a pas été interprétée de la même façon par tous les médecins. Pour certains répondants, il s'agit de l'attitude thérapeutique face à la douleur, pour d'autres il s'agit de leur comportement vis-à-vis du patient et enfin certains pensent qu'il s'agit de l'attitude thérapeutique en général.

- Toute interprétation confondue, 69 personnes interrogées sur 82 répondants adaptent leur attitude au profil du consommateur soit 84%,
- 17% des médecins (soit 14 sur 82 répondants) adaptent leur attitude par rapport à la prise en charge de la douleur.

Parmi les réponses, les attitudes face à ce type de patients sont variées et consiste à :

- Interroger les patients sur leur consommation,
- Mettre en confiance le patient pour lui permettre de parler librement de ses consommations,
- Prendre en compte le risque de contamination par VIH et les virus des hépatites B et C,
- Demander une consultation par l'addictologue de liaison,
- Faire un choix approprié d'antalgiques au vu des interactions potentielles,
- Bien faire la différence entre une demande d'opiacés dans un contexte d'addiction et la gestion d'une douleur qui peut être réelle.

Les médecins sont une majorité à adapter leur attitude en fonction du consommateur ; ils sont en général conscients que ce type de patient nécessite une prise en charge particulière autant sur le plan psychologique que sur le plan médical.

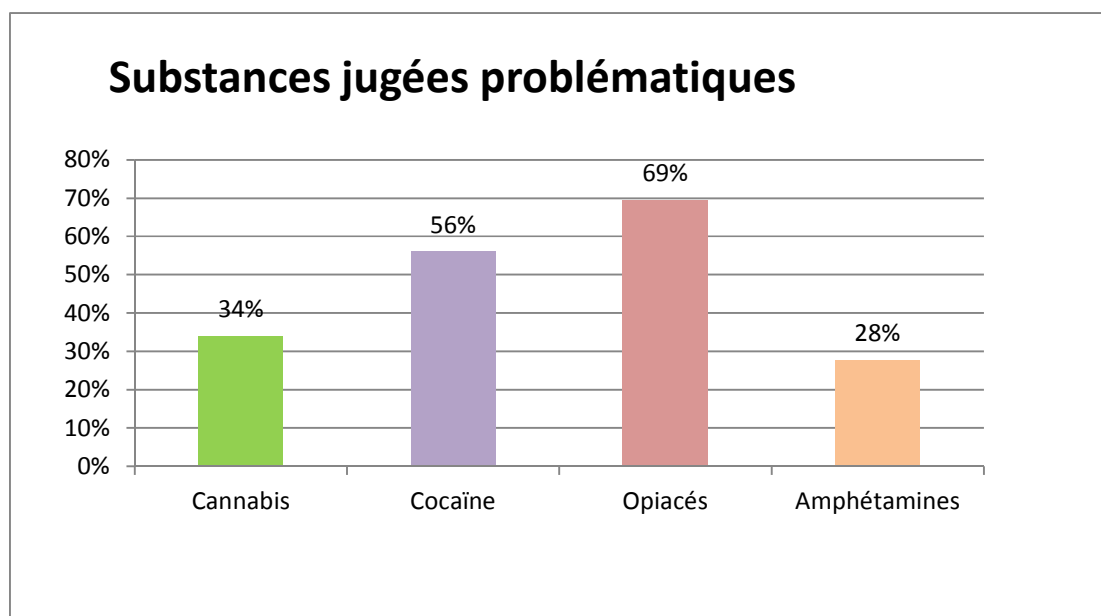
#### *d) Substances problématiques*

Dans la question 6, il est demandé aux médecins de désigner les substances qu'ils jugent les plus problématiques puis de classer ces substances de la plus problématiques à la moins problématique. Les résultats sont les suivants :

Les opiacés sont jugés problématiques dans 69% des cas versus 56% par exemple pour la cocaïne. Sur 107 répondants les réponses ont été les suivantes :

- Le cannabis a été coché 37 fois soit 34.26%,
- La cocaïne a été cochée 60 fois soit 55.56%,
- Les opiacés non prescrits ont été cochés 75 fois soit 69.44%,
- Les amphétamines ont été cochées 30 fois soit 27.78%.

Les pourcentages obtenus par les différentes substances sont représentés dans la figure suivante :



*Figure 8 : Les substances jugées problématiques*

Les médecins devaient ensuite attribuer à chaque substance problématique un chiffre de 1 à 5, « 1 » étant la substance qu'ils jugent la plus problématique. Les opiacés ont été classés 44

fois en première position (sur 85 répondants). Les autres substances citées par les médecins étaient surtout les benzodiazépines. Les résultats de ce classement sont compilés dans le tableau suivant :

|                        | Cannabis  | Cocaïne   | Opiacés   | Amphétamines | Autres    |
|------------------------|-----------|-----------|-----------|--------------|-----------|
| Nb de classements en 1 | 17        | 17        | <b>44</b> | 7            | 0         |
| Nb de classements en 2 | 21        | <b>35</b> | 17        | 16           | 2         |
| Nb de classements en 3 | 11        | 22        | 20        | <b>29</b>    | 3         |
| Nb de classements en 4 | <b>23</b> | 15        | 7         | 21           | 10        |
| Nb de classements en 5 | 13        | 1         | 0         | 5            | <b>28</b> |

*Tableau 7 : Fréquence des classements des substances jugées problématiques par les médecins*

Pour résumer, le classement général des substances les plus problématiques choisi par les médecins est le suivant :

- 1) Opiacés
- 2) Cocaïne
- 3) Amphétamines
- 4) Cannabis
- 5) Autres substances

Comparé à d'autres substances utilisées dans un but addictif, les opiacés ressortent comme les substances qui posent le plus de problèmes aux médecins.

### 3. Prise en charge de la douleur

#### *a) Adaptation thérapeutique*

Pour une douleur de même nature et d'intensité égale par rapport à un patient non consommateur, l'étude a montré que 79% des médecins (78 sur 99 répondants) vont modifier leur stratégie thérapeutique chez un patient qui consomme actuellement des opiacés non prescrits. Ils sont respectivement 71% (71 sur 100 répondants) et 69% (69 sur 100 répondants) à modifier leur prise en charge en cas de traitement par buprénorphine et méthadone. Le tableau suivant présente le pourcentage de médecins qui changent leur stratégie thérapeutique suivant la consommation des patients :

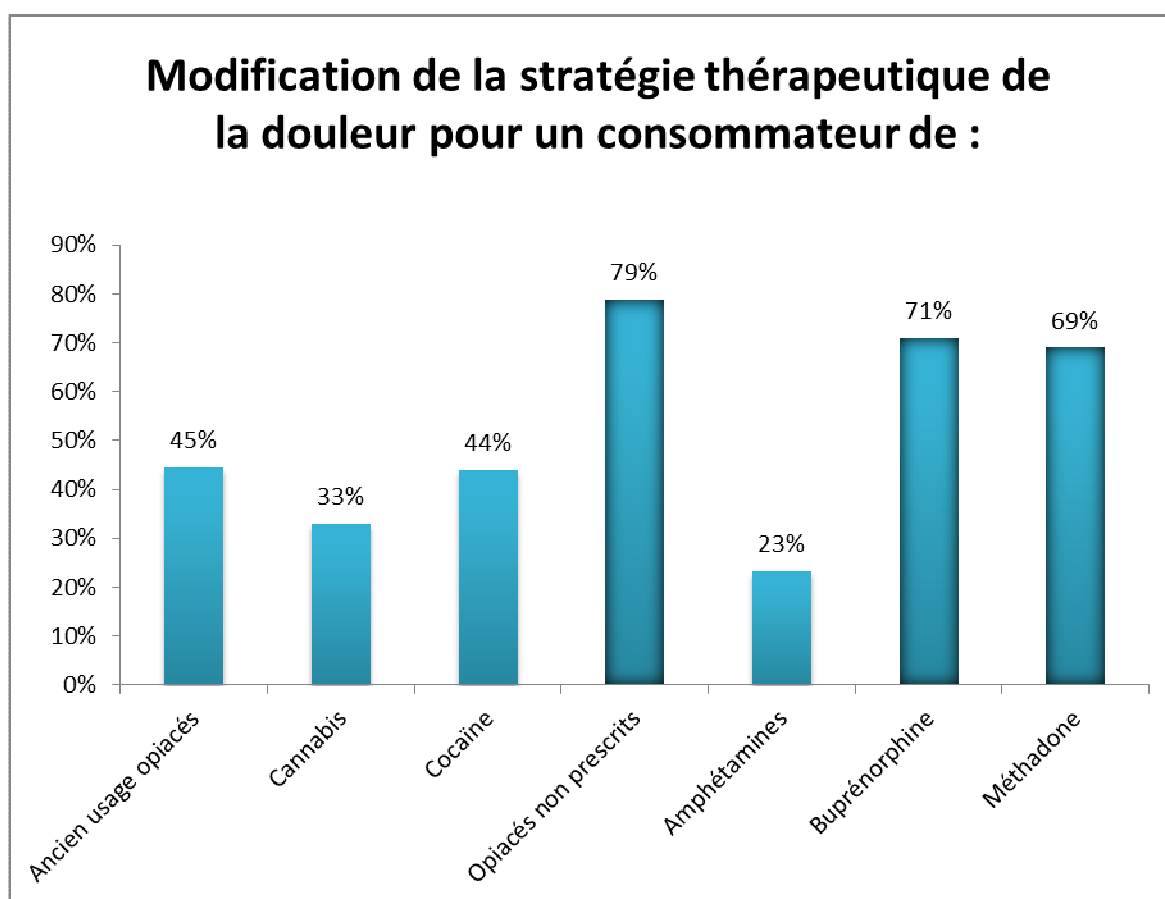


Figure 9 : Pourcentage de médecins qui modifie la stratégie thérapeutique suivant les consommations

Ces pourcentages ne sont pas homogènes dans tous les services : par exemple, les médecins vont adapter leur stratégie thérapeutique dans 83% des cas pour si le patient est sous buprénorphine dans les services d'anesthésie (20 sur 24 répondants) et on atteint 90% des cas dans le service d'addictologie (9 sur 10 répondants).

Ceci nous montre que peu de médecins modifient leur stratégie thérapeutique de la douleur chez des patients qui consomment des substances comme le cannabis, la cocaïne et les amphétamines. Par contre, lorsqu'il s'agit d'une consommation d'opiacés, les médecins adaptent plus volontiers leur prise en charge, sans doute au vu des interactions potentiellement dangereuses qu'elles peuvent entraîner.

### *b) Douleur et traitement de substitution*

La question 7 bis posait le problème du traitement de substitution et son devenir lorsqu'une douleur apparaît chez un patient traité par buprénorphine ou méthadone. Les réponses ont été les suivantes :

- Dans 34% des cas (37 sur 108) les médecins poursuivent le traitement de substitution quel qu'il soit,
- 16% des médecins sont prêts à arrêter la buprénorphine si nécessaire,
- 8% décrivent une attitude raisonnable face au traitement de substitution.

En ce qui concerne la poursuite ou non des médicaments de substitution aux opiacés, les réponses sont variées et parfois peu explicites. Seuls quelques médecins décrivent de façon précise une attitude qui correspond bien à la prise en charge idéale.

### *c) Opiacés et associations médicamenteuses*

Dans la question 8, les médecins devaient dire si oui ou non, ils évitaient de donner certains médicaments chez les patients qui consomment ou ont consommé des opiacés. Plus de la moitié des médecins vont restreindre leur prescription chez des patients qui consomment déjà des opiacés illicites ou qui en ont consommé dans leur passé.

Chez les patients sous traitement de substitution, on constate que 29% des médecins (29 sur 100 répondants) déclarent ne pas savoir s'il y a des médicaments à éviter. La totalité des réponses à cette question est résumée dans le tableau 8 :

|                                 | Ancien usager | Consommateur illicite | Buprénorphine | Méthadone  |
|---------------------------------|---------------|-----------------------|---------------|------------|
| Répondants                      | 100           | 99                    | 100           | 100        |
| Effectif Oui                    | 54            | 53                    | 52            | 41         |
| <b>Pourcentages Oui</b>         | <b>54%</b>    | <b>54%</b>            | <b>52%</b>    | <b>41%</b> |
| Effectif Non                    | 36            | 25                    | 19            | 30         |
| <b>Pourcentages Non</b>         | <b>36%</b>    | <b>25%</b>            | <b>19%</b>    | <b>30%</b> |
| Effectif Ne sait pas            | 10            | 21                    | 29            | 29         |
| <b>Pourcentages Ne sait pas</b> | <b>10%</b>    | <b>21%</b>            | <b>29%</b>    | <b>29%</b> |

*Tableau 8 : Existe-t-il des médicaments que vous évitez de donner chez ces types de patients?*

Les médicaments évités sont :

- Les opiacés à environ 75% chez les anciens usagers (40 sur 54 répondants) et les consommateurs de buprénorphine (40 sur 52 répondants), à 61% (33 sur 54 répondants) en cas de consommation d'opiacés illicites ou non prescrits et à 68% (28 sur 41 répondants) chez les patients sous méthadone,

- Les benzodiazépines à 20% dans tous les cas sauf chez les patients sous buprénorphine où les médecins évitent d'administrer cette classe dans seulement 13% des cas,
- Quelques médecins évitent de prescrire de la kétamine.

Les attitudes des médecins face aux médicaments à éviter chez certains types de patients sont résumées dans le tableau suivant :

|                                          | Opiacés évités | Benzodiazépines évitées |
|------------------------------------------|----------------|-------------------------|
| Effectif Ancien usager                   | 40 sur 54      | 10 sur 54               |
| <b>Pourcentage Ancien usager</b>         | <b>74%</b>     | <b>19%</b>              |
| Effectif consommateur illicite           | 33 sur 54      | 11 sur 54               |
| <b>Pourcentage Consommateur illicite</b> | <b>61%</b>     | <b>20%</b>              |
| Effectif Buprénorphine                   | 40 sur 52      | 7 sur 52                |
| <b>Pourcentage Buprénorphine</b>         | <b>77%</b>     | <b>13%</b>              |
| Effectif Méthadone                       | 28 sur 41      | 8 sur 41                |
| <b>Pourcentage Méthadone</b>             | <b>68%</b>     | <b>20%</b>              |

*Tableau 9 : Pourcentage de médecins qui évitent de donner certains médicaments*

Lorsqu'il s'agit d'un ancien usager d'opiacés, la crainte principale des médecins est la reprise du comportement addictif. Ils vont alors éviter de proposer les médicaments à fort potentiel addictogène tels que les morphiniques et les benzodiazépines. Certains médecins proposent simplement au patient l'administration de ces substances, exposent les risques puis laissent le patient décider.

Pour un consommateur d'opiacés illicites ou non prescrits les médecins évitent de prescrire des opiacés tout d'abord à cause du risque d'overdose car la consommation est souvent difficile à quantifier ; puis, à cause de la tolérance potentielle envers les morphiniques qui risquent de les rendre inefficaces et enfin, pour certains médecins, par crainte d'un usage détourné (évoquée par 3 médecins)

En ce qui concerne les patients sous traitement de substitution par la buprénorphine, les médecins évitent de donner des morphiniques pour les problèmes posés par les agonistes partiels et pour le risque de dépression respiratoire.

Pour les patients sous méthadone les raisons invoquées sont surtout le risque de surdosage et de dépression respiratoire. Parmi les médecins qui évitent de donner certains médicaments, les morphiniques sont cités dans 77% des cas (40 sur 52 répondants).

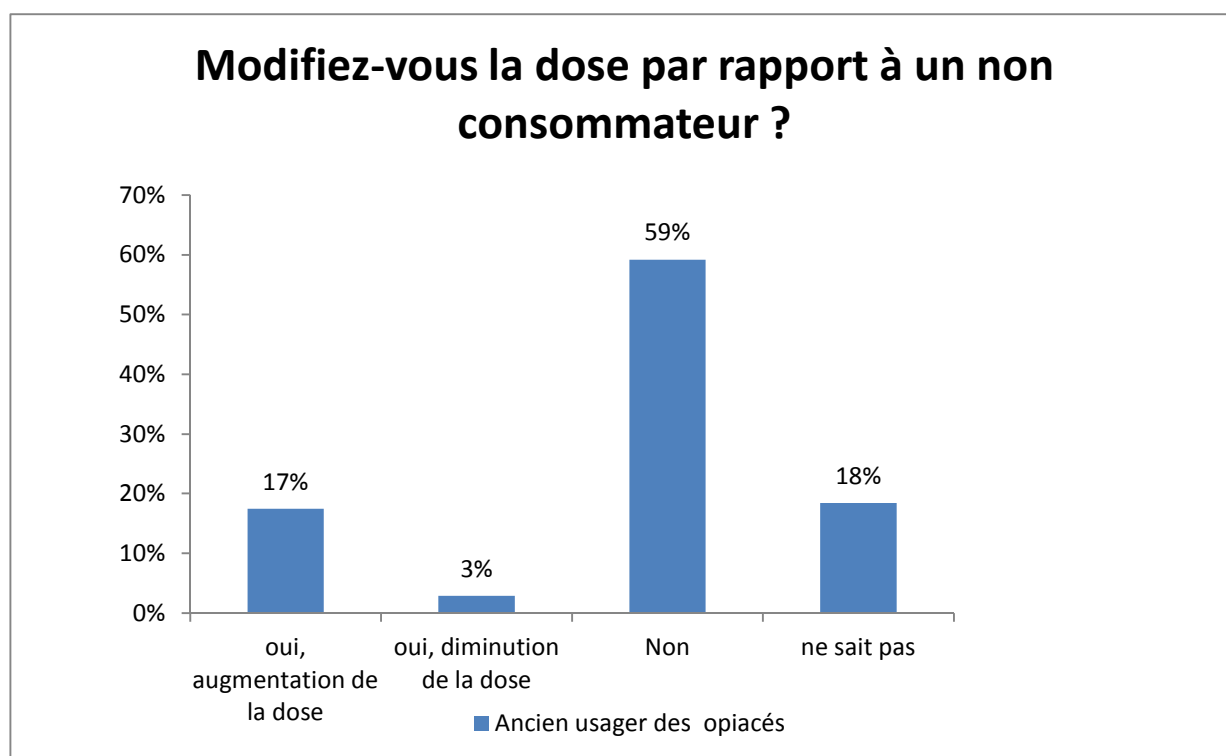
Il ressort également que, pour chaque type de consommation, environ 1/3 des médecins ne restreignent pas leur prescriptions lorsqu'ils prennent en charge d'anciens usagers d'opiacés, de consommateurs d'opiacés illicites ou de méthadone. Ce pourcentage est de 20% en ce qui concerne la buprénorphine.

Les résultats de cette question sont donc mitigés. Si une petite majorité de médecins déclarent éviter de donner certains médicaments, il reste une proportion non négligeable de médecins qui déclarent ne pas connaître les médicaments à éviter. Lorsque les médecins évitent certains médicaments, les raisons qu'ils invoquent sont pertinentes et ils semblent plus se soucier des interactions potentielles que de la possible recherche de substance dans un but addictif.

#### *d) Adaptation des doses d'opiacés à administrer*

Il arrive que des consommateurs d'opiacés souffrent d'algies sévères. Dans certains cas la prescription d'opiacés à visée antalgique est inévitable. Le but de la question 9 était de savoir si dans ce cas, les médecins adaptaient la dose d'opiacés à administrer chez les patients qui en consommaient déjà par rapport à un patient non consommateur.

On constate que 59% des médecins (61 sur 103 répondants) ne modifient pas la dose d'opiacés à administrer lorsque le patient est un ancien consommateur d'opiacés et seulement 3% d'entre eux (30 sur 103 répondants) vont chercher à diminuer la dose à administrer. La figure 10 représente les réponses des médecins à la question : « Modifiez-vous la dose chez un patient ancien consommateur d'opiacés par rapport à un non consommateur ? »



*Figure 10 : Modification de la dose chez un ancien usager d'opiacés*

Lorsqu'ils prennent en charge un patient consommateur d'opiacés illicites ou non prescrits, les médecins sont 52% (53 sur 101 répondants) à vouloir augmenter la dose d'opiacés à visée antalgique. Dans 21% des cas (21 sur 101 répondants) ils ne connaissent pas l'attitude thérapeutique à adopter. La figure 11 représente les réponses des médecins à la question : « Modifiez-vous la dose chez un patient consommateur d'opiacés illicites ou non prescrits par rapport à un non consommateur ? »

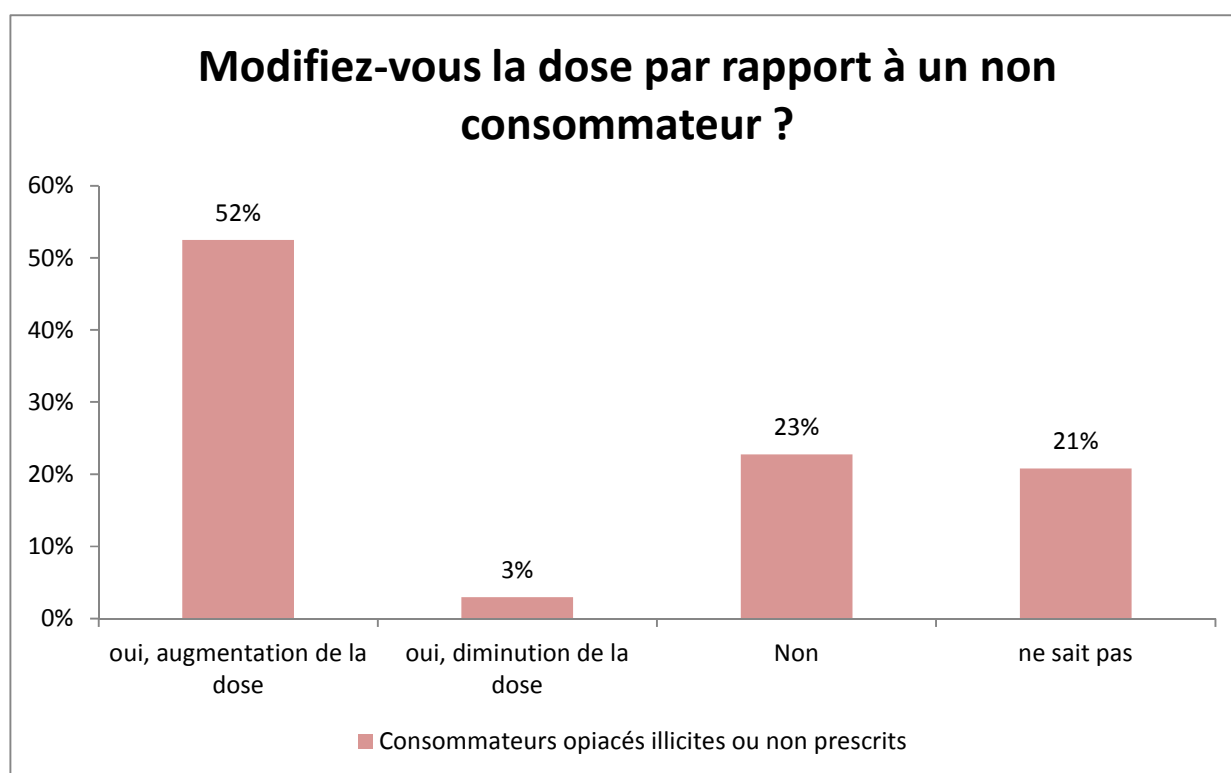
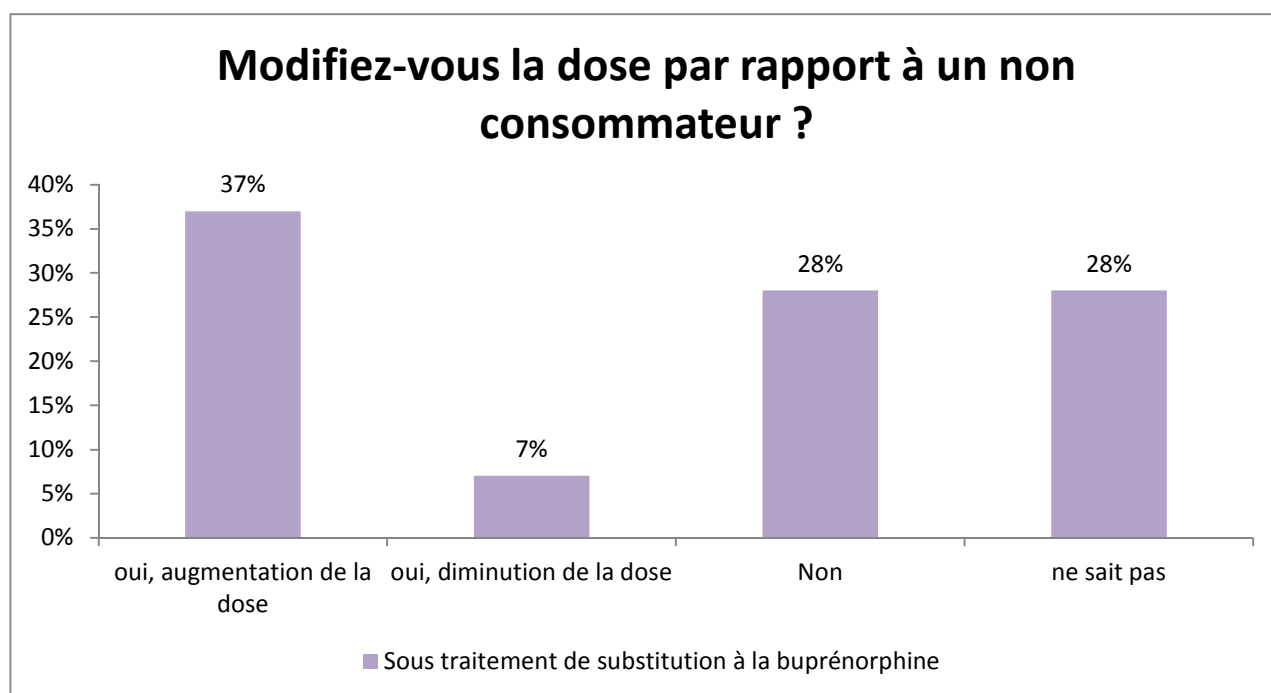


Figure 11 : Modification de la dose chez un consommateur d'opiacés illicites ou non prescrits

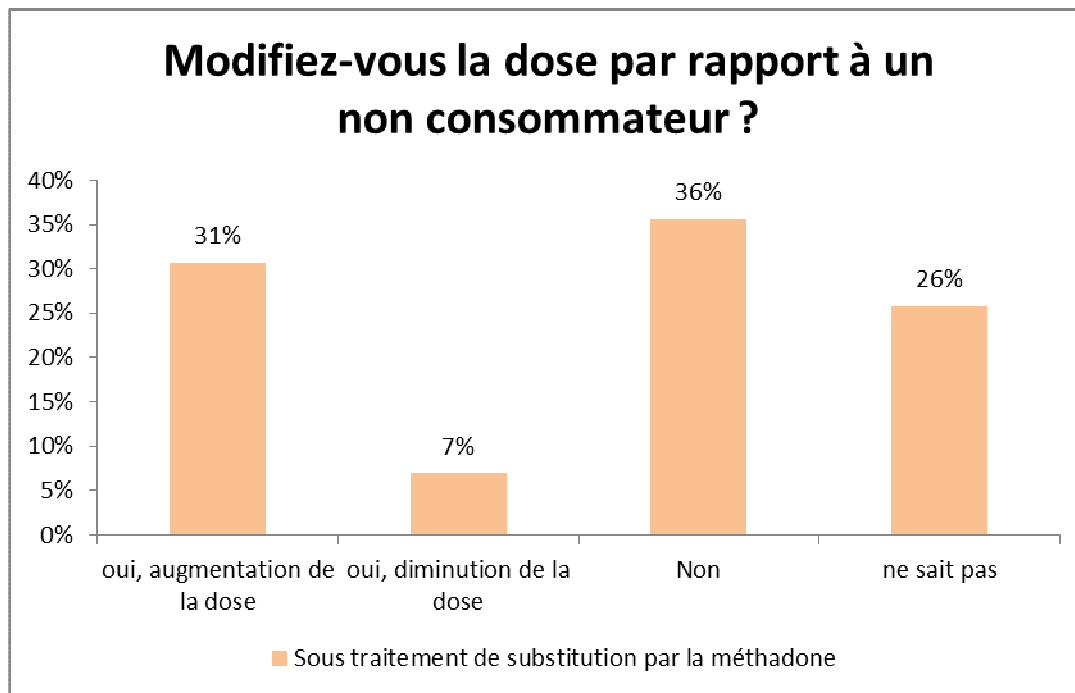
En ce qui concerne les patients sous buprénorphine, la prise en charge est plus hétérogène : 37% des médecins (37 sur 100) affirment qu'ils augmenteraient les doses d'opiacés à visée antalgique si ceux-ci étaient nécessaire et 28% (28 sur 100 répondants) ne modifieraient pas la dose à administrer. Ils sont également 28% (28 sur 100) à ne pas savoir quelle attitude adopter.

La figure 12 représente les réponses des médecins à la question : « Modifiez-vous la dose chez un patient sous traitement de substitution à la buprénorphine par rapport à un non consommateur ? »



*Figure 12 : Modification de la dose chez un patient sous buprénorphine*

Pour les patients sous méthadone, on obtient le même profil de réponses que pour la buprénorphine. Dans 31% des cas (31 sur 101 répondants) les médecins vont augmenter la dose d'opiacés, ils sont 36% (36 sur 101) à ne pas modifier la dose et 26% (26 sur 101) à ne pas savoir comment procéder. La figure 13 représente les réponses des médecins à la question : « Modifiez-vous la dose chez un patient sous traitement de substitution à la méthadone par rapport à un non consommateur ? »



*Figure 13 : Modification de la dose chez un patient sous méthadone*

On peut donc constater les médecins n'adaptent pas systématiquement les doses d'opiacés chez des patients qui consomment ou ont consommé des opiacés. Ceci est surtout vrai chez les anciens usagers d'opiacés et dans une moindre mesure chez les consommateurs actuels d'opiacés. D'une manière générale, les pratiques sont cependant très hétérogènes et pour chaque type de consommation, on note un certain nombre de médecins répondants qui déclarent ignorer la meilleure stratégie thérapeutique à adopter.

## 4. En pratique

### a) *Traitement substitutif*

Les médecins ont ensuite été interrogés sur les traitements substitutifs et dans quel type de consommation ceux-ci peuvent être mis en place. Les résultats de cette question sont représentés dans la figure 14 :

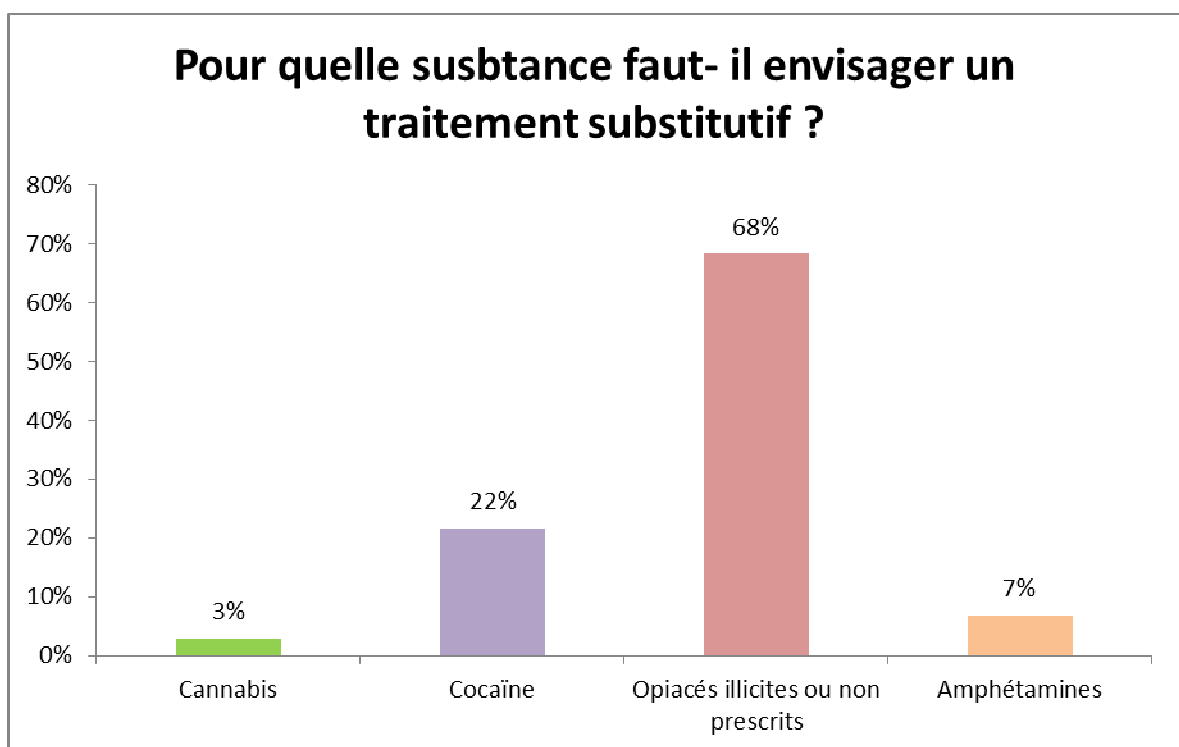


Figure 14 : Les substances pour lesquelles il faut un traitement substitutif

On constate que même si près de 70% des médecins interrogés envisagent un traitement substitutif pour les consommateurs d'opiacés, ils sont aussi 22% à penser qu'il faut un traitement substitutif chez les patients consommant de la cocaïne alors que celui-ci n'est pas nécessaire.

## *b) Structures ressources*

Les médecins ont été interrogés sur les structures ressources qu'ils connaissaient et comment ils les utilisaient.

Il ressort que 67% des médecins font appel à une structure ressource mais seulement 24% connaissent le Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP). Beaucoup font appel au service d'addictologie de liaison, connu par 70% des médecins.

Sur l'ensemble des médecins ayant retourné le questionnaire, il s'avère que 30% attendent un protocole simplifié et clair de la prise en charge des patients consommateurs de substances psychoactives. Certains évoquent la nécessité d'une formation pratique ou d'un référent qu'ils pourraient joindre par téléphone afin de répondre à leur question sur la prise en charge. En tout, presque 40% des médecins attendent plus d'informations sur le sujet.

## **E) Vers l'amélioration des pratiques**

Le groupe de travail multidisciplinaire a élaboré des documents faisant office de recommandations pour la prise en charge de la douleur chez les patients pharmacodépendants destinés aux professionnels de santé du CHU. Pour chaque type de consommation, un document expliquant en détail la prise en charge optimale de la douleur a été élaboré et sera résumé dans la dernière partie de ce travail. Une version courte de ces fiches a également été créée afin d'en permettre l'affichage dans les services. Voici la version courte de la fiche « prise en charge analgésique et anesthésique du patient consommateur d'opiacé ou sous traitement de substitution » :

## PRISE EN CHARGE ANALGÉSIQUE ET ANESTHÉSIQUE DU PATIENT CONSOMMATEUR D'OPIACÉS OU SOUS TRAITEMENT DE SUBSTITUTION AUX OPIACÉS

### Données pharmacologiques

| Principe actif                           | Morphine                 | Héroïne                                               | Buprénorphine                                               | Méthadone                                  |
|------------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Action sur les récepteurs opioïdes $\mu$ | Agoniste                 | Agoniste                                              | Agoniste partiel<br><b>Affinité +++</b>                     | Agoniste                                   |
| Pharmacocinétique                        | Varie selon la galénique | Tmax = quelques minutes<br>$\frac{1}{2}$ vie = 1 à 4h | Tmax = 90 min (voie sublinguale)<br>$\frac{1}{2}$ vie > 24h | Tmax = 2.5 à 4h<br>$\frac{1}{2}$ vie > 24h |

### Particularités de la douleur chez le sujet consommateur d'opiacés

- Phénomènes de tolérance et d'hyperalgésie induits par la prise d'opiacés. Les doses d'antalgiques qu'il faudra administrer au patient dépendant aux opiacés seront donc plus élevées que celles du sujet naïf.
- L'effet analgésique de la méthadone et de la buprénorphine chez les patients en recevant de manière chronique, dans le cadre d'un traitement de substitution, est faible et dure potentiellement 4 à 8h.

### Gestion de la douleur nociceptive chez le sujet consommateur d'opiacés

- Évaluer la douleur de manière systématique et adaptée
- Éviter les analgésiques morphiniques de palier II (codéine, tramadol)
- Mettre en place une analgésie multimodale (paracétamol, AINS, néfopam, MEOPA selon indication)
- Poursuivre le traitement de substitution aux opiacés (TSO) lorsqu'il existe
- Si besoin en plus :
  - Chez le patient traité par méthadone
    - Maintenir le TSO
    - Ajouter des antalgiques non morphiniques + morphiniques si besoin, adaptés à l'intensité de la douleur
    - Éviter les antagonistes ou agonistes partiels des récepteurs  $\mu$ , qui, en présence d'agonistes, se comportent comme des antagonistes, entraînant l'apparition d'un syndrome de sevrage
  - Chez le patient traité par buprénorphine
    - Si  $4 < \text{EVA} < 6$ : possibilité d'augmenter les doses quotidiennes de buprénorphine et de fractionner les prises (3 à 4/j): solution limitée par l'effet plafond et un retour au niveau antérieur de substitution difficile
    - Si  $\text{EVA} > 7$ : arrêter la buprénorphine et remplacer par de la morphine par titration en respectant un délai (désaturation des récepteurs  $\mu$ ) => En pratique: attendre les premiers signes de sevrage
    - Si chirurgie douloureuse programmée ou douleur chronique sévère: substituer la buprénorphine par de la méthadone, plus maniable avec la morphine => En pratique: consultation d'addictologie
  - Chez le patient dépendant aux opiacés non substitué
    - Compenser les apports en opiacés illicites par des équivalents morphiniques: titration de morphine par incréments de 4 à 8mg / 5min, jusqu'à disparition de la plainte (signes de manque et douleur), sous surveillance stricte
    - Puis administrer cette dose toutes les 4h avec surveillance et réévaluation régulières
  - Chez le patient sevré non substitué
    - Utilisation des morphiniques envisageable en dernier recours, aux doses usuelles

Figure 15 : Fiche courte sur la prise en charge de la douleur

# III) DISCUSSION

Cette étude a permis d'explorer les pratiques des médecins hospitaliers et leurs connaissances quant à la prise en charge de la douleur chez les patients pharmacodépendants ou sous traitement de substitution aux opiacés. Les médecins ayant répondu étant issus de 42 services différents et ayant une expérience variée nous permet d'avoir une vue d'ensemble des pratiques professionnelles au sein du CHU de Nantes.

## 1. Dépistage des consommations

Le premier principe, quand on parle de consommation de produits, c'est le dépistage de ces consommations. Chez un patient dépendant aux opiacés, sous traitement de substitution ou sevré sans traitement de substitution, il existe très souvent une polyconsommation. Il faut donc toujours penser aux autres substances que le patient peut utiliser à l'insu de ses thérapeutes et rechercher leur consommation. C'est d'abord sur ce point qu'il faut sensibiliser les médecins puisqu'ils sont 59% à ne pas interroger systématiquement leurs patients sur leurs consommations et le plus souvent, la raison indiquée est l'oubli. Pourtant, lorsqu'ils pensent à interroger leurs patients, les médecins ont en général les bons réflexes : ils questionnent les patients sur le type de substances consommées, la fréquence et la quantité dans la plupart des cas. L'antériorité de la consommation est souvent oubliée puisque seulement 24% des médecins pensent à poser la question. Enfin, les patients sont trop peu interrogés sur le fait qu'ils soient suivis ou non pour leurs consommations (3% des médecins). Ces résultats montrent également qu'il n'y a aucune homogénéité dans les pratiques de dépistages ; une standardisation serait sans doute nécessaire.

Une fois les consommations dépistées, il faut s'adapter au profil du patient. Les médecins le font en général bien, ils disent penser aux interactions potentielles, mettre en confiance le patient et contacter l'addictologue de liaison. Dans le cadre d'une prise en

charge de la douleur, les recommandations établies par le groupe de travail multidisciplinaire précisent qu'il faut savoir rassurer le patient sur la prise en compte de sa douleur. Cela sous-entend évaluer la douleur et prendre en compte la dépendance dans la prise en charge de la douleur. Il faut poser avec le patient les objectifs de l'hospitalisation (savoir les limiter) : ce n'est presque jamais le moment d'un sevrage, accepter de ne pas tout prendre en charge.

L'équipe s'engage à prévenir l'état de manque, à traiter la douleur et l'anxiété et à informer le patient (choix thérapeutiques, délais...). Le patient s'engage à la franchise lors de l'interrogatoire et des soins, à accepter un certain inconfort lors des phases d'adaptation, à ne pas recourir à des substances non prescrites, à ne pas entrer dans une logique de chantage.

## **2. Opiacés comme substances problématiques**

Les substances consommées dans un but addictif jugées les plus problématiques par les médecins sont les opiacés. Ceci est logique dans le sens où ce sont des substances à l'origine de nombreuses interactions potentiellement graves. Cette partie du questionnaire reflète bien les problèmes exposés en première partie sur les craintes des médecins et traduit une certaine opiophobie de leur part. L'absence de recommandations claires sur le sujet peut également expliquer que pour les médecins, la consommation d'opiacés chez leurs patients pose un réel problème.

Les médecins sont globalement prêts à modifier leur prise en charge de la douleur chez un patient consommant des opiacés.

### **3. Devenir du traitement de substitution**

En ce qui concerne le traitement de substitution, les réponses sont moins catégoriques puisque seulement 34% des médecins déclarent continuer le traitement de substitution quel qu'il soit. Les documents élaborés par le groupe de travail multidisciplinaire préconisent de poursuivre la substitution lorsqu'elle existe et que de le faire en lien avec le prescripteur. Toute modification du traitement y compris le retour au traitement initial devra être validée par un médecin spécialiste en addictologie.

### **4. Opiacés et interactions médicamenteuses**

Environ la moitié des médecins évitent de donner certains médicaments chez des consommateurs d'opiacés. Les médicaments cités sont les opiacés dans la plupart des cas et les benzodiazépines. Cependant, presque 1/3 des médecins déclarent ne pas savoir quels sont les médicaments à éviter lorsqu'un patient est sous traitement substitutif. Il est nécessaire de faire un résumé clair des molécules pouvant être utilisées sans danger et les molécules que l'on peut administrer en prenant quelques principes de précaution. Sur ce sujet, les documents élaborés établissent des principes généraux qui dissipent le flou sur certaines interactions :

Pour les douleurs peu intenses, les techniques non médicamenteuses et les analgésiques non morphiniques sont à privilégier et il faut s'abstenir de donner des opioïdes.

Si les douleurs sont intenses, et que l'utilisation des opiacés s'impose, la situation est différente selon que le patient est substitué par la méthadone ou par la buprénorphine ou qu'il consomme des opiacés.

Dans tous les cas, il faut éviter les opioïdes faibles (codéine, tramadol) de faible affinité pour le récepteur  $\mu$  (donc moins efficaces) si le patient est dépendants aux opiacés.

Enfin, il est important de retenir que les opiacés aux propriétés agonistes-antagonistes  $\mu$  (nalbuphine) et les antagonistes des récepteurs  $\mu$  (naloxone) peuvent précipiter un

syndrome de sevrage et sont donc formellement contre-indiqués chez ces patients dépendants aux opiacés.

Il est recommandé de choisir la voie orale pour l'administration de morphine dès que possible, tout en sachant ne pas contre-indiquer la voie parentérale de cette dernière lorsque le niveau de douleur impose son recours ou lorsque la voie orale est impossible.

## **5. Modifications des doses d'opiacés à administrer**

### *a) Chez un ancien usager des opiacés*

Lorsque la prescription d'opiacés est inévitable au vu de la douleur ressentie par le patient, là aussi les médecins ont des pratiques peu homogènes. Tout d'abord pour les patients anciens usagers des opiacés, ils sont 17% à augmenter les doses d'opiacés administrés, 59% à ne pas la modifier et 18% ne savent que faire. Chez un ancien usager des opiacés, la prise en charge recommandée est d'utiliser les mêmes doses de morphiniques que chez les autres patients, naïfs en opiacés. Dans tous les cas, une vigilance particulière est recommandée et ceux-ci ne seront utilisés qu'en dernier recours. Les médecins sont donc 41% à ne pas pratiquer ces recommandations.

### *b) Chez un consommateur d'opiacés illicites ou non prescrits*

Dans le questionnaire, les médecins vont plutôt chercher à augmenter les doses qu'à les diminuer (52% contre 3%) sans doute par crainte que les doses conventionnelles ne soient pas suffisantes pour soulager la douleur chez un patient qui, manifestement, est déjà tolérant vis-à-vis des effets antalgiques des opiacés. Dans les documents élaborés par le groupe de travail, la règle générale est de ne pas interrompre les apports d'opiacés : il faut essayer, dans la mesure du possible, de compenser les apports en opiacés illicites par des équivalents morphiniques. La difficulté réside dans l'appréciation de la dose de substitution en morphine nécessaire. La solution la plus sûre consiste à titrer la morphine par incrément de 5 à 8mg sous stricte surveillance clinique et instrumentale (Chandon et al, 2003). La dose

titrée qui permet de faire disparaître les signes de manque et faire céder la douleur est alors administrée toutes les 4h en sous-cutané ou par voie orale.

Théoriquement, les médecins qui déclarent augmenter les doses d'opiacés ont donc une approche thérapeutique conforme, dans le sens où la compensation des apports en opiacés illicites par des équivalents morphiniques va inévitablement aboutir à une augmentation des doses par rapport à un patient non consommateur. Il faut par ailleurs affiner les doses par la titration afin de trouver la dose la plus sûre et la plus efficace.

### *c) Chez un patient sous buprénorphine*

Pour traiter une douleur intense chez un patient sous traitement de substitution par la buprénorphine, les médecins ont des pratiques hétérogènes : 37% augmentent la dose de morphiniques, 7% la diminuent, 28% ne modifient pas la dose et autant ne savent pas quoi faire. Ces incertitudes face à la prise en charge de ce type de patient sont pourtant légitimes : la buprénorphine est la molécule qui va poser le plus de problèmes de prise en charge notamment à cause de son statut d'agoniste partiel. En effet, elle se fixe sur les récepteurs aux opiacés mais n'a pas un effet maximal sur ceux-ci par rapport aux autres opiacés. De plus, la buprénorphine sera difficilement déplaçable de ses récepteurs compte tenu de sa grande affinité. Au vu de la complexité d'une prise en charge de la douleur chez un patient sous buprénorphine, les documents élaborés par le groupe de travail multidisciplinaire envisagent alors plusieurs possibilités :

1. Si la douleur est peu importante, il est possible d'augmenter les doses quotidiennes de buprénorphine (environ 25%) et de fractionner les prises afin d'obtenir 3 à 4 prises par jour. Cette solution a l'avantage d'être relativement simple à appliquer, mais présente plusieurs inconvénients. D'une part, la buprénorphine étant un agoniste partiel, on est très vite limité par l'effet plafond et d'autre part le retour au niveau antérieur de traitement de substitution peut être difficile.

2. La buprénorphine peut être arrêtée et remplacée par de la morphine par titration afin d'éviter le syndrome de sevrage puis d'obtenir un effet analgésique. Cette possibilité semble séduisante mais les changements doivent être effectués avec beaucoup de prudence

et en respectant certains délais. Lorsqu'on passe de la buprénorphine à la morphine, il faut attendre l'apparition des premiers signes de sevrage indiquant la désaturation des récepteurs  $\mu$  ( $1/2$  vie > 24h) pour pouvoir administrer la morphine et que celle-ci soit efficace. Le soulagement sera donc médiocre au début.

La solution de co-administrer de la buprénorphine et un morphinique à finalité antalgique représente :

- Une contre-indication absolue dans le résumé des caractéristiques de la buprénorphine,
- Un risque d'inefficacité : les doses d'opioïdes nécessaires pour obtenir une compétition sur les récepteurs  $\mu$  et une activité antalgique peuvent être très élevées. Les doses classiquement utilisées seront inefficaces,
- Un risque d'overdose important : en cas de diminution du traitement de substitution, il y a un risque d'overdose avec dépression respiratoire (libération des récepteurs  $\mu$  par la buprénorphine et présence de fortes doses de morphiniques).

Pour revenir à la buprénorphine, il faudra appliquer les mêmes précautions : attendre le « *wash-out* » de morphine et l'apparition des premiers signes de sevrage pour administrer la buprénorphine et ne pas risquer de précipiter un syndrome de sevrage.

3. Une autre stratégie consiste à substituer la buprénorphine par de la méthadone, beaucoup plus maniable que la morphine. Cette stratégie peut être intéressante lorsque la douleur est envisagée de façon chronique, ou qu'il s'agit de chirurgie algique programmée. La modification de traitement de substitution doit être réalisée par un addictologue.

Sur ce point, les médecins ont donc besoin de protocoles clairs afin de mieux prendre en charge la douleur sans risque d'interactions. Même s'ils sont en général conscients

que la buprénorphine pose des problèmes d'interactions avec les autres morphiniques, ils sont souvent démunis face à une telle situation.

#### *d) Chez un patient sous méthadone*

On pourrait penser que la prise en charge de la douleur chez des patients sous méthadone pose moins de difficultés aux médecins par rapport à des patients sous buprénorphine. Or, les résultats de l'enquête soulignent que les prescripteurs ont eu autant de difficultés devant ce type de patients. Dans 31% des cas les médecins vont augmenter la dose d'opiacés, ils sont 36% à ne pas modifier la dose et 26% à ne pas savoir comment procéder. Pourtant la prise en charge est beaucoup plus simple chez les patients sous méthadone du fait que celle-ci est un agoniste des récepteurs aux opiacés et non un agoniste partiel.

Pour les patients traités par la méthadone, le traitement de substitution peut être maintenu. On y associera une analgésie multimodale (antalgiques non morphiniques + antalgiques morphiniques) adaptée à l'intensité de la douleur et une évaluation rapprochée de l'efficacité du traitement (*Alford et al, 2006 ; Peng et al 2005 ; Chandon et al, 2000 ; Scimeca et al, 2000*).

Concernant l'approche thérapeutique des médecins face à la douleur chez les patients dépendants aux opiacés, les médecins sont prêts à modifier leur stratégie thérapeutique mais ils ne savent pas nécessairement comment procéder. Ils sont partiellement conscients des interactions à éviter et des problèmes posés par l'association de plusieurs opiacés et dans certains cas cela aboutit à une abstinence thérapeutique complète d'opiacés au détriment du soulagement de la douleur. Dans tous les cas de figure, ils sont une proportion non négligeable (environ 30%) à répondre « ne sait pas ».

# CONCLUSION

La prise en charge de la douleur chez les patients pharmacodépendants aux opiacés se heurte donc à de nombreux obstacles : d'abord une grande prévalence de la douleur chez ces patients qui posent la question de l'existence d'une hyperalgésie induite par les opioïdes, puis les nombreuses idées reçues des médecins qui peinent à dépister les consommations et à prescrire des antalgiques à des sujets pharmacodépendants et enfin, les interactions importantes qui existent entre les substances utilisées dans un but addictif et les antalgiques couramment utilisés. La diffusion des documents d'aide à la pratique clinique mentionnés en dernière partie sur ce type de prise en charge semblent donc indispensables.

L'analyse de ce questionnaire permet également de dégager plusieurs axes de réflexions en ce qui concerne l'éventuelle formation des médecins à la prise en charge de la douleur chez les consommateurs d'opiacés :

- Beaucoup de médecins rencontrent des patients pharmacodépendants aux opiacés durant leur exercice et une formation sur le sujet peut donc être utile à tous,
- Le premier enjeu est d'axer la formation sur le dépistage des consommations, sujet sur lequel les médecins ne sont pas tous au point et qui est la base d'une prise en charge adéquate,
- Faire le point sur l'attitude à adopter face à ces consommateurs : psychologie du patient pharmacodépendant, savoir distinguer une douleur réelle d'une recherche de substances etc...,
- Les opiacés sont les molécules qui posent le plus de problèmes selon les médecins au niveau de la prise en charge. Il faut donc cibler la formation sur ce sujet,
- Les prescripteurs modifient souvent leur stratégie thérapeutique mais ils ne savent pas toujours comment procéder et leurs pratiques sont peu homogènes en général. La diffusion de protocoles précis est donc nécessaire notamment en ce qui concerne l'adaptation des doses à administrer,

- Un récapitulatif des interactions doit également être donné. Entre les médecins qui s'interdisent tout et ceux qui prescrivent sans limite, le point doit être fait sur les interactions absolument contre-indiquées et celles qui sont possibles mais nécessitent des précautions particulières,
- La relative grande proportion de médecins qui ont répondu « ne sait pas » à certaines questions soulève bien le problème du manque d'informations sur le sujet et rend nécessaire une formation dans tous les services où les prescripteurs pourraient être confronté à une telle situation. Une large diffusion des fiches pratiques résumant les protocoles à appliquer dans chaque situation verrait ici son utilité,
- Le CEIP est une structure relativement peu connue par les médecins .Il faut promouvoir son intérêt notamment en cas de doute sur la prise en charge d'un patient,
- Enfin les médecins sont conscients de leurs lacunes sur le sujet. Certains avouent que la participation à ce questionnaire leur a fait prendre conscience des enjeux d'une telle prise en charge et de leur manque de connaissances sur le sujet. Ils sont 39% à attendre une formation.

# Références bibliographiques

*Alford D.P., Compton P., Samet J.H. : "Acute pain management for patient receiving maintenance methadone or buprenorphine therapy", Annals Inter Med 2006, 144:127-134*

*Authier N, Courty P. : Douleur et addiction aux opiacés, Le courrier des addictions, 2007, 9 : 44-9*

*Chandon M., Peronnet D., Prud'homme T : « Prise en charge de la douleur post-opératoire chez le toxicomane. Editions scientifiques et médicales Elsevier 2000 » ; Evaluation et traitement de la douleur : 21-29*

*Circulaire DGS n°14 du 7 mars 1994 relative au cadre d'utilisation de la méthadone dans la prise en charge des toxicomanes.*

*Circulaire DGS n° 29 du 31 mars 1995 relative au traitement de substitution pour les toxicomanes dépendants aux opiacés.*

*Circulaire DGS/DH n° 96-239 du 3 avril 1996 relative aux orientations dans le domaine de la prise en charge des toxicomanes*

*Desplas Maryline : Prise en charge de la douleur chez le sujet sous médicament de substitution, Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, Octobre 2005*

*Doverty M (1), Somogyi, White JM et al : « Methadone maintenance patients are cross-tolerant to the antinociceptive effects of morphin", Pain, 2011, 93:155-63*

*Doverty M (2), White JM, Somogyi AA et al : "Hyperalgesic response in methadone maintenance patients", Pain, 2001, 90:91-6*

*Feltenstein M.WM., See R.E. : "The neurocircuitry of addiction : an overview" Brain Journal of pharmacology, 2008, 154:261-274*

*Gardell LR, King T, Ossipov MH et al : "Opioid receptor-mediated hyperalgesia and antinociceptive tolerance induced by sustained opiate delivery", Neurosciences letter, 2006, 396:44-9*

*Gibier L. : « Les traitements de substitution, comment en améliorer la pédagogie? », THS La Revue des Addictions, 2004, 6 : 1165-1169.*

*Goodman, 1998 : Bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments, 9ème édition, édition Mc-Graw Hill*

Gustein H.B., Akil H : *Opioid analgesics. The pharmacological basics of therapeutics*, 10ème édition, 2001:569-620

HAS : haute autorité de santé, [has-santé.fr](http://has-santé.fr), Conférence de consensus 2004, *Stratégie thérapeutique pour les personnes dépendantes aux opiacés : place des traitements de substitution*

Hay et al. : « Hyperalgesia in opioid-managed chronic pain and opioid-dependent patients », *The Journal of Pain: Official Journal of the American Pain Society* 10, no. 3, mars 2009, 316-322.

Jamison R.N., Kauffman J., Katz N.P. : "Characteristic of methadone maintenance patient with chronic pain", *Journal of Pain Symptom Management*, 2000, 19:53-62

Jasinski D.R. : « Tolerance and dependence to opiates », *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 41, no. 1, janvier 1997, 184-186.

Kantor T.G., R Cantor, et E Tom : « A study of hospitalized surgical patients on methadone maintenance », *Drug and Alcohol Dependence* 6, no. 3, septembre 1980, 163-173.

Katzung : *Pharmacologie fondamentale et clinique* 9ème édition, 2006, Edition Piccin

Lao H, Dugarin J, Rémi-Bouissière P : « Traitement de substitution par la méthadone », *Revue du Praticien*, 1995 ; 45 : 1378-81

Lee M, Sanford Silverman : "A Comprehensive Review of Opioid-Induced Hyperalgesia", *Pain Physician* 2011; 14:145-161

Lejoyeux M. "Abrégé d'addictologie" édition Masson 2009

Lert F : « Les traitements de substitution par la buprénorphine haut dosage (BHD) des sujets usagers d'héroïne en France », *Le Courrier des addictions*, 1999, 1(2)

Mao J. : "Opioid induced hyperalgesia". *International Association for the study of pain* 2008, XVI : 1-4

Martin J, Inglis J : "Pain tolerance and narcotic addiction", *BrJ Soc Clin Psycho*, 1965, 4:224-9

Morel A, « Traitement de substitution à la buprénorphine : l'expérience française », *Revue documentaire Toxibase*, 2000, 3

Noumani Imane : « Place de l'éducation thérapeutique pour les patients dépendants aux opiacés : outils de travail interdisciplinaire », *Thèse de doctorat en pharmacie, Faculté de Limoges*, Juin 2011

OFDT : *Observatoire français des drogues et des toxicomanies* : « Les traitements de substitution en France : résultats récents 2004 », *Tendances* no37, juin 2004

Peng P.W., Tumber P.S.; Gourlay D. : "Perioperative pain management of patient on methadone therapy", *Journal of anesthesia*, 2005, 52:513-523

Pud Dorit, Doron Cohen, Eli Lawental, et Elon Eisenberg. « Opioids and abnormal pain perception: New evidence from a study of chronic opioid addicts and healthy subjects ». *Drug and Alcohol Dependence* 82, no. 3, mai 2006, 218-223.

Reynaud Michel, *Traité d'addictologie*. Flammarion 2006

Rosenblum A., Joseph H., Fong C. : "Prevalence and characteristics of chronic pain among chemically dependant patients in methadone maintenance and residential treatment facilities" *JAMA* 2003, 289:2370-2378

Savage S.R. : « Long-term opioid therapy: assessment of consequences and risks », *Journal of Pain and Symptom Management* 11, no. 5, mai 1996, 274-286.

Schorderet 1998 : *Pharmacologie : des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques*, édition Frison-Roche

Scimeca M., Savage S.R., Portenoy R., Lowinson J. : "Treatment of pain in methadone-maintained patient" *Journal of Medecine*, 2000, 67:412-422

Simonnet G., Laulin J.P. : « Tolérance aux effets analgésiques des substances opiacés : données fondamentales et perspectives thérapeutiques », *Evaluation et traitement de la douleur*, Editions scientifiques et médicales Elsevier 2001, 77-98

Stambul B : « La prescription de Subutex® : nouvelles opportunités, nouveaux risques », *L'information psychiatrique*, 1999, 1 : 63-65

Vanderah TW, Ossipov MH, Lai J et al : "Mechanism of opioid induced pain and antinociceptive tolerance: descending facilitation and spinal dynorphine", *Pain*, 2001, 92 : 5-9

Vidal®, *Dictionnaire* 2011 , Edition Vidal®

Warncke T, Stubhaug A, Jorum E. Ketamine, an NMDA receptor antagonist, suppresses spatial and temporal properties of burn-induced secondary hyperalgesia in man: a double blind crossover comparison with morphine and placebo, *Pain*, 1997, 72:99-106

---

**Nom – Prénom :** Lefebvre Emilie

**Titre de la thèse :** Douleur et opiacés : d'un état des lieux vers l'amélioration des pratiques

---

**Résumé de la thèse :**

Le Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance - Addictovigilance (CEIP-A) de Nantes est fréquemment sollicité par des professionnels de santé pour des questions concernant la prise en charge de la douleur chez des patients pharmacodépendants ou sous traitement de substitution aux opiacés.

Face à l'absence de recommandations des agences de santé sur ce sujet, un groupe de travail multidisciplinaire piloté par le CEIP-A s'est constitué au CHU de Nantes, afin d'élaborer des fiches pratiques d'aide à la prise en charge de ces patients.

Afin d'adapter au mieux ces documents aux besoins des professionnels, un état des lieux des pratiques et des connaissances a été réalisé à l'aide d'un questionnaire distribué à tous les médecins du CHU.

Ce travail synthétise les résultats de cet état des lieux et propose des pistes pour améliorer la prise en charge de la douleur chez les patients pharmacodépendants aux opiacés.

---

**MOTS CLES :** DOULEUR –PHARMACODEPENDANCE-OPIACES-TSO

---

**JURY :**

**PRESIDENT :** M. Alain PINEAU, Professeur de toxicologie

**ASSESSEURS :** Mme Caroline VIGNEAU, MCU-PH Pharmacologie clinique

Mme Laura WAINSTEIN, Médecin de Santé Publique

M. Michel TOUZE, Pharmacien d'officine

---