

ANNÉE 2020

N° 14

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Inès Merlet

Présentée et soutenue publiquement le 22 avril 2020

***Prise en charge de la douleur aiguë du patient sous
buprénorphine : réflexion autour d'un cas clinique.***

Président : M. Alain PINEAU, PU-PH Toxicologie

**Directeur de thèse : Mme Caroline VICTORRI-VIGNEAU, MCU-PH
Pharmacologie clinique**

Membres du jury :

Mme Virginie PINAUD, PH Service des Urgences du CHU de Nantes

**Mme Emeline EYZOP, PH Service d'addictologie et de Psychiatrie de liaison du
CHU de Nantes**

Mme Estelle HERBRETEAU, Pharmacien d'officine

Remerciements

À Monsieur Alain Pineau. Merci d'avoir accepté, sans hésiter, de présider mon jury de thèse. Merci également pour vos encouragements, et vos enseignements à la Faculté tout au long de mes études.

À Madame Caroline Victorri-Vigneau. Je vous remercie d'avoir suscité l'idée du sujet de cette thèse et d'avoir accepté de la diriger. Merci pour votre disponibilité, vos conseils et votre bienveillance. Cela a été un réel plaisir de travailler avec vous. Toujours de bon conseil, vous m'avez permis d'avancer sereinement dans la réalisation de ce travail. Merci d'avoir toujours pris le temps de répondre à mes questions, et de m'avoir rassurée. Je vous transmets toute mon admiration pour ce que vous faites au sein du CEIP et bien au-delà. Sincères remerciements.

À Madame Virginie Pinaud. Je vous remercie de faire partie de ce jury, et d'avoir été avec Madame Victorri-Vigneau, à l'origine de l'élaboration de ce travail. Votre regard sur le sujet m'a permis d'enrichir mes connaissances et fut très passionnant. Je vous adresse tout mon respect pour le métier que vous exercez.

À Madame Emeline Eyzop. Merci pour votre présence dans ce jury. Je porte un réel intérêt à votre discipline, et c'est un honneur de pouvoir bénéficier de votre expertise sur le sujet.

À Madame Estelle Herbreteau. Merci d'avoir accepté de participer à ce jury. Cela a été un vrai plaisir pour moi de travailler ensemble à la pharmacie, et c'est un honneur de pouvoir partager l'aboutissement de cette thèse avec toi. Je tiens aussi à remercier toute l'équipe de la Pharmacie Filloux-Hardy, pour m'avoir toujours soutenue et encouragée. Merci de m'avoir laissée la possibilité d'évoluer. J'ai beaucoup appris à vos côtés.

À toute l'équipe du CEIP-A de Nantes, pour m'avoir accueillie dans votre équipe lors de ma cinquième année. Merci pour votre gentillesse et votre professionnalisme. Ce sont de belles valeurs humaines que j'ai apprises à vos côtés. Je garderai un très bon souvenir de ces mois passés avec vous.

À mes parents, pour votre présence, votre soutien infaillible depuis toujours, votre patience, et vos encouragements durant ces belles années d'étude. Merci d'être toujours là pour moi. Je vous dédis ce travail.

À mon frère François, pour tous les bons moments que nous avons passés ensemble et que nous passerons. Tu pourras toujours compter sur moi.

À Camille, Quentin et Julien, pour avoir été là pendant la PACES, dans des moments pas toujours faciles. C'était le début de cette aventure ! Heureusement que vous étiez là, et que vous l'êtes toujours. **Et au reste de la « Team Nantaise » : Rose, Vincent, Romain, Antoine, Nicolas, Martin, Sarah, Pauline, Cécile, Elie, Maxime, Valentin, Simon.** Depuis longtemps déjà, toujours prêts à rigoler. Merci pour votre bonne humeur permanente, pour votre folie et pour tout ce que vous m'apportez. Ne changez pas.

À Louise, Amandine, Ève-Anne, Juliette, Marine, Léa et Clarisse. Merci pour votre soutien, depuis le collège ou le lycée, pour tous vos mots gentils. Merci pour votre fidèle amitié tout simplement.

Aux « Officinettes » : Aurélie, Clara, Clara, Pauline, Clarisse, Sarah et Louise. Merci pour votre soutien, à la fac comme dans la vie. Merci d'avoir rendu ces années d'études plus rigolotes et agréables, et d'être toujours à mes côtés.

Table des matières

Liste des abréviations	5
Liste des tableaux.....	7
Liste des figures.....	8
I. Introduction	9
II. Réflexion pharmacologique : illustration par un cas clinique.....	11
1. Anamnèse.....	11
a. Les opiacés.....	11
• Définition	11
• Effets pharmacologiques (3).....	11
• Les opiacés illicites.....	12
• Les opiacés à visée médicale	13
b. La pharmacodépendance aux opiacés	15
• Définition	15
• Critères diagnostiques (4,5).....	15
• Principes de prise en charge.....	16
2. Les médicaments de substitution aux opiacés	17
1) Intérêts (6)	17
2) La méthadone (7).....	17
• Formes pharmaceutiques disponibles.....	17
• Propriétés.....	17
• Effets indésirables.....	18
• Surdosage.....	18
• Contre-indications	18
• Interactions médicamenteuses	19
• Conseils d'utilisation	19
• Cadre réglementaire (8).....	19
3) La buprénorphine (9).....	20
• Formes pharmaceutiques disponibles.....	20
• Propriétés.....	20
• Effets indésirables.....	20
• Surdosage.....	20
• Contre-indications	20
• Cadre réglementaire (11).....	21
• Interactions médicamenteuses	21
• Mise en place du traitement (12)	22
• Conseils d'utilisation	22
4) Cadre réglementaire des TSO	23
5) Choix de la molécule.....	24
3. L'hyperalgésie induite par les opioïdes	24
1) Définition (11)	25
2) Méthodes d'évaluation de la douleur	25
3) Classification des antalgiques.....	26
4) Épidémiologie	28
5) Données expérimentales.....	28
6) Hypothèses pharmacologiques	32
7) Le changement des opioïdes	33
4. Le syndrome de sevrage.....	34

5.	<i>Prise en charge de la douleur du patient sous TSO</i>	35
a.	Mécanismes pharmacologiques des opioïdes.....	35
b.	Évolution vers les ultra-opioïdes	37
c.	Choix de la stratégie	37
6.	<i>Optimisation de la prise en charge</i>	38
a.	Fractionnement des prises de buprénorphine.....	39
b.	Prise en charge de la cause	40
c.	Co-analgésie	41
III.	Discussion	45
1.	<i>Comment améliorer la prise en charge ?</i>	45
2.	<i>Le profil du patient influence-t-il sa prise en charge ? Quelle attitude avoir ?</i>	46
3.	<i>Quelle place pour la réduction de risque ?</i>	46
4.	<i>Le recours au sufentanil : une possibilité ?</i>	47
a.	Intérêt.....	47
b.	Caractéristiques du sufentanil.....	47
c.	Données actuelles	49
d.	Quels sont les risques à son utilisation ?.....	49
e.	En pratique ?	49
f.	Conclusion	50
5.	<i>Les nouvelles formes de buprénorphine : quelles futures problématiques ? (50)</i>	51
a.	Situation actuelle.....	51
b.	Nouvelles formes pharmaceutiques	51
1)	L'implant de buprénorphine.....	51
•	Caractéristiques	51
•	Mise en place de l'implant (51)	53
•	Avantages.....	56
•	Inconvénients.....	56
2)	La buprénorphine « dépôt » (52)	57
•	Caractéristiques	57
•	Avantages.....	58
•	Inconvénients.....	58
IV.	La place du pharmacien d'officine	59
1.	<i>Le pharmacien d'officine, un acteur au cœur de la prise en charge du patient sous TSO</i>	59
2.	<i>L'alliance thérapeutique (55)</i>	59
3.	<i>Points à vérifier lors de la délivrance (8,11)</i>	60
4.	<i>Le rôle de conseil</i>	60
5.	<i>L'observation des signes cliniques</i>	61
6.	<i>TSO et douleur à l'officine</i>	62
a.	A la demande du patient	62
b.	Sur présentation d'une ordonnance	62
7.	<i>L'accès au dossier pharmaceutique</i>	62
V.	Conclusion	63
VI.	Annexes	64
	Bibliographie	80

Liste des abréviations

- AINS : Anti-Inflammatoire Non-Stéroïdien
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- CEIP : Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance
- CIM-10 : Classification statistique Internationale des Maladies et des problèmes de santé connexes
- CSAPA : Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie
- DP : Dossier Pharmaceutique
- DSM-5 : Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux
- EMA : Agence Européenne du Médicament
- EN : Échelle Numérique
- EVA : Échelle Visuelle Analogique
- EVS : Échelle Verbale Simple
- HAS : Haute Autorité de Santé
- IASP : International Association for the Study of Pain
- IV : Intraveineux
- IVSE : Intraveineuse à la Seringue Électrique
- MEOPA : Mélange Équimolaire Oxygène Protoxyde d'Azote
- MO : Morphine
- MSO : Médicament de Substitution aux Opiacés
- NPS : Nouveaux Produits de Synthèse
- OFDT : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- PO : Per Os
- RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
- RDR : Réduction De Risque
- SC : Sous-cutané
- SDF : Sans Domicile Fixe
- SL : Sublingual
- SMUR : Service Mobile d'Urgence et de Réanimation
- TD : Transdermique

- TDM : Tomodensitométrie
- TSO : Traitement de Substitution aux Opiacés
- VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Liste des tableaux

Tableau 1 : Analgésie des opiacés	12
Tableau 2 : Autres effets pharmacologiques des opiacés.....	12
Tableau 3 : Principales interactions contre-indiquées avec la méthadone	19
Tableau 4 : Principales associations contre-indiquées avec la buprénorphine	21
Tableau 5 : Cadre réglementaire des TSO	23
Tableau 6 : Efficacité et affinité des opioïdes	36
Tableau 7 : Dose éliminée et demi-vie	37
Tableau 8 : Résumé des principaux morphiniques agonistes proposés en médecine d'urgence	48

Liste des figures

Figure 1 : Mise en place d'un traitement par buprénorphine	22
Figure 2 : Évolution de la latence et de la tolérance à la douleur en fonction du temps (Doverly et al., 2001).....	29
Figure 3 : Évolution de la latence, de la tolérance et de l'intensité de la douleur en fonction du temps (Pud et al., 2005)	30
Figure 4 : Théorie des processus opposants (Solomon et Corbit, 1974)	32
Figure 5 : Courbe effet - dose.....	36
Figure 6 : Fixation des opiacés sur les récepteurs μ à T=0	42
Figure 7 : Fixation des opiacés sur les récepteurs μ à T=48h	42
Figure 8 : Set de présentation de l'implant PROBUPHINE®	52
Figure 9 : Localisation sous-cutanée de l'implant PROBUPHINE®	52
Figure 10 : Principe de la buprénorphine dépôt	57
Figure 11 : Diffusion sous-cutanée de la buprénorphine dépôt	57

I. Introduction

Les TSO (Traitements de Substitution aux Opiacés) sont prescrits en France depuis plus de 20 ans. Aujourd'hui, environ 180 000 patients en bénéficient. (1) Leur mise sur le marché a permis de diminuer considérablement la mortalité par overdose et d'améliorer l'accès aux soins des usagers de drogues. Ils s'inscrivent dans une démarche de réduction de risque, notamment dans la diminution des transmissions virales.

Actuellement, deux médicaments sont disponibles pour la prise en charge de la pharmacodépendance aux opiacés : la méthadone et la buprénorphine haut dosage. Plus de deux tiers des patients concernés sont traités par buprénorphine haut dosage, *versus* un tiers par méthadone.

Malgré les bénéfices incontestables de ces traitements, une problématique se pose quant à la gestion de la douleur de ces patients. D'une part, les phénomènes d'hyperalgie bien connus dans cette population rendent la prise en charge complexe. La prévalence de la douleur est doublée voir triplée chez ces patients par rapport à la population générale. D'autre part, des questions se posent sur le traitement de la douleur aiguë, qui peut s'avérer difficile sur le plan pharmacologique avec la manipulation des antalgiques opioïdes.

S'ajoutent à cela les idées reçues et une opioïphobie des soignants. Or les patients sous méthadone et buprénorphine présentent une tolérance aux opiacés et une hyperalgésie. Une adaptation des traitements antalgiques est nécessaire.

Les CEIP (Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance) ont pour mission le recueil et l'évaluation des cas de pharmacodépendance et d'abus des substances psychoactives. Ils sont également sollicités par les professionnels de santé pour répondre à des questions d'ordre pharmacologique lors de prises en charge complexes. (2)

L'objectif principal de ce travail, réalisé au cours de mon stage hospitalo-universitaire au CEIP de Nantes, est de réfléchir aux prises en charge actuelles de la douleur aiguë du patient sous TSO, et de proposer des pistes d'amélioration. Nous utiliserons un cas clinique pour fil conducteur. En effet, peu de recommandations sont disponibles à ce sujet. Les pratiques ne sont pas toujours adaptées et peuvent conduire à des souffrances physiques et psychiques pour les patients. Le pharmacien peut être un acteur privilégié au cours de ces prises en charge, notamment par sa connaissance pharmacologique des médicaments.

Nous décrirons les concepts pharmacologiques mis en jeu dans le traitement d'une douleur aiguë d'un patient sous buprénorphine haut dosage et proposerons des pistes d'optimisation de prise en charge.

Nous discuterons du recours à un ultra-opioïde dans ce type de cas, notamment des conditions d'utilisation et des risques liés.

L'arrivée sur le marché des nouvelles formes de buprénorphine concourt à de futures problématiques dans la gestion de la douleur aiguë des patients, avec des difficultés sur le plan galénique. Nous exposerons ces questionnements.

Enfin, le pharmacien d'officine en tant qu'acteur de santé publique, participe à la prise en charge des patients sous TSO. Nous verrons son rôle dans l'accompagnement de ces patients, notamment en cas de douleurs.

Nous tenterons d'explorer tous ces points avec pour trame, le cas clinique de Monsieur X. Les parties correspondantes à ce cas seront écrites en bleu et encadrées dans le texte.

II. Réflexion pharmacologique : illustration par un cas clinique

1. Anamnèse

Monsieur X est un homme de 37 ans. Il est SDF (Sans Domicile Fixe) et vit dans un squatt. Il présente comme antécédents médicaux des tendinites multiples, une appendicectomie et une ablation chirurgicale des dents de sagesse.

Son traitement habituel est composé de SUBUTEX® (buprénorphine) 16 mg, réparti en 2 prises de 8 mg par jour, matin et soir ; et de zolpidem 10 mg au coucher. Aucune allergie médicamenteuse n'est connue chez ce patient avant sa prise en charge.

Ses consommations anciennes sont l'héroïne et la cocaïne, administrées par voie intraveineuse. Il est aujourd'hui abstinent de ces deux produits. Il consomme actuellement de l'alcool, à type de bière, du tabac (10 cigarettes par jour) et du cannabis occasionnellement.

Monsieur X reçoit un traitement indiqué dans les « pharmacodépendances majeures aux opiacés ». Nous allons décrire ce phénomène.

a. Les opiacés

- *Définition*

Les opiacés représentent une famille de produits dérivés de l'opium, latex issu des capsules du pavot, *Papaver somniferum*. Les opiacés d'origine synthétique, c'est-à-dire n'étant pas synthétisés à partir de l'opium, sont appelés opioïdes.

Le cerveau humain utilise certains opiacés endogènes, les endorphines, comme neurotransmetteurs.

Parmi les opiacés, on retrouve des substances illicites, comme l'opium et l'héroïne ; et des molécules à visée médicale, comme les antalgiques morphiniques et les médicaments de substitution aux opiacés.

- *Effets pharmacologiques (3)*

Les principaux récepteurs aux opioïdes sont les récepteurs μ , δ et κ . Ce sont des récepteurs inhibiteurs. Les récepteurs μ et δ entraînent une transduction négative sur l'adénylate cyclase et augmentent la conductance des canaux potassiques : ils entraînent ainsi une hyperpolarisation des neurones. Les récepteurs κ diminuent la fréquence d'ouverture des canaux calciques.

Les tableaux 1 et 2 présentent les effets pharmacologiques des opiacés en fonction de leurs récepteurs.

Tableau 1 : Analgésie des opiacés

	μ	δ	κ
Périphérique	++	0	++
Spinale	++	++	++
Supra-spinale	+++	0	0

Tableau 2 : Autres effets pharmacologiques des opiacés

	μ	δ	κ
Dépression respiratoire	+++	++	0
Myosis actif	++	0	+
Constipation	++	++	+
Euphorie	+++	0	0
Dysphorie	0	0	+++
Sédation	++	0	++
Dépendance physique	+++	0	+
Comportement de récompense	++	+++	0

- *Les opiacés illicites*

L'opium est préparé à partir du latex issu des capsules du pavot. Il est traditionnellement fumé ou inhalé sous forme de vapeur. Il est rarement ingéré ou sniffé à partir de la poudre.

Le **rachacha** est une pâte molle marron ou rouge, obtenue après transformation des résidus d'opium, par décoction. Elle peut être avalée ou gobée sous forme de boulette, fumée en joint, ou bue après infusion.

L'héroïne, ou diacétylmorphine, est un opiacé puissant, obtenu par synthèse à partir de la morphine extraite du pavot. Elle est vendue illégalement, et coupée avec différentes substances (lactose, glucose, talc, amidon, plâtre, paracétamol, caféine, etc.). Elle est consommée selon différents modes d'utilisation : injectée en intraveineux, sniffée par voie nasale, ou inhalée en fumée ou en « chassant le dragon ». L'action de l'héroïne après injection s'observe dans la minute environ. Sous forme sniffée ou inhalée, il y a un passage transmuqueux, avec une action moins brutale, en quelques minutes.

L'héroïne se présente sous différentes formes :

- **Chlorhydrate d'héroïne** : c'est une poudre blanche, soluble dans l'eau.

- **Héroïne base** : c'est une poudre brune, peu soluble, nécessitant une acidification avant d'être injectée.
- **Black tar** : c'est une héroïne impure, peu retrouvée en France.

Les effets immédiats de la consommation d'héroïne sont positifs dans un premier temps, sur le plan physique et psychique. On observe d'abord un effet « flash », un apaisement, une euphorie, une sensation d'extase, des propriétés antalgiques, et une sédation.

Le principal risque d'une consommation aiguë est l'overdose, avec une dépression respiratoire.

A plus long terme, les effets négatifs de la consommation s'installent :

- La dépendance
- Des comorbidités psychosociales
- Des complications diverses : cardiovasculaires, respiratoires, rénales, neuromusculaires, cutanées, etc.
- Des complications infectieuses : liées au mode de consommation et au mode de vie
- Des troubles psychiatriques

Selon l'OFDT (Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies) en 2019, 1,3% des adultes ont expérimenté l'héroïne et 0,2% sont des usagers actuels. 0,7% des jeunes de 17 ans l'ont expérimentée. (1)

- *Les opiacés à visée médicale*

Les antalgiques opioïdes actuellement disponibles sont :

- Le tramadol
- La codéine
- La dihydrocodéine
- L'opium
- La morphine
- L'hydromorphone
- La péthidine
- La nalbuphine
- La buprénorphine
- L'oxycodone

- Le fentanyl

Les médicaments de substitution aux opiacés sont :

- La buprénorphine haut dosage
- La méthadone

b. La pharmacodépendance aux opiacés

• Définition

En 1990, Goodman définit l'addiction comme l'impossibilité répétée de contrôler un comportement qui vise à produire du plaisir ou apaiser un malaise interne ; et la poursuite du comportement en dépit de la connaissance des conséquences négatives.

Le processus de l'addiction est complexe et multifactoriel dans lequel trois facteurs sont impliqués :

- La **dépendance psychique**, qui correspond aux fonctions du produit pour la personne.
- La **dépendance comportementale**, décrite par les habitudes de consommation, les couplages, les conditionnements.
- La **dépendance physique**, se traduisant par le sevrage et la tolérance.

• Critères diagnostiques (4,5)

Selon le DSM-5 (Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux), pour diagnostiquer un trouble lié à une substance, au moins 2 symptômes parmi les suivants doivent être retrouvés pendant 12 mois :

- Opiacés consommés en **quantité plus importante ou pendant plus longtemps** que prévu.
- **Désir ou efforts infructueux** pour diminuer ou contrôler la consommation.
- **Beaucoup de temps passé pour obtenir** des opiacés, à en consommer ou à récupérer des effets.
- **Craving** : envie irrésistible de consommer des opiacés.
- **Difficultés à remplir ses obligations** professionnelles, scolaires ou familiales en raison de la consommation.
- **Consommation malgré la survenue de problèmes** relationnels ou sociaux persistants liés à la consommation.
- **Activités sociales, professionnelles ou de loisirs réduites ou abandonnées** en raison de la consommation.
- Consommation répétée dans des **situations potentiellement dangereuses**.
- **Consommation poursuivie** malgré la survenue de problèmes psychologiques ou physiques liés aux opiacés.
- **Tolérance**, avec au moins un symptôme : besoin de quantités plus fortes d'opiacés pour obtenir les mêmes effets et/ou diminution des effets avec les mêmes quantités.
- **Manifestation de sevrage** avec au moins un symptôme : syndrome de sevrage spécifique et/ou consommation pour atténuer les symptômes de sevrage.

La CIM-10 (Classification statistique Internationale des Maladies et des problèmes de santé connexes), définit le syndrome de dépendance comme « un ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques dans lesquels l'utilisation d'une substance psychoactive spécifique ou d'une catégorie de substances entraîne un désinvestissement progressif des autres activités ». La dépendance est définie lorsqu'au moins 3 des critères suivants ont été observés dans les 12 derniers mois :

- **Désir puissant ou compulsif** d'utiliser une substance psychoactive.
- **Difficultés à contrôler l'utilisation de la substance** (début ou interruption de la consommation ou niveaux d'utilisation).
- **Syndrome de sevrage** physiologique quand le sujet diminue ou arrête la consommation d'une substance psychoactive, comme en témoignent la survenue d'un syndrome de sevrage caractéristique de la substance ou l'utilisation de la même substance (ou d'une substance apparentée) pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.
- Mise en évidence d'une **tolérance** aux effets de la substance psychoactive : le sujet a besoin d'une quantité plus importante de la substance pour obtenir l'effet désiré.
- **Abandon progressif d'autres sources de plaisir et d'intérêts au profit de l'utilisation de la substance psychoactive**, et augmentation du temps passé à se procurer la substance, la consommer, ou récupérer de ses effets.
- **Poursuite de la consommation de la substance malgré la survenue de conséquences manifestement nocives** (par exemple atteinte hépatique due à des excès alcooliques, épisode dépressif après une consommation importante ou altération du fonctionnement cognitif liée à la consommation d'une substance).

- *Principes de prise en charge*

Le soin en addictologie consiste en une approche globale, centrée sur la personne, et non sur la conduite addictive. La prise en charge passe par une évaluation des conduites addictives, puis la mise en place d'un accompagnement qui s'inscrit dans la durée.

L'évaluation permet d'explorer la conduite addictive, en s'intéressant aux fonctions positives ressenties par la personne. Elle permet de replacer la conduite addictive dans l'histoire du patient, et de faire un état des lieux des autres conduites addictives. L'évaluation est globale, sur le plan social, psychologique et médical.

A l'issue de l'évaluation, un accompagnement peut être proposé. L'accompagnement doit reposer sur une alliance thérapeutique entre le soignant et le patient. Elle se base sur la valorisation de la démarche enclenchée, dans une attitude de non jugement. Au cours de l'accompagnement, parfois un « objectif de soin » se dégage, qui sera réévalué et amené à évoluer. Il est important de travailler sur un projet qui fait sens pour la personne.

L'accompagnement doit toujours être collaboratif, en co-construction entre le soignant et le patient. Les décalages sont fréquents entre les objectifs du patient et ceux des soignants. Il est donc important de ne pas devancer le patient.

2. Les médicaments de substitution aux opiacés

1) Intérêts (6)

Les MSO (Médicaments de Substitution aux Opiacés) sont un outil de prise en charge du patient pharmacodépendant aux opiacés. Ils ont une action pharmacologique qui s'inscrit dans un projet de soin.

Leur efficacité a largement été démontrée en santé publique et sur le plan individuel. Ils permettent :

- Une suppression du syndrome de sevrage et de l'envie obsédante d'opiacés
- Une diminution du nombre de décès par overdose
- Une diminution des infections, dont le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine)
- Une réduction de l'utilisation de la voie IV (Intraveineuse)
- Une amélioration des suivis de grossesse
- Une amélioration de la situation sociale
- Une prise en charge des comorbidités, notamment psychiatriques
- Une augmentation du taux de rétention dans le circuit de soin

L'indication des MSO est le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés, chez les patients de plus de 15 ans non sevrés, avec une conduite de dépendance avérée aux opiacés, et dans le cadre global de prise en charge médicale, sociale et psychologique.

Deux molécules ont aujourd'hui l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) dans la prise en charge des pharmacodépendances majeures aux opiacés en France : la **méthadone** et la **buprénorphine haut dosage**.

2) La méthadone (7)

- Formes pharmaceutiques disponibles

La méthadone est disponible sous forme sirop (flacons de 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg et 60 mg) et sous forme gélule (1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg). Le passage à la forme gélule n'est possible qu'après un an de traitement stabilisé sous forme sirop.

- Propriétés

La méthadone est un agoniste complet des récepteurs μ , ayant les effets de tous les opiacés (effet analgésique et antitussif, dépression respiratoire, myosis, syndrome de dépendance).

Sa biodisponibilité est de 80%, avec un effet de premier passage hépatique, une fixation aux protéines plasmatiques de l'ordre de 60 à 90%, une métabolisation hépatique, une élimination urinaire, biliaire et fécale, et un passage transplacentaire et dans le lait maternel.

- Effets indésirables

Chez un sujet pharmacodépendant aux opiacés, en début de traitement (6 premiers mois) on peut observer une somnolence ou une insomnie avec agitation, de la fatigue, des douleurs abdominales, une dysurie, des vertiges, une hypersudation, des céphalées, une euphorie, des nausées et vomissements, une constipation, des œdèmes des membres inférieurs, des arthralgies, une bradycardie et une hypotension.

En phase d'entretien, peuvent apparaître des troubles du sommeil, de la fatigue, des sueurs, des douleurs, des états anxiodépressifs, des nausées, une constipation, une anorexie, des troubles de la libido, des dysménorrhées et une prise de poids.

Chez un sujet non-pharmacodépendant aux opiacés, sont rapportés : sédation, nausées, vomissements, constipation, insomnie, céphalées, euphorie, agitation, sécheresse buccale, anorexie, dysurie voire rétention urinaire, spasmes des voies biliaires, bradycardie, hypotension, dépression respiratoire, possibilité d'état de choc et d'arrêt cardio-respiratoire.

L'allongement de l'espace QT avec possibilité de torsades de pointe est un effet rapporté, dose-dépendant, principalement pour des posologies élevées (supérieures à 120 mg/j).

- Surdosage

Les signes de surdosage sont les suivants : myosis, bradypnée, dépression respiratoire, œdème pulmonaire, coma avec hypotension, bradycardie, apnée, rhabdomyolyse.

La dose létale de la méthadone est de l'ordre de **1 mg/kg** pour les enfants et les personnes naïves ou peu dépendantes aux opiacés.

- Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- Age inférieur à 15 ans
- Insuffisance respiratoire grave
- Traitement concomitant par un agoniste-antagoniste morphinique (pentazocine, buprénorphine, nalbuphine), par un antagoniste morphinique partiel (naltrexone, nalméfène), par le citalopram, l'escitalopram, la dompéridone ou l'hydroxyzine, le millepertuis, l'oxybate de sodium ou la pipéraquline

- Interactions médicamenteuses

Le tableau ci-dessous résume les principales interactions médicamenteuses avec la méthadone et le risque associé.

Tableau 3 : Principales interactions contre-indiquées avec la méthadone

Médicaments associés	Risque	Conduite à tenir
Morphiniques agonistes – antagonistes (nalbuphine, buprénorphine, pentazocine)	Apparition d'un syndrome de sevrage	Ne pas associer
Morphiniques antagonistes (naltrexone, nalméfène)		
Citalopram, escitalopram, hydroxyzine, dompéridone	Troubles du rythme ventriculaire avec torsades de pointes	Ne pas associer

- Conseils d'utilisation

S'il y a apparition de vomissements dans les 15 minutes suivant la prise, il est nécessaire de reprendre une demi-dose.

- Cadre réglementaire (8)

La méthadone est classée comme médicament stupéfiant. La prescription initiale est hospitalière, réservée à certains médecins hospitaliers ou exerçant en CSAPA (Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie). La prescription doit se faire sur ordonnance sécurisée. Le relai par un médecin de ville est possible en accord avec le patient. Le chevauchement est interdit, sauf mention expresse du prescripteur portée sur l'ordonnance.

La durée maximale de prescription est de 14 jours pour la forme sirop, et de 28 jours pour la forme gélule. La délivrance est fractionnée en 7 jours maximum pour les deux formes, sauf mention expresse du prescripteur. Le patient doit présenter l'ordonnance à la pharmacie dans un délai de 3 jours. Au-delà, elle ne sera exécutée que pour la durée de traitement restant à courir.

La conservation de la copie de l'ordonnance (papier ou numérique) est obligatoire pendant 3 ans par la pharmacie, après exécution et apposition des mentions obligatoires.

3) La buprénorphine (9)

- Formes pharmaceutiques disponibles

La buprénorphine haut dosage est disponible sous forme de comprimés sublinguaux dans le SUBUTEX® (comprimés à 0,4 mg, 2 mg et 8 mg) et ses génériques (comprimés à 0,4 mg, 1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg et 8 mg) ; et associée à la naloxone dans la spécialité SUBOXONE® (comprimés à 2 mg/0,5 mg et 8 mg/2 mg). Elle existe aussi sous forme de lyophilisat orodispersible, l'OROBUPRE® (lyophilisats à 2 mg et 8 mg).

La buprénorphine est également commercialisée sous la spécialité TEMGESIC® (comprimés sublinguaux à 0,2 mg et sous forme injectable à 0,3 mg/mL) pour le traitement des douleurs intenses, en particulier les douleurs post-opératoires et néoplasiques. (10)

- Propriétés

La buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs μ et antagoniste κ . Sa biodisponibilité par voie sublinguale est de 35 à 55%. Elle présente une inactivité par voie orale du fait de l'effet de premier passage hépatique trop important. Le pic plasmatique est obtenu en 90 minutes. L'élimination est bilio-fécale majoritairement, et urinaire. Elle présente un passage dans le lait maternel. Sa demi-vie est de 20 à 25 heures.

- Effets indésirables

Surtout en début de traitement, on observe une constipation, des céphalées, une insomnie, une asthénie, une somnolence (potentialisée par l'alcool et les dépresseurs du système nerveux central), des nausées, des sensations vertigineuses, une nervosité et des sueurs. Plus rarement, une hypotension orthostatique voire dépression respiratoire, surtout en cas de prise associée de benzodiazépines.

Parmi les effets indésirables rapportés, on retrouve des hépatites cytolytiques. Elles sont rares, mais des cas mortels ont été répertoriés. Une élévation des transaminases impose un arrêt immédiat du traitement.

- Surdosage

Le risque de dépression respiratoire est faible en cas de surdosage du fait de l'activité agoniste partielle. Cependant, plusieurs décès ont été rapportés, notamment en cas de prise associée à des benzodiazépines.

- Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- Age inférieur à 15 ans
- Antécédents d'atteinte hépatique due à la substance active
- Insuffisance respiratoire ou hépatique sévère

- Intoxication alcoolique aigüe ou delirium tremens
- Association à la méthadone, les analgésiques morphiniques de palier III, la naltrexone et le nalméfène

- [Cadre réglementaire \(11\)](#)

La buprénorphine est un médicament de liste I, classé comme assimilé aux stupéfiants. La prescription initiale peut se faire par tout médecin. La prescription doit se faire sur ordonnance sécurisée.

La durée maximale de prescription est de 28 jours. La délivrance est fractionnée en 7 jours maximum, sauf mention expresse du prescripteur. Il n’y a pas de délai de carence de présentation de l’ordonnance. Le chevauchement est interdit, sauf mention expresse portée sur l’ordonnance.

La conservation de la copie de l’ordonnance (papier ou numérique) est obligatoire pendant 3 ans par la pharmacie après exécution et apposition des mentions obligatoires.

- [Interactions médicamenteuses](#)

Le tableau ci-dessous résume les principales interactions médicamenteuses avec la buprénorphine et le risque associé.

Tableau 4 : Principales associations contre-indiquées avec la buprénorphine

Médicaments associés	Risque	Conduite à tenir
Méthadone	Blocage compétitif des récepteurs μ avec apparition d’un syndrome de sevrage	En cas de switch : • Buprénorphine vers méthadone : respecter un intervalle d’au moins 12 heures entre les 2 administrations. • Méthadone vers buprénorphine : réduire la dose de méthadone inférieure ou égale à 30 mg, et respecter un intervalle de 24 heures entre les 2 administrations.
Antalgiques opioïdes de palier III	Réduction de l’effet antalgiques avec apparition d’un syndrome de sevrage	Privilégier les prises en charge non pharmacologiques et les antalgiques non-opioïdes
Antagonistes opioïdes (naltrexone, nalméfène)	Blocage des récepteurs de la buprénorphine	Éviter les sevrages concomitants

- Mise en place du traitement (12)

La mise en place d'un traitement par buprénorphine doit se faire progressivement. L'objectif est de rechercher la dose efficace sur le craving. Pendant le premier mois de traitement, il est recommandé de prescrire pour une durée maximale de 7 jours.

La phase d'induction permet d'introduire le traitement dès les premiers signes de sevrage. La première dose est généralement de 2 à 4 mg par jour en une prise. Une dose de 2 à 4 mg supplémentaire peut être ajoutée selon les besoins individuels du patient. Une induction rapide peut aller jusqu'à 8 mg le premier jour. La première prise du traitement se fait à l'apparition des signes de sevrage, soit 24 à 48 heures selon les produits.

Dans la phase d'adaptation, l'objectif est d'adapter individuellement la posologie en fonction de l'effet clinique obtenu chez le patient. Il est possible d'augmenter les doses par paliers de 2 à 8 mg, jusqu'à 24 mg par jour. Elle est généralement comprise entre 8 et 12 mg par jour et est atteinte en une à deux semaines.

La phase d'entretien a pour but de rechercher la bonne dose tout au long du suivi du patient. En cas de posologie mal adaptée, des signes de sous-dosage et de surdosage peuvent apparaître.

La figure ci-dessous représente schématiquement la mise en place d'un traitement par buprénorphine.

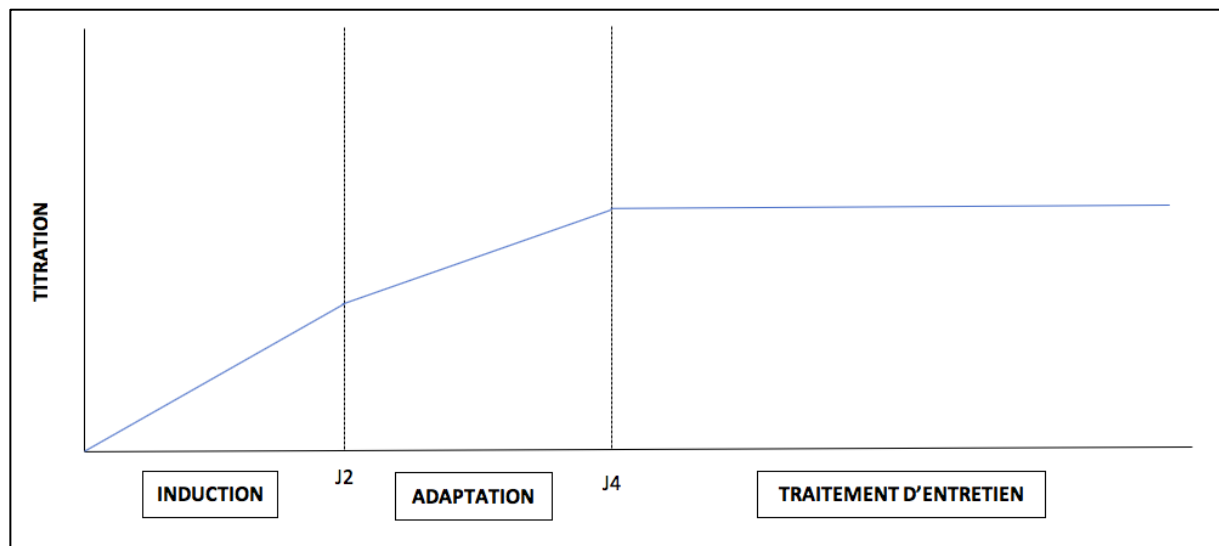


Figure 1 : Mise en place d'un traitement par buprénorphine

- Conseils d'utilisation

La buprénorphine requiert certaines précautions d'emploi. Pour la première prise, il est conseillé au patient de prendre le comprimé dès que le syndrome de manque apparaît, puis de garder le même horaire de prise pour les suivantes.

Les comprimés ont une absorption sublinguale. Au moment de la prise, il est conseillé de mettre le comprimé sous la langue, sans le croquer ni l'avaler, pendant 2 à 10 minutes, sans boire d'eau. Il est à noter que les génériques du SUBUTEX® fondent plus vite que le princeps. Il est déconseillé de déconditionner le médicament à l'avance.

Du fait du passage transmuqueux, les vomissements sont sans conséquence sur l'absorption du comprimé sublingual.

Pour le lyophilisat oral, il est nécessaire de laisser fondre le lyophilisat sur la langue. La dissolution se produit en 48 secondes et est totale en environ 2 minutes. Il faut éviter d'avaler pendant ce temps-là. Il ne faut pas boire ni manger dans les 5 minutes suivant la prise du comprimé.

Il est également recommandé de ne pas consommer tout autre opiacé en parallèle du traitement, médicamenteux ou illicite. Pour la buprénorphine, en cas de consommation en dehors du pic plasmatique, le patient déclenchera un syndrome de sevrage.

La buprénorphine, comme la méthadone, sont toujours à tenir hors de portée des enfants.

4) *Cadre réglementaire des TSO*

Le tableau ci-dessous reprend les règles de prescription et de délivrance des TSO.

Tableau 5 : Cadre réglementaire des TSO

	Méthadone	Buprénorphine
Classification	Stupéfiant	Liste I (mais règles de prescription et de délivrance des stupéfiants)
Prescription initiale	Médecin exerçant en CSAPA ou spécialisé en addictologie dans un établissement de santé	Tout médecin
Durée maximale de prescription	14 jours (forme sirop) 28 jours (forme gélule)	28 jours
Délivrance	7 jours (dérogatoire à 14 jours pour la forme sirop, et à 28 jours pour la forme gélule si mention expresse)	7 jours (dérogatoire à 28 jours si mention expresse)
Renouvellement	Interdit	Interdit
Délai de carence	3 jours	Pas de délai de carence
Chevauchement	Autorisé si mention expresse	Autorisé si mention expresse
Dosage urinaire en primo-prescription	Obligatoire	Fortement recommandé

La prescription d'un TSO doit se faire sur ordonnance sécurisée. Les mentions suivantes doivent figurer sur l'ordonnance, en toutes lettres :

- Nom et prénom du patient
- Date de rédaction et dates de début et de fin de traitement
- Nom de la pharmacie de délivrance
- Molécule
- Mode d'administration : comprimé, sirop, gélule
- Posologie et nombre d'unités thérapeutiques
- Durée et rythme de délivrance

5) *Choix de la molécule*

Le choix entre la méthadone et la buprénorphine se fait selon une balance bénéfice/risque liée à la molécule, selon les contraintes de prescription, et selon des critères liés aux patients (contre-indications, injections, poly-consommations, conduites sociales, etc.)

La méthadone présente l'avantage d'être disponible sous forme sirop et gélule. La forme sirop est difficilement détournable pour une utilisation par voie injectable. Elle est à privilégier chez les patients qui utilisent l'injection comme mode de consommation. Elle est privilégiée en cas de contre-indication ou d'intolérance à la buprénorphine. Elle est contre-indiquée en cas de syndrome QT long congénital ou acquis, notamment médicamenteux. Son cadre réglementaire est plus contraignant que celui de la buprénorphine.

La primo-prescription en ville rend la buprénorphine plus accessible que la méthadone. Il y a peu de risque d'overdose. Elle présente moins de contraintes de prescription. Le mésusage est néanmoins possible, en sniff ou en injection.

3. L'hyperalgésie induite par les opioïdes

Monsieur X est hospitalisé suite à une chute de vélo la veille, dans un contexte d'alcoolisation aigüe. Son alcoolémie est à 2.8 g/L. Il est très douloureux à son arrivée, et en demande de soulagement des symptômes de manque car il n'a pas reçu ses dernières prises de SUBUTEX®.

Son examen clinique rapporte une cuisse droite œdématisée, dure, avec un hématome visible à la face inféro-externe, et une jambe bien colorée. Les pouls poplité et fémoral sont positifs à droite. Le patient est calme et cohérent. La mobilisation du genou est possible mais très douloureuse.

La radiographie de la cuisse droite ne montre pas de fracture, ni de fracture du bassin.

La prise en charge consiste en un retour à domicile avec remise au patient d'une ordonnance pour glaçage, une attelle de Zimmer, et des antalgiques (kétoprofène et paracétamol). Il est invité à revoir son médecin traitant pour sa prescription de SUBUTEX®.

1) Définition (11)

Selon l'IASP (International Association for the Study of Pain) énoncée en 1979 et adoptée par l'OMS en 1986, la douleur est « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable liée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite en des termes évoquant une telle lésion ».

La douleur peut être aiguë ou chronique. Une douleur aiguë est souvent unifactorielle, et liée à une atteinte tissulaire brutale (traumatisme, lésion inflammatoire, distension d'un viscère, etc...). Elle est souvent associée à des manifestations neurodégénératives (tachycardie, sueurs, élévation de la pression artérielle) et à une anxiété. Elle peut constituer un signal d'alarme à la sauvegarde de l'intégrité de l'organisme. L'évolution se fait vers la résolution de la douleur si un acte thérapeutique est réalisé.

La douleur chronique se définit par un syndrome multidimensionnel exprimé par la personne atteinte. Elle est définie par une durée supérieure à 3 mois. Elle est souvent multifactorielle, avec des facteurs d'entretien psychologiques, sociaux et culturels, et des conséquences physiques, morales et sociales. Il est possible de distinguer trois types de douleur chronique en fonction des mécanismes à l'origine de celle-ci :

- La **douleur par excès de nociception ou inflammatoire** : elle est due à une stimulation persistante et excessive des récepteurs périphériques de la douleur, les nocicepteurs.
- La **douleur neuropathique** : elle est liée à une lésion ou une maladie affectant le système somato-sensoriel.
- La **douleur dysfonctionnelle** : elle est liée à un dysfonctionnement des systèmes de contrôle de la douleur sans lésion identifiée.

L'hyperalgésie est une douleur accrue après une stimulation normalement peu nociceptive.

2) Méthodes d'évaluation de la douleur

L'HAS (Haute Autorité de Santé) recommande l'utilisation de différentes échelles d'évaluation de la douleur. (13) Ces échelles peuvent être des échelles d'auto-évaluation, c'est-à-dire que la réponse est apportée par le patient lui-même ; ou des échelles d'hétéro-évaluation, lorsque l'auto-évaluation n'est pas réalisable (patient non communiquant, enfant de moins de 4 ans, troubles cognitifs etc.) basées sur l'observation par une tierce personne des manifestations comportementales qui sont des indicatrices de la douleur (expression faciale, mouvements corporels, cris, pleurs, état de veille ou sommeil). (14)

Les échelles d'auto-évaluation de l'adulte recommandées sont :

- **L'Échelle Visuelle Analogique (EVA)** : de 0 à 10, ou de 0 à 100. Le patient nécessite une prise en charge de la douleur si $EVA \geq 4/10$ (échelle de 0 à 10) ou $EVA \geq 40/100$ (échelle de 0 à 100).

- **L'Échelle Numérique (EN)** : de 0 à 10, ou de 0 à 100. Le patient nécessite une prise en charge de la douleur si EVA $\geq 4/10$ (échelle de 0 à 10) ou EVA $\geq 40/100$ (échelle de 0 à 100).
- **L'Échelle Verbale Simple (EVS)** : elle est composée de 5 items, EVS ≥ 2 (échelle de 0 à 4) :
 - 0 = douleur absente
 - 1 = douleur faible
 - 2 = douleur modérée
 - 3 = douleur intense
 - 4 = douleur extrêmement intense

Les échelles d'auto-évaluation de l'enfant recommandées sont :

- **L'Échelle de visage (FPS-R)** : composée de 6 visages, de neutre à très douloureux correspondant aux scores 0 - 2 - 4 - 6 - 8 - 10. Le patient nécessite une prise en charge de la douleur lorsque le score est de 3-4/10.
- **L'Échelle Visuelle Analogique**
- **L'Échelle Numérique**

Les échelles d'hétéro-évaluation de l'adulte recommandées sont :

- **Algoplus** : c'est une échelle d'évaluation comportementale, de la douleur aiguë, chez la personne âgée présentant des troubles de la communication verbale.
- **Doloplus 2** : c'est une échelle spécifique de la personne âgée, validée dans la douleur chronique, classée en 3 groupes d'items reflétant les différents retentissements de la douleur (somatique, psychomoteur, psychosocial).

3) *Classification des antalgiques*

En 1986, l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) a classé les antalgiques en 3 paliers, basée sur l'intensité de la douleur par excès de nociception, selon la puissance d'action des molécules pour la prise en charge des douleurs cancéreuses. (15)

Les antalgiques de palier I sont recommandés dans le traitement des douleurs légères à modérées. Ce sont des antalgiques non-morphiniques : le paracétamol, l'aspirine et les AINS (Anti-Inflammatoires Non-Stéroïdiens). Le paracétamol potentialise l'effet des opioïdes.

Les antalgiques de palier II sont recommandés dans le traitement des douleurs modérées à sévères. On y trouve les opioïdes faibles : le tramadol, la codéine, la dihydrocodéine, la poudre d'opium.

Les antalgiques de palier III sont utilisés dans la prise en charge des douleurs sévères à très sévères. Ce sont les opioïdes forts : la morphine, le fentanyl, l'oxycodone, l'hydromorphone.

En 1997, l'OMS a émis une autre classification, selon des classes thérapeutiques : les antalgiques non opioïdes, les opioïdes faibles et les opioïdes forts.

Depuis 2010, l'IASP recommande d'utiliser préférentiellement une nouvelle classification (16). La classification par paliers de 1986 s'est montrée trop restrictive, n'intégrant pas le traitement des douleurs neuropathiques. Cette classification, en fonction des mécanismes d'action est la suivante :

- **Les antalgiques anti-nociceptifs :**
 - Non opioïdes (paracétamol, AINS)
 - Opioïdes faibles et forts
- **Les anti-hyperalgiques :**
 - Antagonistes NMDA
 - Gabapentinoïdes (gabapentine, pregabaline)
 - Néfopam
 - Coxibs
 - NO (oxyde d'azote)
- **Les modulateurs des contrôles inhibiteurs et excitateurs descendants :**
 - Antidépresseurs tricycliques
 - Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et noradrénaline
- **Les modulateurs de la transmission et de la sensibilisation périphérique**
 - Traitements locaux : lidocaïne, capsaïcine
 - Carbamazépine
- **Les antalgiques mixtes :** anti-nociceptif et modulateur des contrôles inhibiteurs et excitateurs descendants :
 - Tramadol

Monsieur X reçoit un agoniste partiel et cote une EVA à 10/10. On peut s'interroger sur le non-soulagement de sa douleur par la buprénorphine. Plusieurs études ont tenté d'expliquer cela.

4) Épidémiologie

La douleur chez les consommateurs d'opiacés présente plusieurs particularités. Tout d'abord, la **prévalence des manifestations douloureuses est plus élevée chez les consommateurs d'opiacés que dans la population générale**. Dans la population générale, la prévalence de la douleur chronique varie entre 27,2 et 32,7%. On retrouve dans la littérature que cette fréquence est supérieure chez les consommateurs d'opiacés, et peut être multipliée par un facteur de l'ordre de 2 à 3.

L'étude de Jamison et al. en 2000 a pour objectif de déterminer la fréquence des douleurs chroniques chez les patients traités par méthadone. Les résultats ont montré que sur 248 patients, 152 rapportent une douleur chronique, soit 61,3% des participants. (17)

L'étude de Peles et al. en 2005 montre que sur 170 participants, 94 ont eu une expérience de douleur chronique d'une durée supérieure ou égale à 6 mois, soit 55,3%. (18)

L'étude de Barry et al. en 2009 s'est intéressée à 293 patients dépendants aux opioïdes et souhaitant entrer dans une substitution par méthadone. Parmi les 213 patients ayant rapporté avoir souffert d'une douleur récente au moins modérée, deux tiers ont eu des douleurs chroniques. (19)

Rosenblum et al. en 2003 ont évalué la prévalence de la douleur dans deux populations de patients : 390 patients substitués par méthadone, et 531 patients hospitalisés pour une dépendance à l'alcool et/ou à la cocaïne. Les résultats ont montré que 37% des patients sous méthadone avaient expérimentés une douleur chronique sévère, contre 24% dans l'autre groupe. (20)

5) Données expérimentales

▪ Chez les patients substitués :

Doverly et al. ont mené une étude en 2001 avec pour objectif d'évaluer les seuils de sensibilité douloureuse chez les patients substitués par méthadone. 16 patients substitués par méthadone ont été comparés à 16 patients témoins. Le test pratiqué est celui du « cold pressor test », où le patient doit mettre la main dans un bain à 4°C. (21)

Deux paramètres sont mesurés : la latence et la tolérance. La latence correspond au moment où le patient a mal ; et la tolérance au moment où il retire sa main de l'eau.

Les mesures se déroulent en deux temps : avant la prise quotidienne de méthadone, où la concentration plasmatique est la plus basse ; et trois heures après la prise quotidienne, c'est-à-dire au pic plasmatique.

Avant la prise de méthadone, pour la latence, les patients sous méthadone ont plus rapidement mal que le groupe contrôle. Pour la tolérance, les patients sous méthadone retirent plus rapidement leur main de l'eau.

Au pic plasmatique de méthadone, même sous l'effet maximal de l'opiacé les patients retirent plus vite leur main de l'eau, comme le montre la figure 5. Cependant, l'hypermétabolisme à la douleur diminue.

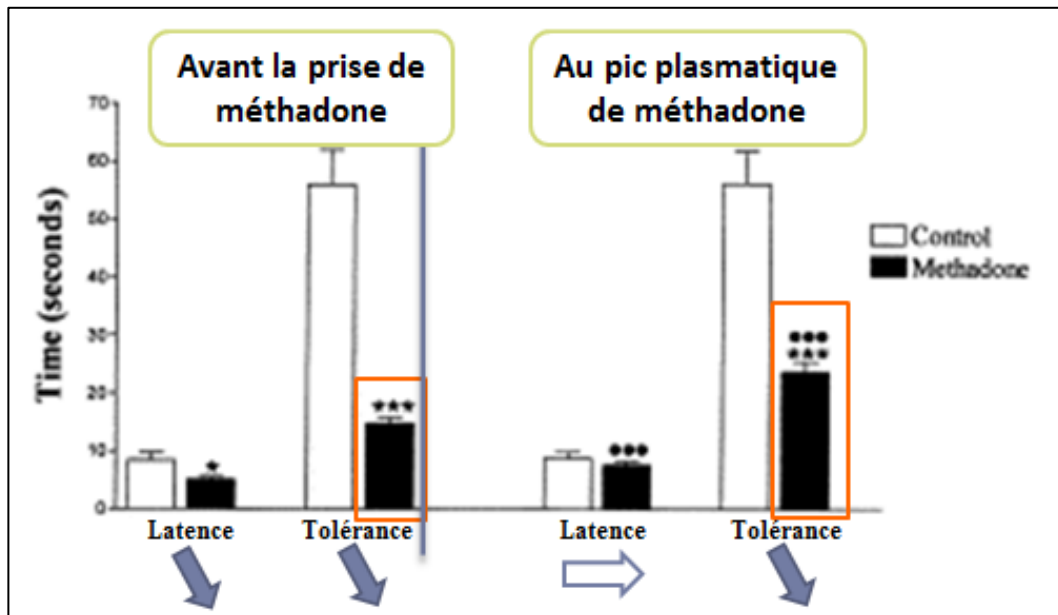


Figure 2 : Évolution de la latence et de la tolérance à la douleur en fonction du temps (Doverty et al., 2001)

En conclusion, un patient sous opiacé a moins mal quand il se situe au pic plasmatique de méthadone, mais il présente tout de même une hyperalgésie par rapport au groupe contrôle.

L'hyperalgésie est bien décrite et retrouvée également chez les sujets substitués par la buprénorphine. Compton et al. en 2012 ont comparé les tests expérimentaux (cold-pressor et stimulation électrique) réalisés chez des patients sous TSO et des témoins. Les résultats ont montré que les patients dépendants à l'héroïne substitués présentaient une latence et une tolérance significativement plus courte que le groupe contrôle. (22)

- Chez les patients dépendants à l'héroïne non-substitués : (23)

L'objectif de l'étude de Pud et al. en 2005 a été d'explorer la perception de la douleur chez des patients dépendants à l'héroïne ou à la méthadone ; et en cas d'hyperalgésie, si l'arrêt de la consommation d'opioïde entraînait une modification de leur perception de la douleur.

Le test « cold pressor » a été mesuré chez 60 patients dépendants à l'héroïne ou à la méthadone, 4 semaines avant l'arrêt de la consommation de la substance, et 7 et 28 jours après. Puis il a été comparé à 70 témoins.

Les résultats ont montré que les patients dépendants présentaient une latence prolongée par rapport au groupe témoin et une diminution de la tolérance.

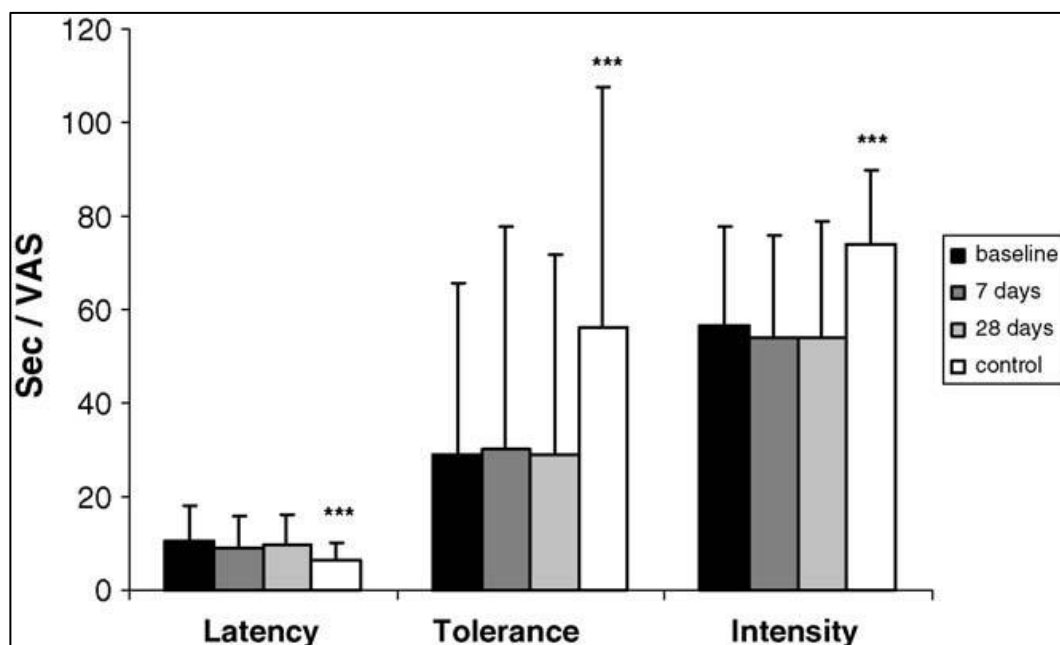


Figure 3 : Évolution de la latence, de la tolérance et de l'intensité de la douleur en fonction du temps (Pud et al., 2005)

▪ Chez les patients douloureux traités par morphine : (24)

En 2009, Hay et al. ont mené une étude sur la sensibilité à la douleur de patients souffrant de douleurs chroniques non-cancéreuses. Ils ont comparé des patients à qui on administre de la morphine ou de la méthadone ponctuellement lors des mesures et des patients sous méthadone dans le cadre d'une prise charge en addictologie, versus un groupe contrôle.

Pour mesurer la sensibilité à la douleur, ils ont utilisé les tests de Von Frey Hair (application de tiges de métal de diamètres et de pressions croissantes), la stimulation électrique et le « cold pressor test ». Pour les patients à qui on a administré de la méthadone ou de la morphine, les tests ont été faits juste avant l'administration de la dose.

Les résultats ont montré que les patients traités par morphine et méthadone sont hyperalgiques par rapport au groupe contrôle. Les valeurs de tolérance au « cold pressor test » sont de :

- 18,1 secondes (+/- 2,6 secondes) pour les patients recevant une dose de morphine
- 19,7 secondes (+/- 2,3 secondes) pour les patients recevant une dose de méthadone
- 18,7 secondes (+/- 1,9 secondes) pour les patients traités par méthadone dans le cadre d'un TSO
- 30,7 secondes (+/- 3,9 secondes) pour les patients naïfs d'opioïdes

Le test par stimulation électrique n'a pas montré de différence entre les groupes, et aucun des groupes n'a présenté d'allodynie avec le test de Von Frey Hair.

Cette étude montre ainsi que l'exposition chronique aux opioïdes augmente la sensibilité à certains types de douleur.

6) Hypothèses pharmacologiques

Lors de l'administration d'un opiacé, l'analgésie résulte de son action sur les récepteurs μ . L'action sur ces récepteurs active les systèmes inhibiteurs de la douleur, qui vont diminuer la nociception. L'effet est alors une analgésie.

En parallèle, à chaque stimulation des récepteurs μ , via une cascade de réactions, les systèmes facilitateurs de la douleur sont aussi activés, et vont augmenter la nociception et aboutir à une hyperalgésie. Ces phénomènes font intervenir les récepteurs NMDA. (25)

L'analgésie observée avec les opiacés dépend de cette balance. On peut alors se demander ce qui influe sur le fait que l'analgésie ou l'hyperalgésie domine ; et ce qui fait qu'au fur et à mesure de la prise d'opiacés l'effet analgésique diminue.

Les patients sous opiacés développent une tolérance à l'effet dépressur respiratoire. Il n'y a d'ailleurs pas de dose maximale pour la morphine. Il semble que l'effet analgésique reste stable. Les doses de morphine sont augmentées car il y a une sensibilisation de la voie facilitatrice. Au fur et à mesure des administrations, cette voie est de plus en plus stimulée. Des doses plus élevées d'analgésiques seront donc nécessaires pour parvenir à une analgésie chez les patients dépendants aux opiacés. Ceci est représenté sur la figure 7, ci-dessous. (26)

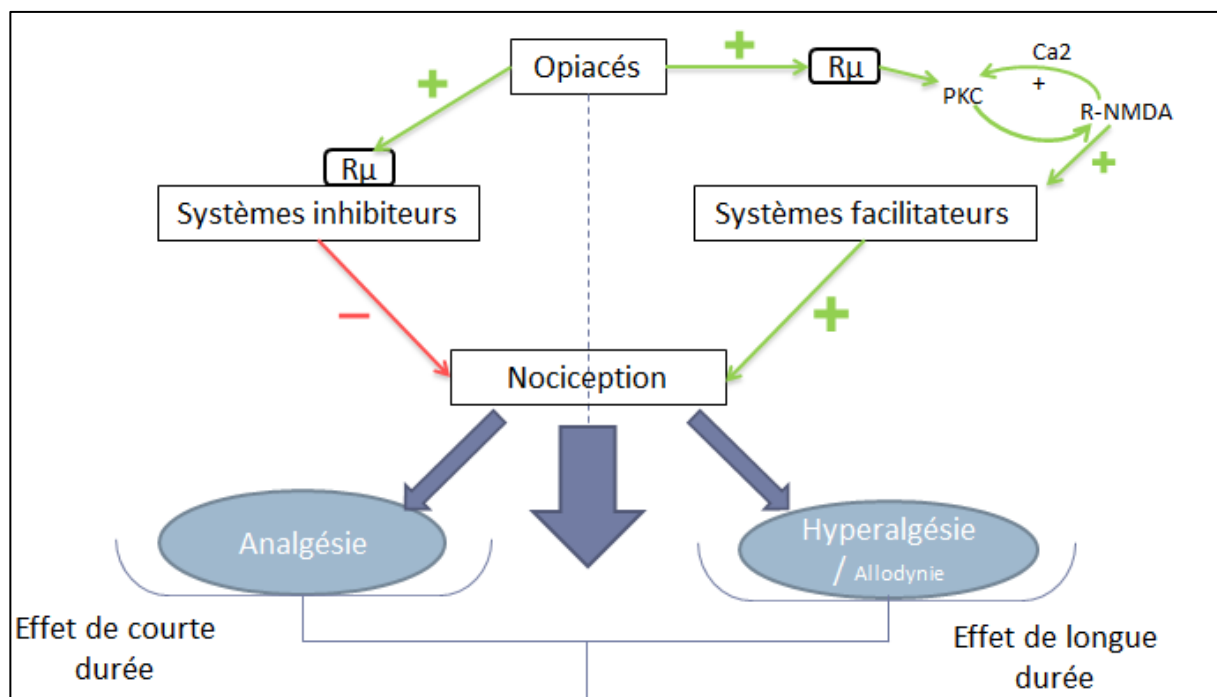


Figure 4 : Théorie des processus opposants (Solomon et Corbit, 1974)

Les récepteurs NMDA sont impliqués dans les mécanismes facilitateurs de la douleur.

La kétamine est un anesthésique, majoritairement utilisé comme adjuvant à l'anesthésie générale. Cependant, à faible dose, la kétamine possède un effet anti-hyperalgésique puissant grâce à son rôle sur les phénomènes de sensibilisation centrale. Elle est utilisée en péri-opératoire pour diminuer la douleur et la consommation d'opioïdes post-opératoires, et prévenir la chronicisation des douleurs. En bloquant les récepteurs NMDA, son administration en péri-opératoire permet d'éviter la sensibilisation de la voie facilitatrice de la douleur. (27)

Son utilisation s'étend également à la prise en charge des douleurs aux urgences, au traitement de douleurs neuropathiques sévères et aux dépressions persistantes.

En 2010, une revue de la littérature a été faite par Bell et al., dans laquelle 27 des 37 études sélectionnées ont montré que l'utilisation de kétamine en péri-opératoire permet de réduire les doses d'analgésiques ou l'intensité de la douleur, ou les deux. (28)

Dans une méta-analyse en 2012, Abram a également montré l'effet de la kétamine sur la réduction de la consommation d'opioïdes et l'augmentation du délai d'administration d'un premier antalgique en post-opératoire, dans toutes les études sélectionnées. (29)

Pour la prise en charge d'une douleur aux urgences, la dose d'administration recommandée en IV par les experts est de 0,1 à 0,3 mg/kg pour l'analgésie d'un patient en ventilation spontanée ; 0,1 à 0,2 mg/kg pour effectuer une co-analgésie en association avec un morphinique. Une dose de 2 à 3 mg/kg est recommandée pour faciliter une intubation trachéale. (30)

7) Le changement des opioïdes

Pour moduler cette hyperalgésie, on peut utiliser le changement des opioïdes. C'est un concept pharmacologique visant à améliorer le bénéfice-risque d'un traitement par antalgique opioïde. En pratique, il s'établit soit en changeant la voie d'administration, soit en utilisant un autre opioïde.

Les indications d'un changement des opioïdes sont :

- Inefficacité ou efficacité partielle de l'antalgique opioïde en cours
- Effets indésirables non-contrôlés
- Usage de modalités d'administration plus confortables pour le patient

Il n'existe pas d'équivalence formelle entre les doses d'opioïdes faibles et forts. Des tables d'équianalgésie sont proposées. (31)

4. Le syndrome de sevrage

En plus de la plainte douloureuse, Monsieur X rapporte ne pas avoir reçu ses dernières prises de SUBUTEX® et est alors en demande de soulagement des symptômes de manque.

D'après le DSM-5, au moins 3 signes parmi les suivants, survenant après l'arrêt de la consommation d'opiacés ou l'administration d'antagonistes opiacés, doivent être présents pour qualifier un syndrome de sevrage aux opiacés :

1. Humeur dysphorique, irritabilité
2. Nausées, vomissements
3. Douleurs musculaires (lombaires et membres inférieurs)
4. Larmoiement, rhinorrhée
5. Mydriase, piloérection, sueurs
6. Diarrhées, avec douleurs intestinales
7. Bâillements
8. Fièvre
9. Insomnie

En termes de chronologie, le syndrome de sevrage aux opiacés apparaît dans les 8 à 16 heures après la dernière prise de la substance. Dans les 24 premières heures, sur le plan psychique on observe une anxiété, une irritabilité, une envie de produit ; et sur le plan somatique, des bâillements, une rhinorrhée, des larmoiements, une hypersudation, une « chair de poule », des frissons, des sensations de chaud et froid. Puis, les 2 jours suivants, ce sont des malaises, des insomnies, des douleurs diffuses et des signes digestifs qui sont présents.

La durée du syndrome de sevrage est de 5 à 7 jours, puis les symptômes diminuent progressivement. La résolution est sans séquelle.

5. Prise en charge de la douleur du patient sous TSO

Quelques jours plus tard, Monsieur X est de nouveau hospitalisé après une chute de sa hauteur. Il décrit une augmentation progressive de la douleur de la cuisse gauche et des difficultés à la marche. Son médecin traitant lui prescrit alors de l'ACUPAN® (néfopam) et de l'ibuprofène, qui n'entraînent aucune amélioration des douleurs.

Il n'y a pas de contexte d'alcoolisation à l'admission, et on note un sevrage sauvage en alcool en lien avec l'impossibilité de se fournir. Le patient n'a également pas pris de SUBUTEX® depuis 5 jours : il a eu un dépannage de 14 mg le 1^{er} jour, puis de 8 mg les 2^{ème} et 3^{ème} jour. Il reçoit alors une dose de 16 mg de SUBUTEX® dans le service.

Les examens neurologiques, cardio-respiratoires, et digestifs sont normaux. Au niveau traumatologique, la cuisse droite est augmentée de volume, la palpation de toute la cuisse est très douloureuse, une masse dure antéro-interne est palpée et le genou est également augmenté de volume. L'examen ligamentaire n'est pas réalisable du fait de la douleur.

La radiographie est renouvelée et ne rapporte pas de fracture visible. L'échographie montre un hématome du chef profond du quadriceps avec hémarthrose du genou. Une tentative de ponction évacuatrice du genou est réalisée, mais non concluante du fait de la tardivité.

Un avis addictologique est demandé et rapporte alors de privilégier l'ACUPAN®, le paracétamol, les AINS, et des benzodiazépines pour la suite de la prise en charge. Le tramadol est à éviter du fait de la prise de SUBUTEX®.

On peut questionner la pertinence de la reprise de la buprénorphine à ce moment-là de la prise en charge, du fait de la plainte douloureuse et du sevrage en buprénorphine les 3 jours précédents. Pour soulager sa douleur, Monsieur X aurait pu alors bénéficier d'un antalgique agoniste complet.

a. Mécanismes pharmacologiques des opioïdes

La fixation du médicament sur son récepteur entraîne l'effet.

La fixation de la molécule dépend de son affinité pour son récepteur. Plus l'affinité est élevée, plus la fixation sera élevée. En cas d'administration concomitante de plusieurs médicaments, ainsi de compétition, c'est l'affinité qui va déterminer lequel se fixera plus que l'autre.

Après fixation, le caractère agoniste pur, partiel ou antagoniste conditionne l'effet pharmacologique. C'est ce qu'on appelle l'activité intrinsèque, c'est-à-dire la capacité du ligand à produire un effet plus ou moins important en se liant au récepteur. Elle permet de définir les agonistes entiers, les agonistes partiels et les antagonistes.

Les médicaments les plus actifs sont les agonistes, puis les agonistes partiels. Les antagonistes n'entraînent pas d'effet.

La courbe suivante représente l'effet pharmacologique en fonction de la dose. La dose efficace 50 correspond à la concentration en ligand qui induit 50% de l'effet. C'est la puissance. Si un médicament est plus puissant qu'un autre, c'est qu'il agit à plus faible concentration.

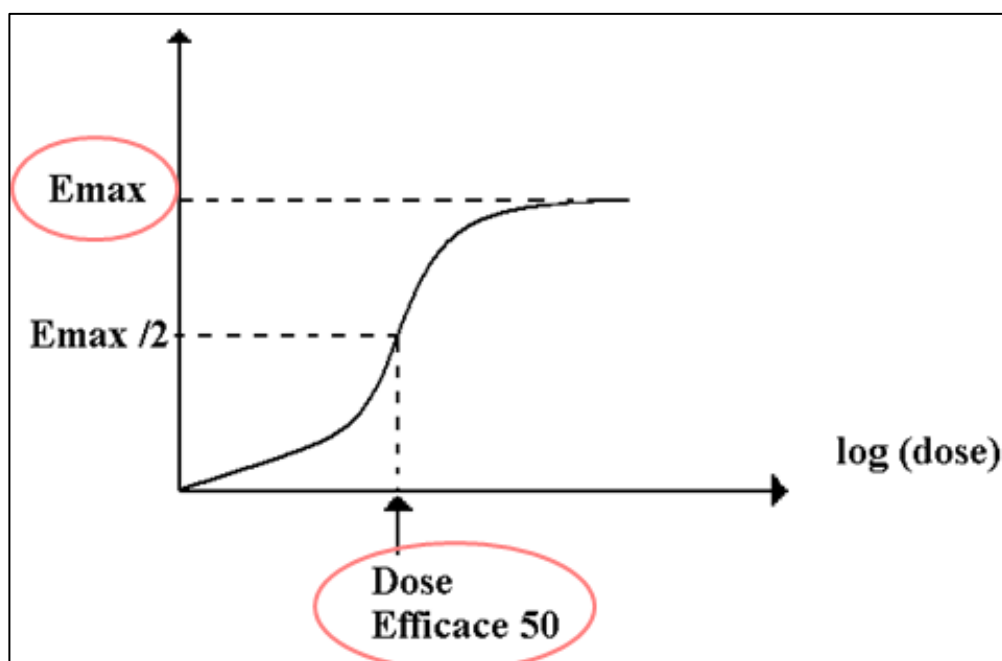


Figure 5 : Courbe effet - dose

Le tableau suivant présente l'efficacité et l'affinité des opioïdes selon leur caractère agoniste pur, partiel ou antagoniste. (32)

Tableau 6 : Efficacité et affinité des opioïdes

	Agonistes purs	Agonistes partiels	Antagonistes
	Morphine Codéine Méthadone	Buprénorphine	Naloxone Naltrexone
Efficacité	+++	+ / ++	0
Affinité	+	++	+++

La buprénorphine est 1 000 fois plus affine que la morphine. Lorsque les récepteurs μ sont occupés par la buprénorphine, il n'y a aucune chance de fixer de la morphine.

La demi-vie d'élimination de la buprénorphine est de 20 à 25 heures en moyenne. Un médicament est totalement éliminé de l'organisme à partir de 7 demi-vies. Cette notion est représentée dans le tableau suivant.

Tableau 7 : Dose éliminée et demi-vie

Demi-vie	Dose éliminée
1 t ½	50%
2 t ½	75%
3 t ½	87,5%
3,3 t ½	90%
5 t ½	97%
7 t ½	99%

En pratique, dès que 50% de la dose est éliminée, on peut supposer qu'une partie des récepteurs est libérée. Pour Monsieur X, il faut donc attendre environ 48 heures après la dernière administration de buprénorphine pour agir sur les récepteurs μ avec des agonistes complets et obtenir une efficacité.

En conclusion, à l'arrivée du patient, selon sa situation, il aurait été plus judicieux de profiter des 5 jours de sevrage pour lui administrer un agoniste complet, du fait de l'intensité de sa douleur.

b. Évolution vers les ultra-opioides

Les ultra-opioides sont des agonistes complets ultra puissants et ont une affinité supérieure aux antagonistes. (3)

Parmi ceux-ci, 3 dérivés du fentanyl sont utilisés en anesthésie : le sufentanil, l'alfentanil et le rémifentanil. Ce sont des agonistes purs des récepteurs μ . Comme le fentanyl, leur occupation fractionnelle des récepteurs est plus faible que celle de la morphine, expliquant que leur puissance d'action soit supérieure. Le sufentanil a une affinité 16 fois supérieure pour les récepteurs μ que le fentanyl. La puissance du rémifentanil est similaire à celle du fentanyl et 20 à 30 fois plus importante que celle de l'alfentanil.

On trouve aussi sur le marché illégal, des analogues du fentanyl comme l'ocfentanil et le carfentanil. Ils font partie des NPS (Nouveaux Produits de Synthèse) utilisés purs ou mélangés à d'autres substances psychoactives (33). L'ocfentanil et le carfentanil sont respectivement estimés 2,5 et 100 fois plus puissants que le fentanyl (34). Leur utilisation est extrêmement dangereuse. Ils sont responsables d'overdoses et des décès ont été rapportés.

c. Choix de la stratégie

Il existe actuellement peu de recommandations sur la prise en charge de la douleur chez le patient consommateur d'opiacés ou sous traitement de substitution aux opiacés.

Chez un patient traité par buprénorphine, les principes généraux de prise en charge sont les suivants :

- Évaluer la douleur de manière systématique et adaptée
- Éviter les analgésiques opioïdes de palier II (codéine, tramadol)
- Mettre en place une analgésie multimodale (paracétamol, AINS, néfopam, MEOPA (Mélange Equimolaire Oxygène Protoxyde d'Azote) selon l'indication)
- Poursuivre le TSO
- Si besoin, en plus :
 - Si $4 < \text{EVA} < 6$: possibilité d'augmenter les doses quotidiennes de buprénorphine et de fractionner les prises (3 à 4 par jour).
 - Si $\text{EVA} > 7$: arrêter la buprénorphine et remplacer par de la morphine par titration en respectant un délai (désaturation des récepteurs μ). En pratique, il faut attendre les premiers signes de sevrage pour faire le relai.
 - Si une chirurgie douloureuse est programmée ou si le patient souffre d'une douleur chronique sévère : substituer la buprénorphine par de la méthadone, plus maniable avec la morphine. En pratique, le switch nécessite une consultation d'addictologie.
- Le switch avec la méthadone n'est pas recommandé en cas de douleur aiguë, car il impose un délai d'arrêt de la buprénorphine pendant 48 heures, avec l'apparition de signes de sevrage.

6. Optimisation de la prise en charge

La prise en charge consiste ensuite en une recherche d'analgésie par paracétamol, AINS, et glaçage ; une surveillance des signes de sevrage alcoolique, avec administration de benzodiazépines si besoin ; une prescription de patch de nicotine et de gommes à mâcher. Un cathéter MIDLINE est également posé.

Le lendemain, les paramètres vitaux sont bons, et le patient est apyrétique depuis la veille. Cependant, la douleur est importante, non-soulagée par le paracétamol, l'ACUPAN® en doses fractionnées et les AINS. La cuisse est dure, augmente de volume, et n'évoque pas de thrombose veineuse profonde. On retrouve un syndrome inflammatoire biologique.

Il est alors décidé de fractionner les doses de SUBUTEX® à 16 mg par jour en 4 doses par 24 heures, avec possibilité d'augmenter progressivement jusqu'à 24 mg par jour si nécessaire. Les AINS sont arrêtés, et le paracétamol et l'ACUPAN® sont poursuivis en IVSE (Intraveineuse à la Seringue Électrique).

Le lendemain, la situation est stable mais sans amélioration selon le patient, alors sous paracétamol IV, ACUPAN® IVSE à 120 mg par jour et SUBUTEX® 4 mg toutes les 6 heures.

Il est décidé de majorer la dose de SUBUTEX® à 20 mg par jour en 4 doses, soit 2 fois 4 mg, et 2 fois 6 mg.

Nous pouvons alors émettre plusieurs propositions d'amélioration de la prise en charge de Monsieur X pour une meilleure antalgie : le fractionnement des prises de buprénorphine, la prise en charge précoce de la cause et la co-analgésie.

a. Fractionnement des prises de buprénorphine

Le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) de la buprénorphine indique que l'administration doit se faire en une prise unique quotidienne, et que la posologie maximale est de 24 mg par jour. On justifie cela par le fait qu'une prise unique journalière évite l'alternance entre l'effet d'euphorie et les symptômes de manque.

L'efficacité et les effets secondaires de la buprénorphine dans la gestion de la douleur aiguë sont peu caractérisés. En 1979, Edge et al. ont mis en évidence les effets analgésiques de la buprénorphine par voie sublinguale. L'étude a été menée sur 101 patients, à qui une dose de buprénorphine ou de morphine a été donnée en post-opératoire. A partir de 3 heures, les scores de douleur du groupe ayant reçu une dose de buprénorphine sont significativement inférieurs à ceux du groupe ayant reçu une dose de morphine. (35)

Dans une méta-analyse en 2017, White et al. ont comparé les effets de la buprénorphine avec celui de la morphine, dans 28 essais randomisés contrôlés, incluant 2210 patients au total. L'analyse quantitative s'est faite à partir des scores obtenus par l'échelle visuelle analogique. Les données ont été analysées en 4 groupes : moins d'une heure, entre 1 et 7 heures, entre 8 et 23 heures, et entre 24 et 48 heures après l'administration de la buprénorphine ou de la morphine. Les résultats globaux ont montré qu'il n'y avait pas de différence de score d'EVA. Cependant, une des limites de l'étude est l'hétérogénéité de l'étiologie des douleurs des différents patients. (36)

L'objectif du fractionnement dans le cadre d'une gestion d'une douleur aiguë est de reproduire le pic plasmatique plusieurs fois dans la journée. En effet, l'efficacité antalgique de la buprénorphine est meilleure dans les 3 heures après la prise, et peut durer potentiellement 4 à 8 heures. (37) On ajoute au fractionnement une augmentation de la dose de 10 à 15% pour optimiser l'efficacité.

Le fractionnement présente tout de même quelques inconvénients. La buprénorphine étant un agoniste partiel, l'effet plafond sera vite atteint. De plus, le retour à un niveau antérieur peut être difficile. Enfin, le fractionnement rendrait moins efficace l'effet de la buprénorphine.

Le fractionnement des prises de buprénorphine n'est pas toujours suffisant, notamment en cas de douleurs sévères.

En conclusion, l'intérêt de l'augmentation des doses et du fractionnement des prises de buprénorphine pour Monsieur X est de multiplier les pics antalgiques de la buprénorphine du fait de l'impossibilité d'administrer des antalgiques opioïdes de palier II et III.

b. Prise en charge de la cause

Le lendemain, on retrouve au scanner un abcès au niveau de la cuisse. L'hémoculture est positive.

La prise en charge consiste alors en un drainage de l'abcès et l'instauration d'une antibiothérapie par TAZOCILLINE® (pipéracilline/tazobactam) à 4 grammes toutes les 8 heures.

Les deux jours suivants, la douleur est contrôlée, sous paracétamol et ACUPAN®. La prévention du délirium tremens est faite par vitaminothérapie et VALIUM®. Le patient est calme. Un cathéter court sous-claviaire gauche lui est posé, et l'antibiothérapie par TAZOCILLINE® est poursuivie, en attente de l'antibiogramme. La cuisse devient non-inflammatoire et le drain donne.

L'équipe soignante se pose alors la question de passer le patient sous méthadone.

Les objectifs de prise en charge comprennent la reconnaissance, le traitement adapté, et une réévaluation régulière (38). Selon l'étiologie de la douleur, la stratégie de prise en charge diffère, notamment selon la durée qu'elle peut prendre.

Pour une douleur qui sera courte dans le temps, soulagée par un geste chirurgical, le bénéfice / risque d'arrêter le TSO n'est pas favorable. Le geste chirurgical, comme un drainage, peut contribuer en majorité à l'analgésie.

Pour une douleur qui s'annonce longue, la stratégie est différente. Elle consiste à substituer la buprénorphine par la méthadone, beaucoup plus maniable avec la morphine. La modification du TSO doit être réalisée par un addictologue.

Dans les deux cas, le délai d'inconfort du patient est sensiblement le même. Pour une douleur nécessitant un geste chirurgical, il correspond au délai d'efficacité du geste. Pour une douleur de longue durée, il correspond au sevrage en buprénorphine, avec l'apparition de signes de manque avant de pouvoir administrer la méthadone.

Pour Monsieur X, l'intérêt de changer le TSO pour de la méthadone n'est pas pertinent. La douleur est soulagée par le drainage de son abcès à la cuisse.

c. Co-analgésie

Le lendemain, une prescription systématique de tramadol 50 mg toutes les 6 heures si besoin est faite. Le patient estime alors sa douleur à 7/10 au niveau du genou. La TAZOCILLINE® est arrêté et le ZYVOXID® (linézolide) et le BACTRIM® (cotrimoxazole) sont introduits.

Lors de la consultation d'addictologie, le patient estime que la douleur est bien traitée. Il décrit cependant quelques pics algiques lors des essais de flexion du membre atteint et la persistance d'une douleur à la palpation. Il ne présente pas de signes de surdosage en buprénorphine, et est d'accord pour baisser progressivement la posologie jusqu'au retour aux doses habituelles antérieures. Il est décidé de maintenir la prise fractionnée pour le moment du fait de l'effet antalgique recherché, avec une baisse progressive sur les prochains jours (5-4-5-4mg pendant 24h puis 4*4mg/jour).

Le lendemain, la baisse progressive de la dose de SUBUTEX® est débutée selon le schéma suivant :

- 6 mg, matin midi et soir, pendant 3 jours
- 6 mg matin et soir, et 5 mg le midi, pendant 3 jours
- 5 mg matin et midi, et 6 mg le soir

7 jours plus tard, une nouvelle diminution est effectuée jusqu'au retour aux doses habituelles antérieures :

- 6 – 4 – 6 mg pendant 1 jour
- Puis 7 – 2 – 2 mg pendant 1 jour
- Et 8 – 0 – 8 mg

Du point de vue pharmacologique, les antalgiques opioïdes sont à proscrire chez un patient traité par buprénorphine. En l'occurrence, le tramadol risque d'être inefficace. Il agit sur les douleurs nociceptives par son action agoniste μ , et les douleurs neuropathiques par son rôle inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Ici la douleur est nociceptive, et l'affinité du tramadol pour les récepteurs μ est plus faible que celle de la buprénorphine. Aucune efficacité antalgique ne peut donc être attendue.

La buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs μ . Si on administre un agoniste de ces récepteurs comme la morphine, celui-ci ne pourra être actif car les récepteurs sont alors occupés par la buprénorphine qui est plus affine. L'affinité de la buprénorphine pour ces récepteurs est 1 000 fois plus élevée que celle de la morphine. Il n'y a donc aucune chance de fixer la morphine sur les récepteurs μ tant que la buprénorphine y est fixée.

L'administration prolongée de morphine chez un patient traité par buprénorphine est à risque. Dans un premier temps, elle sera inefficace tant que les récepteurs sont occupés. Puis, au fur et à mesure de la défixation de la buprénorphine sur ses récepteurs, l'administration d'une dose massive de morphine peut conduire à une overdose,

notamment par dépression respiratoire liée à la libération des récepteurs par la buprénorphine et la présence d'une forte dose d'opioïde.

Ces phénomènes sont représentés dans les figures suivantes. (3)

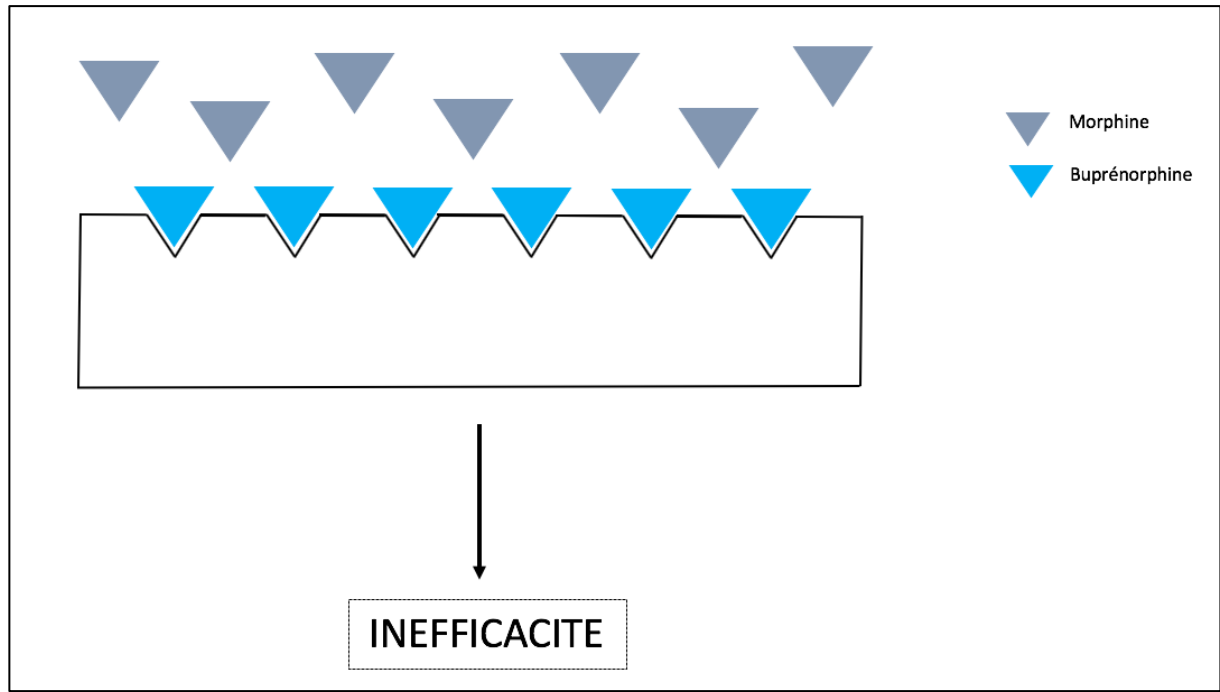


Figure 6 : Fixation des opiacés sur les récepteurs μ à $T=0$

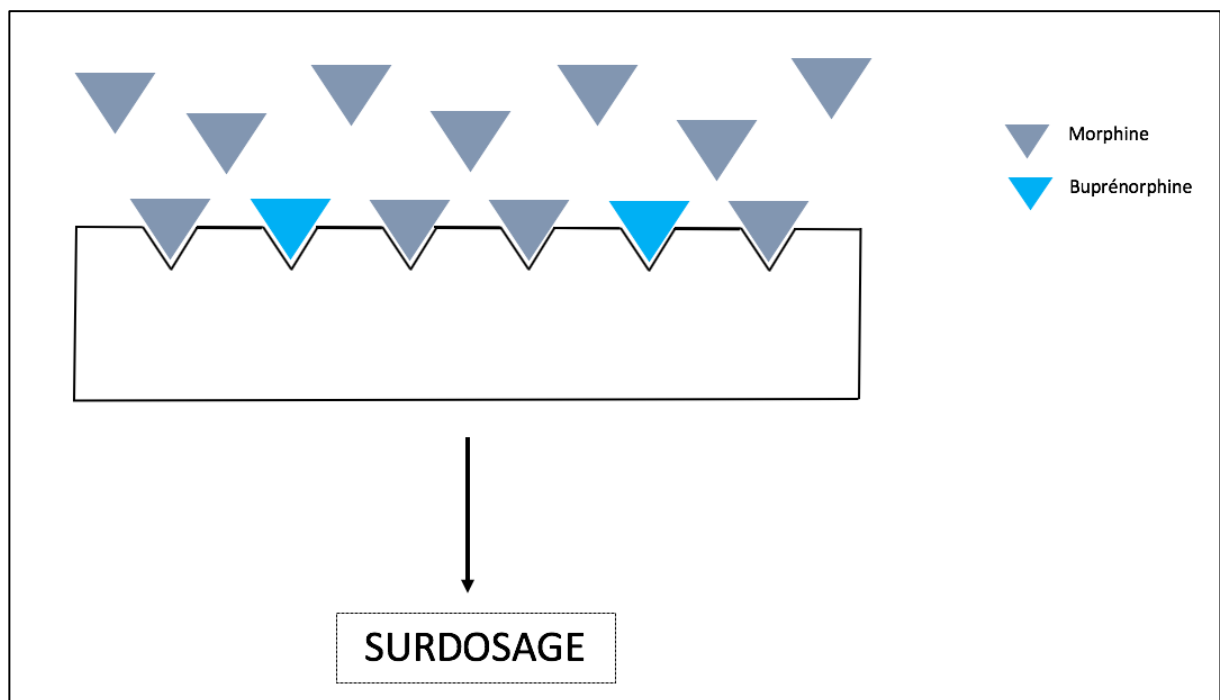


Figure 7 : Fixation des opiacés sur les récepteurs μ à $T=48h$

Les antalgiques opioïdes étant contre-indiqués dans cette situation, il est possible d'agir en multimodal pour obtenir la meilleure analgésie possible. Plusieurs thérapeutiques sont utilisables en fonction de l'indication :

- Les **techniques physiques** :
 - L'immobilisation (attelles, colliers, traction).
 - Le froid, pour son effet anti-inflammatoire local, dans le cadre de douleurs traumatiques, viscérales, et de brûlures.
 - Le chaud, en cas de contractures musculaires.
- **L'anesthésie loco-régionale** : en cas de traumatismes des membres ou de la face.
- Les **antalgiques de palier I** :
 - Le paracétamol, à dose efficace. Son mécanisme d'action n'est pas complètement expliqué. Il réduirait la synthèse des prostaglandines algogènes centrales par un effet anti-cyclo-oxygénase 3. Il s'administre per os ou par voie intraveineuse, à la dose d'un gramme toutes les six heures pour un adulte de plus de 50 kilos.
 - Le néfopam
 - Les AINS. Ils inhibent les cyclo-oxygénases 1 et/ou 2, et diminuent ainsi la synthèse de prostaglandines algogènes. Par voie intraveineuse, on utilise en France le kétoprofène, à la posologie de 100 mg toutes les 8 heures. Cependant, ils sont à éviter chez les patients présentant une fonction rénale altérée.
 - Le MEOPA. C'est un gaz analgésique et antihyperalgésique (anti-NMDA), d'action centrale, inodore et diffusible. Il agit en quelques minutes. Il est contre-indiqué en cas de traumatisme crânien avec trouble de la conscience, de traumatisme maxillofacial, de pneumothorax, d'embolie gazeuse et chez les patients à risque d'hypoxie.
- Les **myorelaxants périphériques**.
- Les **spasmolytiques musculotropes** :
 - La trimébutine
 - Le phloroglucinol
 - Le pinaverium

- La papavérine
- La mébévérine
- L'alvérine
- Les **corticoïdes**
- Les **anxiolytiques**, tels que les benzodiazépines, l'hydroxyzine ou la buspirone. Ils sont utilisables dans des contextes anxieux qui accompagnent la douleur. On privilégiera les anxiolytiques à demi-vie courte tels que l'oxazépam ou l'alprazolam.

III. Discussion

1. Comment améliorer la prise en charge ?

Tout d'abord, la formation des professionnels de santé sur le sujet est primordiale. Une bonne connaissance de la pharmacologie des opioïdes est impérative pour bien les manipuler. Des fiches synthétisant la prise en charge analgésique et anesthésique du patient consommateur d'opiacés ou sous traitement de substitution aux opiacés ont été réalisées par le groupe de travail « Douleur et addictions » du CHU de Nantes (annexes 1 et 2).

La vérification du traitement par méthadone ou buprénorphine haut dosage auprès du prescripteur est indispensable avant toute ré-administration dans un service hospitalier. La pertinence de cette administration doit être évaluée selon l'état clinique du patient.

Les craintes des professionnels de santé ajoutent un niveau de complexité et freinent la prise en charge. Elles sont de plusieurs ordres :

- La co-administration de doses élevées d'analgésiques opioïdes et d'un traitement de substitution aux opiacés augmente l'effet dépresseur respiratoire. En réalité, ce risque est théorique. D'une part, les patients recevant des opioïdes au long cours développent rapidement une tolérance aux effets dépresseurs respiratoires. D'autre part, la douleur pourrait servir d'antagoniste naturel aux effets dépresseurs des opioïdes. (39,40)
- Une reprise du comportement addictif en administrant des doses élevées d'opioïdes. Cependant, ce risque n'a jamais été évalué précisément. (41)

En cas d'interrogation ou de doutes sur la prise en charge, les CEIP sont amenés à y répondre et à proposer des prises en charge pharmacologiques optimisées.

En résumé, aujourd'hui, un patient sous buprénorphine présentant une douleur aiguë peut bénéficier de 3 prises en charge, selon son état et l'intensité de sa douleur :

- Dans le cas d'une douleur de courte durée, avec un geste chirurgical évacuateur (drainage d'abcès par exemple) : **espacement des prises de buprénorphine et prescription de co-analgésiques non-opioïdes.**
- Pour une douleur qui sera longue (chirurgie lourde, brûlures par exemple) : **arrêt de la buprénorphine pendant environ 2 jours puis titration par morphine.**
- En cas de nécessité d'une anesthésie : **administration de sufentanil lors de l'anesthésie qui aura pour effet de défixer la buprénorphine.** Ce choix de prise en charge nécessite une surveillance particulière avec intubation.

2. Le profil du patient influence-t-il sa prise en charge ? Quelle attitude avoir ?

L'attitude du professionnel soignant, notamment concernant la prise en charge pharmacologique doit passer par une évaluation de la situation. Elle sera différente en fonction des antécédents personnels, des conditions de vie, des comorbidités psychiatriques. La pharmacologie doit s'adapter au profil du patient.

La continuité et la discontinuité des soins fait partie de la prise en charge en addictologie. Il n'est pas possible d'imposer un schéma unique aux patients. Il est important de respecter la personnalité et la situation du patient pour ne pas s'heurter à des refus ou à des inadaptations qui ne l'aideront pas. Chaque usager a un rythme qui lui est propre. Une approche humaine des soins est primordiale.

Chez Monsieur X, la prise en charge s'annonçait hors cadre avant son admission. En effet, il se présente avec un traitement par buprénorphine réparti en deux prises par jour. Il peut être difficile, pour les patients s'injectant de l'héroïne plusieurs fois par jour, d'accepter un cadre d'un seul comprimé par jour.

3. Quelle place pour la réduction de risque ?

La RDR (Réduction de risque) est apparue au début des années 1990. Elle a été initiée par la mise à disposition pour les usagers de drogue, de matériel d'injection stérile, dans un contexte où les contaminations par le VIH étaient en expansion. Elle vise à encourager l'usager à adopter autant que possible des comportements moins nocifs pour sa santé. (42)

La RDR a progressivement intégré d'autres types de risques associés à la consommation de substances psychoactives, notamment :

- **Les risques somatiques** : accidents, surdosages, contamination par le VIH, les virus des hépatites B et C, les bactéries ou les champignons.
- **Les risques psychiatriques** : troubles anxieux, troubles dépressifs, troubles de l'humeur, psychoses.
- **Les risques sociaux** : violences, insécurité routière, exclusion, précarité.
- **Les risques judiciaires** : poursuites pénales, incarcérations.

Les situations sociales précaires sont fréquemment connues des usagers de drogue. Elles s'accompagnent des problématiques de logement. Il est légitime pour les soignants d'essayer d'intervenir sur ce plan. Cependant, il y a des étapes à respecter. De façon paradoxale, quelqu'un qui a vécu dans la rue pendant des mois voire des années, a du mal à se retrouver dans un confort et avec un contact constant avec d'autres personnes. (43)

4. Le recours au sufentanil : une possibilité ?

a. Intérêt

L'argument en faveur du sufentanil est sa puissance et son affinité pour les récepteurs. Il permet de décrocher la buprénorphine de ses récepteurs. Dans le cas où les autres techniques ne sont pas satisfaisantes pour une bonne antalgie, on s'interroge sur son utilisation.

b. Caractéristiques du sufentanil

Le sufentanil est commercialisé sous le nom de SUFENTA® et ses génériques. Il se présente sous forme injectable, et plusieurs dosages sont disponibles. On trouve :

- SUFENTA® 10 microgrammes/2 mL
- SUFENTA® 250 microgrammes/5mL
- SUFENTA® 50 microgrammes/10mL
- SUFENTANIL EUROCEPT 5 microgrammes/mL
- SUFENTANIL EUROCEPT 50 microgrammes/mL
- SUFENTANIL MYLAN 5 microgrammes/mL
- SUFENTANIL MYLAN 50 microgrammes/mL
- SUFENTANIL PANPHARMA 5 microgrammes/mL
- SUFENTANIL PANPHARMA 50 microgrammes/mL
- SUFENTANIL RENAUDIN 5 microgrammes/mL
- SUFENTANIL RENAUDIN 50 microgrammes/mL

Le sufentanil est 2 fois plus liposoluble que le fentanyl et 1 000 fois plus que la morphine. Son métabolisme est exclusivement hépatique. Il possède les mêmes propriétés pharmacodynamiques que le fentanyl à dose équianalgésique. (44)

Les caractéristiques du sufentanil sont présentées dans le tableau 11 et comparées à celles d'autres agonistes morphiniques utilisés en médecine d'urgence. Le délai d'action du sufentanil est de 3 minutes en moyenne, et sa durée d'action est de 30 minutes environ. La dose initiale intraveineuse recommandée est de 0,1 µg/kg avec des titrations allant de 2,5 à 5 µg. (45)

Tableau 8 : Résumé des principaux morphiniques agonistes proposés en médecine d'urgence

Produits	Dose de départ IV +/- titration	Présentation	Délai d'action/effet maximum (min)	Durée d'action moyenne
Morphine	0,1 mg/kg	1 mL = 10 mg	5 – 15 / 15 – 30	4 heures
Fentanyl	1 µg/kg	2 mL = 100 µg 10 mL = 500 µg	1 – 3 / 5 – 7	20 – 30 minutes
Alfentanil	10 µg/kg	2 mL = 1 mg 10 mL = 5 mg	0,5 – 1 / 1 – 2	10 – 15 minutes
Sufentanil	0,1 µg/kg	10 mL = 50 µg 5 mL = 250 µg	0,5 – 1 / 3 – 4	30 – 45 minutes

Selon le RCP du médicament, le sufentanil est un analgésique central réservé à l'anesthésie-réanimation, et peut être utilisé dans les indications suivantes : (46)

Chez l'adulte :

- En tant qu'analgésique d'appoint au cours de l'entretien d'une anesthésie générale balancée de moyenne ou longue durée en association à un hypnotique et (ou) un agent anesthésique volatil et un agent myorelaxant.
- En tant qu'agent anesthésique principal pour l'induction et l'entretien d'une anesthésie analgésique, avec 100 % d'oxygène, au cours d'interventions chirurgicales majeures telle que la chirurgie cardio-vasculaire.
- En administration péridurale, en dose unique ou répétée ou en perfusion, seul ou en association avec un anesthésique local pour l'analgésie chirurgicale, obstétricale ou post-opératoire.
- En sédation prolongée en unité de soins intensifs ou en réanimation, de patients ventilés.

Chez l'enfant :

- En administration intraveineuse, en tant qu'agent analgésique pour l'induction et/ou l'entretien d'une anesthésie générale balancée chez l'enfant de plus d'un mois.
- En administration péridurale, pour l'analgésie suite à une intervention de chirurgie générale, thoracique ou orthopédique chez l'enfant de plus d'un an.

La posologie est variable selon la technique anesthésique, l'état du patient et les modalités de contrôle de la ventilation.

Les conditions d'utilisation du sufentanil sont encadrées. Il ne doit être administré que par des médecins spécialisés en anesthésie-réanimation ou en médecine d'urgence et

familiarisés avec l'utilisation des anesthésiques, ou sous leur contrôle, et disposant de tout le matériel d'anesthésie-réanimation nécessaire.

Les contre-indications à l'utilisation du sufentanil sont :

- Hypersensibilité à la substance active à l'un des excipients ou aux morphiniques.
- Traitement ou pathologie associés pouvant contre-indiquer une administration par voie péridurale, tels qu'hémorragie sévère ou choc, septicémie, infection au site d'injection, perturbation de l'hémostase (par exemple thrombocytopénie, coagulopathie), traitement anticoagulant.
- Association aux agonistes – antagonistes morphiniques : nalbuphine, buprénorphine, pentazocine ou naltrexone ou aux morphiniques antagonistes partiels.
- L'utilisation de la voie intraveineuse durant l'accouchement ou avant le clampage du cordon ombilical en cas de césarienne est contre-indiquée en raison d'une éventuelle dépression respiratoire chez le nouveau-né.

c. Données actuelles

Une étude a été menée en 2009 par Bounes et al. avec pour objectif la comparaison de la morphine et du sufentanil dans le traitement de la douleur aiguë sévère traumatique en pré-hospitalier. L'étude a été menée en double aveugle et randomisée. Les 108 patients inclus dans l'étude présentaient des douleurs aiguës sévères traumatiques avec une échelle numérique supérieure ou égale à 6/10. Les résultats ont montré une efficacité similaire entre le sufentanil et la morphine, à des doses évaluées comme équianalgésiques dans la douleur traumatique aiguë sévère en pré-hospitalier. (47)

d. Quels sont les risques à son utilisation ?

Du fait de son action morphinomimétique très puissante, le risque majeur du sufentanil est la dépression respiratoire, allant de la bradypnée à l'apnée. La dépression respiratoire est proportionnelle à la dose. Les patients doivent donc être placés sous surveillance respiratoire. Du matériel de réanimation et des agonistes morphiniques comme la naloxone doivent être immédiatement disponibles. L'administration ne peut se faire qu'au bloc opératoire, en présence d'anesthésistes-réanimateurs et de matériel adapté à la réanimation.

Il peut également entraîner une hypotension, notamment chez les patients présentant une hypovolémie.

e. En pratique ?

Le recours du sufentanil dans un service d'urgences pour prendre en charge une douleur aiguë est **hors AMM et ne doit pas être réalisé**. Son utilisation par un personnel formé et

sous protocole a été testée. Ligier et al. ont montré son intérêt comme traitement antalgique chez des patients conscients. Néanmoins, parmi les critères d'inclusion, les patients ne devaient pas présenter de contre-indication au sufentanil. (48)

Une enquête a été menée en Midi-Pyrénées sur l'année 2006 auprès des médecins urgentistes exerçant dans un SMUR et/ou un service d'urgences hospitalier. Les résultats ont montré que les médecins urgentistes, majoritairement non-anesthésistes utilisent largement le sufentanil, et plus souvent en pré-hospitalier qu'en hospitalier. (49)

L'administration concomitante de sufentanil et de buprénorphine figure comme une contre-indication dans le RCP du sufentanil. Cette pratique est hors-AMM.

f. Conclusion

En conclusion, l'argument en faveur de l'utilisation du sufentanil dans la gestion d'une douleur aiguë chez un patient traité par buprénorphine est son affinité pour les récepteurs μ . Particulièrement lorsque les autres techniques analgésiques ne sont pas satisfaisantes. Cependant, son recours impose du matériel de réanimation à disposition. La pratique est hors-AMM. En milieu hospitalier, une orientation vers un anesthésiste pourrait être intéressante lorsque la douleur est incontrôlable.

5. Les nouvelles formes de buprénorphine : quelles futures problématiques ? (50)

a. Situation actuelle

Aujourd'hui, deux formes pharmaceutiques de buprénorphine sont disponibles : les comprimés sublinguaux (SUBUTEX® et génériques) et les comprimés orodispersibles (OROBUPRE®). Ces formes posent déjà problème pour la gestion de la douleur aiguë des patients qui en bénéficient. Cependant, des solutions existent, notamment avec l'arrêt de l'exposition au médicament permettant sa défixation et son élimination.

b. Nouvelles formes pharmaceutiques

De nouvelles formes de buprénorphine sont en cours d'enregistrement auprès des autorités de santé françaises et européennes. Elles présentent des avantages en termes d'observance, mais leur administration prolongée présente des inconvénients. Ces nouvelles formes ont-elles leur place en tant que TSO ?

C'est aux États-Unis, dans le contexte de la crise des opioïdes que ces nouvelles formes ont trouvé une place. Mais leur développement en France est-il adapté à la situation française ? Ont-ils un réel intérêt par rapport à l'utilisation de la voie orale ? Quelles sont les difficultés qui en résultent, notamment sur le plan pharmacologique en cas de douleur aiguë ?

1) *L'implant de buprénorphine*

- **Caractéristiques**

L'implant de buprénorphine, sous la spécialité PROBUPHINE® a été développé par la société américaine Titan Pharmaceuticals. Il est commercialisé aux États-Unis depuis 2016. L'agence européenne du médicament (EMA) lui a accordé une AMM en 2017. C'est la société Molteni qui diffuse cette forme en Europe, de l'Est et en Italie. Titan Pharmaceuticals n'a actuellement pas de partenaire en France.

Il s'agit d'un implant sous-cutané, qui délivre de la buprénorphine pendant 6 mois. 1 à 4 implants chez un même patient peuvent être posés selon la dose nécessaire.

Chaque implant est composé d'une matrice qui délivre 74,2 mg de buprénorphine, équivalent à 80 mg de buprénorphine hydrochloride. Le dispositif est appelé ProNeura, et fabriqué par Braeburn Pharmaceuticals aux États-Unis. La concentration plasmatique obtenue chez un patient porteur de 4 implants correspond à celle obtenue avec une dose journalière de 8 mg de buprénorphine par voie orale.

La pose et l'extraction de l'implant nécessitent un geste chirurgical.

Le set de présentation de l'implant et sa localisation tissulaire sont présentés dans les deux figures ci-dessous.



Figure 8 : Set de présentation de l'implant PROBUPHINE®

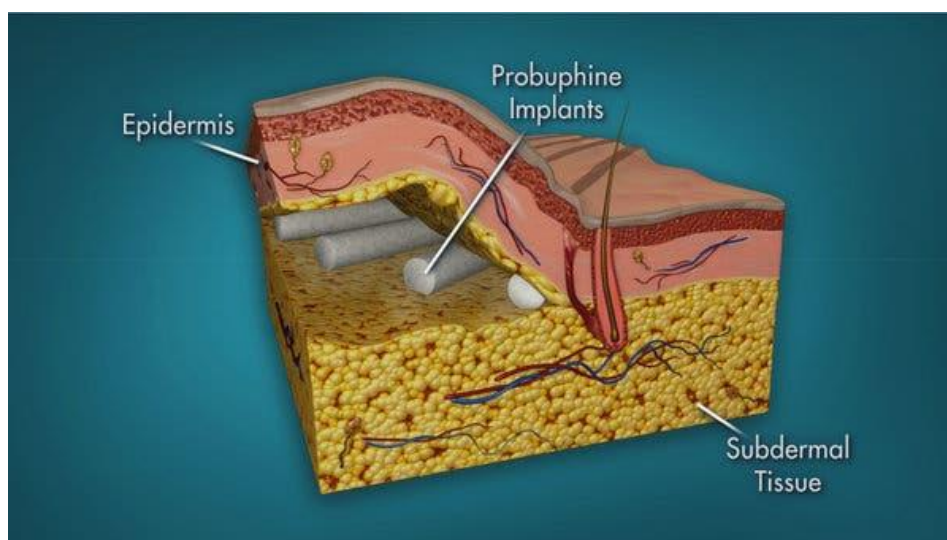


Figure 9 : Localisation sous-cutanée de l'implant PROBUPHINE®

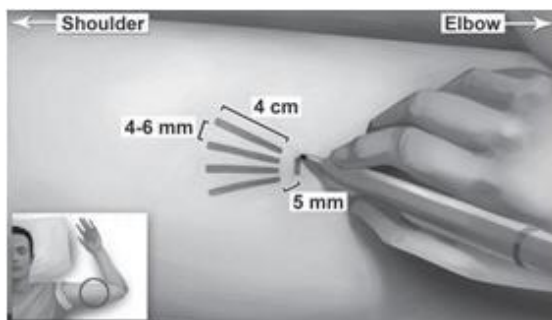
- Mise en place de l'implant (51)



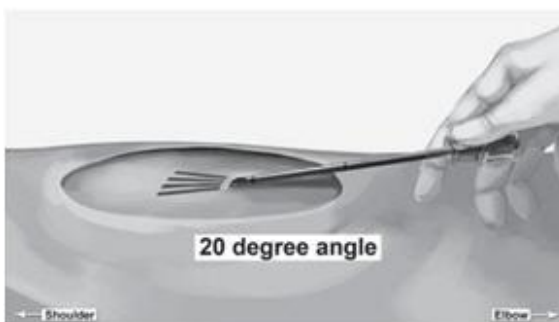
Le patient doit être allongé sur le dos, le bras plié au coude, vers l'extérieur, de sorte à ce que la main soit posée au niveau de la tête.



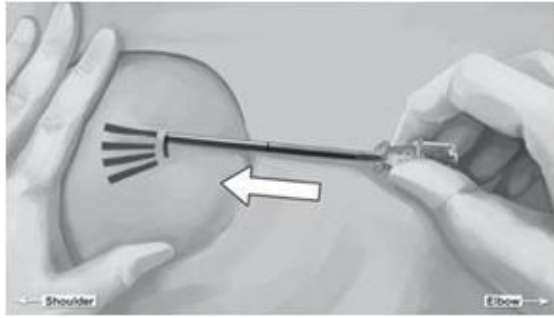
Identifier le site d'insertion, à l'intérieur de la partie supérieure du bras, à une distance de 8 à 10 cm de l'épicondyle médial de l'humérus, entre le biceps et le triceps. L'identification est facilitée en pliant le biceps du patient.



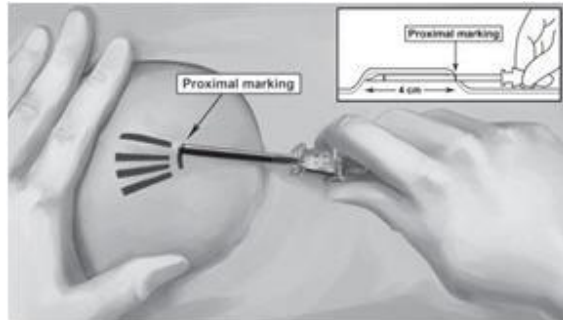
Après avoir désinfecté le site avec de l'alcool, marquer la peau. Les implants doivent être insérés à travers une incision sous-cutanée de 2,5 à 3 mm.



Après avoir anesthésié la région, insérer la pointe de l'applicateur avec un angle ne dépassant pas 20 degrés dans l'espace sous-cutané.



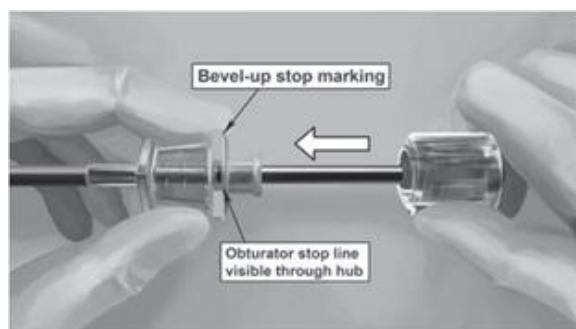
Abaissier l'applicateur en position horizontale, soulever la peau tout en maintenant la canule dans le tissu conjonctif sous-cutané.



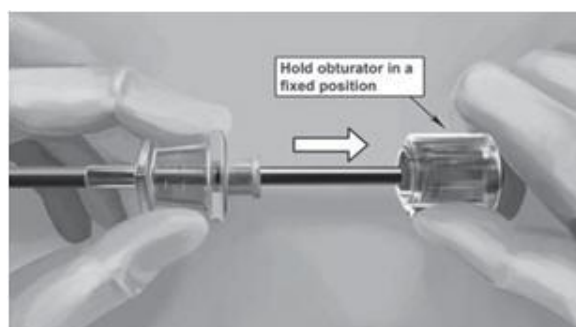
Avancer doucement l'applicateur le long du canal marqué sur la peau.



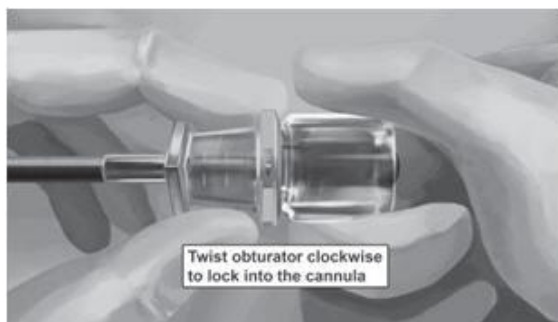
Insérer l'implant dans la canule.



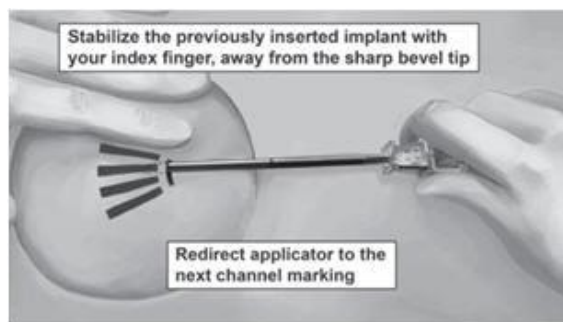
Réinsérer l'obturateur et pousser doucement l'obturateur vers l'avant jusqu'à ce que la lignée de butée de l'obturateur soit au même niveau que le repère d'arrêt. Ne pas forcer l'implant au-delà de l'extrémité de la canule.



Tout en maintenant l'obturateur en place sur le bras, retirer la canule le long de l'obturateur en laissant l'implant en place.



Tourner l'obturateur dans le sens des aiguilles d'une montre pour verrouiller la canule.



Rétracter l'applicateur, biseau vers le haut, jusqu'à ce que le marquage distal soit visualisé à l'ouverture de l'incision.



Vérifier toujours la présence de chaque implant. Placer un pansement adhésif sur le site d'insertion.

- Avantages

Parmi les avantages de cette forme, il y a tout d'abord une amélioration de l'observance, avec une durée d'action de 6 mois.

Sa présentation en implant limite le risque d'utilisation détournée. En effet, des cas de détournement de la voie d'administration des formes orales ont été rapportés.

Elle permet également une limitation des accidents domestiques, en évitant les intoxications par ingestion chez les enfants.

Sa forme implantable évite les fluctuations de concentrations plasmatiques de buprénorphine.

- Inconvénients

Tout d'abord, la multiplication des gestes chirurgicaux pour poser et extraire l'implant, tous les 6 mois, voire plus si nécessaire, est un frein à l'utilisation de ce médicament.

En termes d'effets indésirables, on retrouve des effets communs à la prise de buprénorphine par voie orale, comme les céphalées, les nausées et vomissements, la constipation. S'ajoute à cela, le risque de migration dans la circulation sanguine de l'implant ou des implants posés, pouvant entraîner de graves conséquences, notamment l'embolie pulmonaire. Des techniques d'imagerie pour réparer l'implant sont alors nécessaires.

En cas de consommation d'opiacés chez un patient stabilisé par l'implant, les phénomènes pharmacologiques sont incertains.

En cas de douleur aiguë nécessitant l'utilisation d'opioïdes antalgiques tels que la morphine, la forme implantable pose difficulté. En effet, il n'est pas possible d'arrêter le traitement sans geste chirurgical.

2) La buprénorphine « dépôt » (52)

- Caractéristiques

Les formes dépôt de buprénorphine se présentent sous forme d'injections sous-cutanées de fluides. Une fois dans l'organisme, ces fluides libèrent de la buprénorphine dans un temps donné. Son principe est représenté dans les figures 10 et 11. L'administration doit être réalisée par un professionnel de santé. Ce traitement s'adresse aux patients qui ont initié au préalable un traitement avec un médicament à base de buprénorphine par voie orale, suivi d'un ajustement de dose, pendant au moins 7 jours. La fréquence des injections est mensuelle.

Une forme de libération sur un mois est actuellement commercialisée sous le nom de SUBLOCADE® et a obtenu son AMM aux États-Unis. Deux dosages sont disponibles : 100 mg et 300 mg. Une autre forme permettant la libération de buprénorphine sur une semaine est en cours d'évaluation.

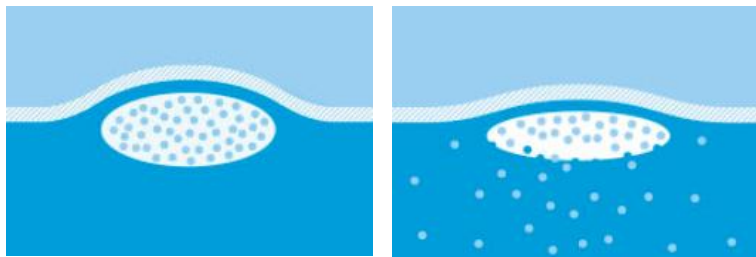


Figure 10 : Principe de la buprénorphine dépôt

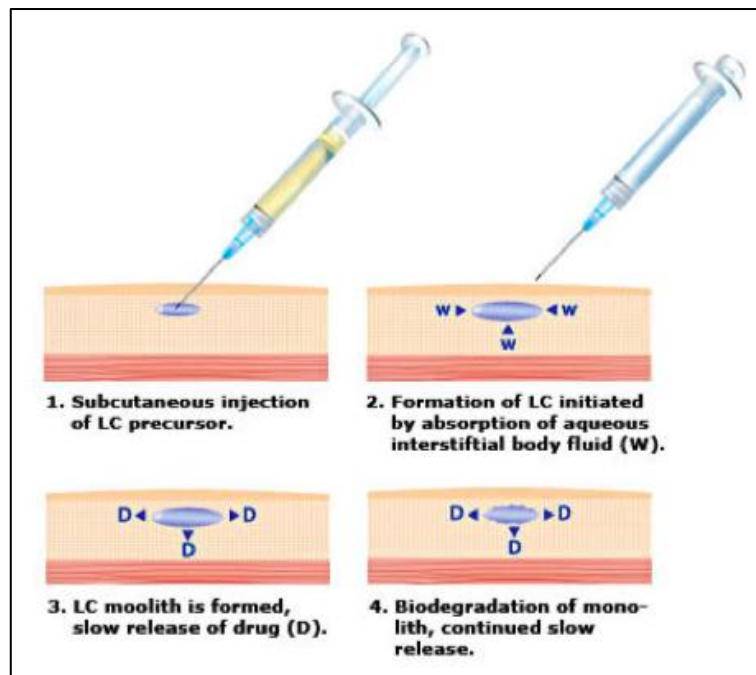


Figure 11 : Diffusion sous-cutanée de la buprénorphine dépôt

- Avantages

Les avantages de la forme dépôt sont similaires à celle de l'implant. L'amélioration de l'observance, la limitation du détournement d'usage et des accidents domestiques sont mis en avant. Par rapport à la buprénorphine en implant, le geste chirurgical est moins invasif.

- Inconvénients

La difficulté majeure de cette forme concerne la gestion d'une douleur aiguë. Si un geste chirurgical est possible pour retirer un implant, pour la forme dépôt, il en est impossible.

De plus, il paraît déraisonnable d'initier un TSO sous forme sous-cutanée à un patient qui n'a expérimenté la buprénorphine seulement 7 jours par voie orale.

Enfin, son coût très élevé peut être un frein à l'utilisation.

IV. La place du pharmacien d'officine

1. Le pharmacien d'officine, un acteur au cœur de la prise en charge du patient sous TSO

Le pharmacien d'officine fait partie intégrale de la prise en charge des patients en ville. Il doit assurer dans son intégralité l'acte de dispensation du médicament, associant à sa délivrance, l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale, la préparation éventuelle de doses à administrer, et la mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage des médicaments. (53)

Dans le cadre des TSO, l'action pharmacologique des traitements s'inscrit dans un projet de soin, et nécessite une relation de confiance entre le patient, le médecin et le pharmacien.

L'objectif principal pour le pharmacien d'officine est de veiller à la qualité de la dispensation pour : (54)

- Favoriser le bon usage du médicament et ainsi garantir la qualité de la thérapeutique, la sécurité du patient et de son entourage.
- Lutter, par l'information du patient, contre les mésusages et le trafic.
- Participer à l'inscription ou au maintien du patient dans un processus thérapeutique et à la pérennité de la prise en charge par l'instauration d'un lien de confiance, d'un accueil, et d'une écoute de qualité.

Le pharmacien intervient dans la prise en charge globale du patient, qui nécessite elle-même un travail en réseau. La collaboration transdisciplinaire dans ce type de prise en charge est fortement recommandée.

2. L'alliance thérapeutique (55)

Pour créer une bonne alliance thérapeutique avec le patient, il est indispensable de prévoir un cadre sécurisant pour les échanges (endroit discret, confidentialité). En début de traitement, il est conseillé de réserver le suivi du patient à une voire deux personnes de l'officine. Il est possible de prévenir le patient du lien médecin / pharmacien si besoin, notamment en cas d'augmentation de la posologie ou de changement dans le traitement, de chevauchement, d'irrégularités dans les prises, d'effets secondaires importants, de surconsommation ou de polyconsommations.

A l'instauration du traitement, si possible, le prescripteur fait choisir au patient la pharmacie où il souhaite récupérer son traitement. La prise en charge par l'Assurance maladie dépend de la mention sur l'ordonnance de la pharmacie qui sera en charge de la délivrance du traitement.

En début de traitement, la prise quotidienne du TSO à l'officine est recommandée. Elle peut être réinstaurée dès que nécessaire (mésusage, problème de gestion du traitement, difficultés à la prise unique, insécurité quant au maintien à domicile).

3. Points à vérifier lors de la délivrance (8,11)

Le pharmacien doit s'assurer des mentions légales obligatoires lors de la délivrance d'un TSO :

- Ordonnance sécurisée
- Identification du prescripteur
- Date
- Identification du patient
- Molécule en toutes lettres
- Dosage en toutes lettres
- Posologie en toutes lettres
- Fractionnement de la délivrance ou mention express si délivrance en une fois
- Nom de la pharmacie
- Durée de traitement
- Nombre de spécialités

Pour la méthadone, la prescription initiale par un médecin exerçant en CSAPA ou dans un service hospitalier spécialisé dans les soins aux toxicomanes, même si elle date de plus d'un an, doit être présentée à chaque délivrance. Lors du premier renouvellement de prescription par le médecin traitant, le patient doit présenter l'ordonnance de délégation du primo-prescripteur ainsi que celle du médecin traitant. Il en est de même lors du passage à la forme gélule.

Le pharmacien ne peut s'opposer en aucun cas à la délivrance d'un TSO. Une demande de TSO ne relève pas du type de situation qu'autorise le refus de délivrance tel que défini par l'article R. 4235-61 du CSP : « Lorsque l'intérêt de la santé du patient lui paraît l'exiger, le pharmacien doit refuser de dispenser un médicament. Si ce médicament est prescrit sur une ordonnance, le pharmacien doit informer immédiatement le prescripteur de son refus et le mentionner sur l'ordonnance. »

4. Le rôle de conseil

La délivrance d'un TSO s'accompagne de conseils d'utilisation. Plusieurs thèmes sont à aborder lors de la dispensation à l'officine : (55)

➤ Le médicament

Le pharmacien doit rappeler au patient qu'il devra débuter son traitement au moins 4 à 24 heures après la dernière prise d'opiacés, ou dès les premiers signes de manque. Il doit évoquer la prise quotidienne et la durée d'action du médicament. Il doit informer sur les interactions médicamenteuses et le mésusage des MSO. Il doit également sensibiliser sur les conditions de stockage au domicile, avec le risque d'intoxication de l'entourage. Il rappelle également les éventuels effets indésirables et les signes de surdosage.

➤ **La confiance**

Il est important de fixer le cadre du traitement dès la première délivrance. La confiance doit être mutuelle entre le pharmacien et son patient.

➤ **La temporalité**

Le pharmacien peut évoquer avec le patient les objectifs du TSO et lui rappeler qu'il sera considéré comme un traitement de fond, qui apportera une socialisation professionnelle et personnelle. Il est important de le prévenir que des périodes douloureuses pourront apparaître.

➤ **Les pratiques de consommation**

Il est intéressant pour le pharmacien de connaître les pratiques addictives de son patient afin de dépister d'éventuelles pratiques à risque.

➤ **L'environnement social, professionnel et familial**

Il est nécessaire de connaître l'environnement du patient (entourage familiale, carrière professionnelle, projets personnels, etc.) pour assurer le meilleur suivi possible.

5. L'observation des signes cliniques

À l'officine, le pharmacien est amené à repérer les signes cliniques de sous-dosage et de surdosage, qui peuvent faire l'objet d'un appel au médecin. (55)

Les signes de surdosage à connaître sont :

- La somnolence
- Une articulation difficile (bredouillage)
- Une démarche et un équilibre instables
- Un ralentissement psychomoteur
- Un état stuporeux, voire un coma

Les signes de sous-dosage sont les suivants :

- Sur le plan psychique : craving, anxiété, irritabilité, troubles du sommeil, syndrome dépressif.
- Sur le plan physique : agitation, lombalgies, hyperalgésie, piloérection, bâillements, rhinorrhée, diarrhée, mydriase, tachycardie, hypotension.

6. TSO et douleur à l'officine

a. A la demande du patient

Chez un patient connu pour être traité par buprénorphine haut dosage en demande de soulagement d'une douleur, la prise d'antalgiques de palier I et de techniques antalgiques physiques doivent lui être conseillées.

Dans le cadre de la délivrance d'un traitement par buprénorphine haut dosage, il est important de rappeler au patient l'impact d'une éventuelle automédication par des antalgiques de palier II ou III. La prise d'antalgiques opioïdes est à éviter. En effet, une prise en dehors du pic plasmatique de buprénorphine déclenchera un syndrome de sevrage lors de la prise suivante de buprénorphine.

b. Sur présentation d'une ordonnance

Pour un patient se présentant avec une prescription relevant d'une association médicamenteuse contre-indiquée, le pharmacien a le droit de refuser la délivrance. Dans ce cas, il doit prendre contact avec le prescripteur pour l'informer, et discuter avec lui de la pertinence de l'association. C'est par exemple le cas pour une co-prescription en ville de buprénorphine haut-dosage et d'un antalgique de palier II comme la codéine ou le tramadol.

Dans cette situation, il est recommandé de faire une opinion pharmaceutique. Une opinion pharmaceutique est un avis motivé, dressée sous l'autorité d'un pharmacien, qui discute de la pertinence pharmaceutique d'une ordonnance ou d'un ensemble de traitements concernant un patient. (56)

Il est aussi judicieux de contacter le CEIP pour solliciter leur rôle d'expertise et de conseil.

7. L'accès au dossier pharmaceutique

L'accès au DP (Dossier Pharmaceutique) permet au pharmacien de consulter les traitements d'un patient délivrés au cours des 4 derniers mois. Il présente un réel intérêt pour les patients sous TSO, notamment en cas de prescription d'antalgiques de palier II ou III par un autre prescripteur que celui du TSO, qui n'aurait pas eu connaissance du traitement. Par exemple, chez un patient qui se fait prescrire de la codéine par un dentiste après une extraction dentaire très douloureuse.

V. Conclusion

Ce travail, illustré par un cas clinique, met en évidence les problématiques rencontrées dans la gestion de la douleur aiguë du patient sous buprénorphine haut dosage. D'une part, la complexité des phénomènes pharmacologiques rendent ces prises en charge difficiles. D'autre part, les méconnaissances des professionnels de santé sur ce sujet compliquent la situation. Des recommandations sont disponibles et doivent être suivies.

L'évaluation pluridisciplinaire prend toute sa place dans ce type de cas. Les avis spécialisés des pharmacologues viennent compléter la prise en charge et permettent d'éviter des erreurs de prescription, notamment de co-administrations peu pertinentes.

La personnalité du patient est un élément à prendre en compte. La pharmacologie doit s'adapter au profil du patient, en fonction de son mode de vie, de ses comorbidités. Des approches hors-cadre sont parfois nécessaires.

Pour finir, l'arrivée des nouvelles formes de buprénorphine sur le marché complique la situation. L'objectif principal de ces traitements est de limiter les mésusages. Or ces formes d'agoniste partiel implantées ou déposées sous la peau contraignent la prise en charge en cas de nécessité d'administration d'agonistes complets morphiniques. Ces nouvelles galéniques semblent présenter un intérêt aux États-Unis dans le contexte de la crise des opioïdes, mais on peut se demander si elles ont leur place en France.

VI. Annexes

Annexe 1 : Prise en charge analgésique et anesthésique du patient consommateur d'opiacés ou sous traitement de substitution aux opiacés (Fiche courte)



Rédaction : Groupe de travail « Douleur et addictions »
Validation : CLUD-SP



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 μ	Agoniste	Agoniste	Agoniste partiel Affinité +++	Agoniste
Pharmacocinétique	Varie selon la galénique	Tmax = quelques minutes $\frac{1}{2}$ vie = 1 à 4h	Tmax = 90 min (voie sublinguale) $\frac{1}{2}$ vie > 24h	Tmax = 2.5 à 4h $\frac{1}{2}$ 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 opioïdes 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 opioïdes + opioïdes si besoin, adaptés à l'intensité de la douleur
 - Éviter les antagonistes ou agonistes partiels des récepteurs μ , 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 < 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 EVA > 7 : arrêter la buprénorphine et remplacer par de la morphine par titration en respectant un délai (désaturation des récepteurs μ) => 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 : titration de morphine par incréments de 3mg si >60kg ou 2mg si ≤60kg toutes les 5 minutes jusqu'à disparition de la plainte (signes de manque et douleur), sous surveillance stricte (cf mode opératoire CRBO-MO-048)
 - Puis administrer cette dose toutes les 4h avec surveillance et réévaluation régulières
 - Proposer au patient une évaluation addictologique par l'ELSA
 - Chez le patient sevré non substitué**
 - Utilisation des opioïdes envisageable en dernier recours, aux doses usuelles

Particularités liées à l'anesthésie chez le sujet consommateur d'opiacés

- Privilégier l'ALR (per et postopératoire) avec un anesthésique local de longue durée d'action
- Mettre en place une analgésie multimodale (paracétamol, kétoprofène, néfopam)
- Débuter l'induction par l'hypnotique avant l'opioïde (pour éviter la sensation de shoot)

– Chez le patient traité par méthadone

- Maintenir le TSO à dose et heure fixes

– Chez le patient traité par buprénorphine

Si score prévu d'EVA, EN<4 ou si ALR : **Poursuite de la buprénorphine en pré et postopératoire**

- Maintien de la buprénorphine en postopératoire
- Possibilité d'augmenter les doses de buprénorphine et de fractionner les prises selon l'intensité de la douleur, avec utilisation éventuelle de buprénorphine en SC (Temgésic®)

Si score prévu d'EVA, EN>4 : **Poursuite de la buprénorphine en pré-opératoire**

- Déplacement de la buprénorphine des récepteurs μ par le sufentanil per-opératoire
- Titrer en morphine IV au réveil jusqu'à disparition de la plainte
- Administrer cette dose toutes les 4h
- Surveillance stricte pendant la phase de réveil
- Reprise du traitement de substitution en collaboration avec les addictologues

Dans le cadre d'une chirurgie douloureuse programmée à distance :

- Possibilité de remplacer temporairement la buprénorphine par de la méthadone (plus maniable en péri-opératoire)
- En pratique => Prendre un rendez-vous de consultation pour le patient dans le service d'addictologie

– Chez le patient consommateur actif d'héroïne

=> **Substitution indispensable de la dose d'héroïne quotidienne en morphine PO ou SC**

En cas de chirurgie programmée :

- Attendre la plainte douloureuse et/ou les premiers signes de sevrage
- Titrer de la morphine en IV par incréments de 3mg si >60kg ou 2mg si ≤60kg toutes les 5 minutes, jusqu'à disparition de la plainte (signes de sevrage et douleur) sous surveillance clinique et instrumentale
- Administrer cette dose toutes les 4h
- Surveillance et réévaluation régulières

En cas de chirurgie en urgence :

- Prise en charge des signes de sevrage et de la douleur en SSPI par titration de morphine IV
- Administrer PO ou en SC toutes les 4h la dose de titration en morphine équivalente à la dose de titration IV nécessaire pour obtenir le soulagement
- **Patient à considérer systématiquement comme estomac plein**

– Chez le patient consommateur actif de médicaments opioïdes

En cas de chirurgie programmée :

- En préopératoire : administrer la dose habituelle d'opioïde ou une dose équianalgésique d'un autre opioïde
- En postopératoire : poursuivre la même dose en cas de chirurgie mineure ou privilégier la voie parentérale en cas de chirurgie invasive (PCA : débit continu et bolus)

En cas de chirurgie en urgence :

- Si le patient est sous l'effet des opioïdes : reprise de la dose habituelle en postopératoire
- Si le patient présente des signes de sevrage : administrer PO ou en SC toutes les 4h la dose de titration en morphine nécessaire pour obtenir le soulagement, puis reprise de la dose habituelle en postopératoire.

– Chez le patient sevré non substitué

- En préopératoire : utilisation prudente des opioïdes, aux doses usuelles



**Prise en charge analgésique et anesthésique
du patient consommateur d'opiacés
ou sous traitement de substitution aux opiacés**



1. Introduction

La prise en charge de la douleur chez les patients dépendants aux opiacés est complexe. D'une part, les professionnels de santé peuvent manifester une opiophobie dès lors qu'a été révélée une consommation d'opiacés ou la prise d'un traitement de substitution. D'autre part, il existe des phénomènes d'hyperalgésie induits par la prise aiguë mais aussi chronique d'opiacés.

a) Epidémiologie de la consommation d'héroïne

Le niveau d'expérimentation (usage au moins une fois dans la vie) de l'héroïne en population générale en France est faible (1.5%) dans la population des 18-64 ans (2.5% parmi les hommes vs 0.6% parmi les femmes). Le nombre d'expérimentateurs d'héroïne en France parmi les 11-75 ans était estimé à 600 000 personnes en 2014 (Beck *et al*, 2015). En France, la partie la plus visible de la population consommatrice d'héroïne est constituée des personnes qui fréquentent les structures dites de bas seuil consacrées à la réduction des risques : Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de risques pour Usagers de Drogues (CAARUD) et les centres de soins spécialisés pour les toxicomanes : Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA), anciennement CSST. Il s'agit d'une population à dominante masculine et âgée de plus de trente ans. Depuis le début des années 1990, la proportion d'usagers pris en charge par ce type de structures du fait de consommations problématiques d'héroïne est en constante diminution alors que le nombre d'usagers ne diminue pas. Entre 1998 et 2002, en effet, la part des personnes prises en charge dans les structures de soins pour consommation d'opiacés est passée de 63 à 51 %. Ceci s'explique par l'émergence de nouvelles populations d'usagers d'héroïne (Beck *et al*, 2009). Ces populations, plus jeunes, sont plus difficiles à décrire dans la mesure où elles échappent largement au système sanitaire et social. En fonction des observations des acteurs investis dans le champ de la toxicomanie, une typologie de ces usagers peut être dressée. Celle-ci se subdivise en trois groupes distincts :

- des usagers en situation précaire, évoluant entre le milieu festif techno et les zones urbaines. Il s'agit d'une population jeune, le plus souvent en situation d'errance, volontaire ou non ;
- des usagers plus intégrés socialement, qui fréquentent le milieu festif techno, essentiellement consommateurs de produits stimulants, qui prennent de l'héroïne en complément afin de moduler les effets de ceux-ci ;

- des usagers ayant une pratique occasionnelle du produit que ce soit dans un contexte festif (clubs, discothèques) ou privé.

Il existe trois grands modes d'administration de l'héroïne : l'injection, le sniff et l'inhalation (inhalation à chaud ou « chasse au dragon »). Les deux premiers sont les plus répandus tandis que le troisième semble nettement plus minoritaire. Même si, depuis quelques années, il semble que la pratique de l'injection d'héroïne soit en diminution, il n'en demeure pas moins que ce mode d'administration est toujours majoritaire au sein des populations qui fréquentent les CAARUD. Parmi les usagers pris en charge en CSAPA ou en médecine de ville, c'est désormais la voie nasale qui apparaît prépondérante pour consommer l'héroïne (69% des usagers au cours de la dernière semaine en 2010). Dans les milieux festifs, le sniff d'héroïne est largement majoritaire.

Il existe aussi des utilisations toxicomaniaques de médicaments opioïdes (codéine, buprénorphine, méthadone ...), pris seuls ou en auto-substitution de l'héroïne.

b) Données pharmacologiques

L'héroïne est un agoniste pur des récepteurs μ .

La buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs opiacés μ et un antagoniste κ dotée d'une affinité pour les récepteurs μ très supérieure à celle de la morphine.

La méthadone est un agoniste pur des récepteurs μ (Rang *et al*, 2007).

La demi-vie de l'héroïne est courte et varie en fonction du mode d'administration. La demi-vie de la molécule d'héroïne elle-même est de l'ordre de quelques minutes. Elle est ensuite métabolisée en morphine dont la demi-vie est de 1 à 4 h. Le syndrome de sevrage peut survenir dans les heures qui suivent la dernière prise (en moyenne 4 à 6 heures).

La quantité d'héroïne pure contenue dans les poudres est très variable (10 à 50%). Il est donc très difficile de connaître avec précision la quantité d'héroïne consommée par le patient et l'estimation théorique de la dose « réelle » d'héroïne consommée doit être considérée avec beaucoup de prudence.

En France 2 molécules sont commercialisées pour le traitement de substitution aux opiacés (TSO) :

- buprénorphine : SUBUTEX® et génériques (comprimés sublinguaux)
- méthadone (solution buvable et gélules)

Elles sont indiquées dans le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés, dans le cadre d'une prise en charge globale, médicale, sociale et psychologique.

La demi-vie de ces médicaments est très longue : 20-25h pour la buprénorphine, 35h pour la méthadone. Cette propriété pharmacocinétique, permettant une seule prise par jour, est essentielle pour un traitement de substitution, dont l'effet recherché est la suppression de l'envie de produit et des éventuels signes de sevrage (Johnson *et al*, 2005 ; Walsh *et al*, 2003).

Ces propriétés expliquent aussi en partie pourquoi les patients sous traitement de substitution aux opiacés n'éprouvent pas d'analgésie liée à la prise de leur traitement.

L'effet analgésique de la méthadone et de la buprénorphine est faible et dure potentiellement 4 à 8 heures (Alford *et al*, 2006 ; Peng *et al*, 2005). Doverty, White *et al* (2001), dans une étude utilisant le cold pressor test, montrent que des patients sous méthadone présentent une hypersensibilité à la douleur qui diminue lorsque le stimulus douloureux est appliqué 3h après l'administration de méthadone, c'est-à-dire au moment du pic plasmatique. La période de relative analgésie chez les patients substitués est donc courte. De plus, compte tenu des phénomènes de tolérance (nécessité de doses supérieures pour obtenir le même effet) et d'hypersensibilité à la douleur détaillés dans le paragraphe 1. d), **les doses d'antalgiques qu'il faudra administrer aux patients dépendants aux opiacés seront plus élevées que celles de sujets naïfs.** Dans une étude de 2001, Doverty, Somogyi *et al* ont ainsi montré cette nécessité de traiter la douleur avec des doses d'antalgiques plus élevées chez des patients traités par méthadone. La buprénorphine semble produire les mêmes effets (Compton *et al*, 2001).

c) Aspects réglementaires des traitements de substitution aux opiacés

La méthadone est un stupéfiant. La prescription initiale est réservée aux médecins exerçant en CSAPA ou aux médecins exerçant dans des établissements de santé avec un relais possible par le médecin généraliste. La durée de prescription est limitée à 14 jours avec une délivrance fractionnée par période de 7 jours sauf mention particulière du prescripteur.

La buprénorphine est inscrite sur liste I et soumise à une partie de la réglementation des stupéfiants. La prescription peut être faite par tout médecin, pour une durée limitée à 28 jours. La délivrance est fractionnée par période de 7 jours sauf mention particulière du prescripteur.

Avant toute primo-prescription de TSO, une évaluation addictologique et clinique globale devra être réalisée.

d) Particularités de la douleur chez le patient consommateur d'opiacés

- Prévalence importante de la douleur

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. En population générale, ce chiffre est de 22% (Gureje *et al*, 1998). Rosenblum *et al*. (2003) montrent que parmi 390 patients traités par la méthadone, 37% présentent des douleurs chroniques sévères.

Ces études ont permis la caractérisation de ces patients douloureux : ceux-ci sont généralement plus âgés, présentent une maladie chronique dans une plus grande proportion, ont des antécédents ou troubles actuels de détresse psychologique ou psychiatrique et sont sous traitement de substitution depuis plus longtemps que les sujets ne présentant pas de douleur chronique.

- Hypersensibilité à la douleur induite par la prise d'opiacés

On a longtemps pensé que les plaintes douloureuses des patients dépendants aux opiacés étaient liées à une plus grande fréquence de polypathologie dans cette population et à un vécu douloureux plus péjoratif que dans d'autres populations (Rosenblum *et al*, 2003).

Pourtant, Martin *et al*. (1965) décrivaient déjà il y a 44 ans que **les sujets dépendants aux opiacés présentaient un seuil de tolérance anormalement bas aux stimuli douloureux**. Des études expérimentales et des études cliniques ont évalué l'hypersensibilité à la douleur liée à la prise d'opiacés (Jamison *et al*, 2000 ; Rosenblum *et al*, 2003 ; Peles *et al*, 2005). Les études expérimentales consistent à appliquer des stimuli douloureux et à étudier la réaction (analgésie ou au contraire hyperalgésie) en comparant des sujets consommateurs chroniques d'opiacés et des témoins. L'étude cas/témoins de Pud *et al*. (2006) peut dans ce cadre être retenue en priorité, car l'effectif de patients sous héroïne est important (60 sujets). Cette étude, qui utilise le cold pressor test (placement de la main dans de l'eau entre 0 et 4°) met en évidence une tolérance à la douleur (moment où la douleur devient insupportable) moindre, ce qui va dans le sens d'une hypersensibilité à la douleur. Plus récemment, en utilisant différents stimuli douloureux, Hay *et al*. (2009) ont montré une augmentation de la sensibilité à certains stimuli douloureux comparable dans un groupe de patients traités pour des douleurs chroniques non cancéreuses par des opioïdes et dans un groupe de patients sous traitement de substitution par la méthadone.

Une étude clinique en postpartum montre une perception de la douleur plus élevée chez des femmes sous traitement de substitution par la méthadone (Meyer, 2007).

Les mécanismes de cette hyperalgie sont maintenant bien décrits (Simonet *et al*, 2001 ; Vanderah *et al*, 2001 ; Gardell, 2006 ; Authier, 2007 ; Mao, 2008 ; Feltenstein, 2008 ; Lee, 2011) : elle serait liée à l'activation de 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 antiopioïdes. 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 opioïdes, différente de la tolérance pharmacologique associée à la down-regulation des récepteurs. Ce phénomène est paradoxalement retrouvé même chez les sujets dépendants à la méthadone ou 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 (Authier, 2007).

- Difficulté d'évaluation et de prise en charge

L'impression clinique du soignant face à une plainte douloureuse émanant d'un patient sous traitement de substitution aux opiacés est associée à un sentiment de mal-être du sujet. Hines *et al*. (2008) soulignent que **l'insuffisance de traitement chez des patients hyperalgiques peut être à l'origine de troubles du comportement et de ruptures de traitements**. Plusieurs auteurs ont souligné cette absence de prise en charge particulière chez des patients sous traitement de substitution par méthadone malgré une perception de la douleur plus élevée (Meyer *et al*, 2007 ; Hines *et al*, 2008).

Entre allégation et vraie plainte douloureuse, le soignant se trouve dans une ambiguïté d'autant plus marquée que le sujet peut avoir des réticences à parler de son parcours de consommation (Boekhout Van Solinge, 1996 ; Bourne, 2008). **La conséquence va être une prise en charge insuffisante de la douleur qui risque d'entraîner chez le patient des stratégies de « coping », ou pseudoaddiction, pouvant se traduire par une recherche de produits et une consommation auto-thérapeutique à visée antalgique.**

2. Comment repérer le consommateur ?

a) Intoxication aiguë aux opiacés

Critères diagnostiques DSM-V

- A. Usage récent d'un opiacé
- B. Changements comportementaux ou psychologiques, inadaptés, cliniquement significatifs (par exemple : euphorie initiale suivie d'apathie, dysphorie, agitation ou ralentissement moteur, altération du jugement, ou altération du fonctionnement social ou professionnel) qui se sont développés pendant ou peu après l'utilisation d'un opiacé.
- C. Constriction pupillaire (ou dilatation pupillaire due à l'anoxie en cas de surdose grave) et au moins un des signes suivants, se développant pendant ou peu après l'utilisation d'opiacés :
 - somnolence ou coma
 - discours bredouillant
 - altération de l'attention ou de la mémoire
- D. Les symptômes ne sont pas dus à une affection médicale générale et ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental, dont une intoxication par une autre substance.

b) Sevrage aux opiacés

Critères diagnostiques DSM-V

- A. L'une ou l'autre des circonstances suivantes :
 - arrêt (ou réduction) d'un usage d'opiacés qui a été massif et prolongé (au moins plusieurs semaines)
 - administration d'un antagoniste opiacé après une période d'utilisation d'opiacés
- B. Au moins trois des manifestations suivantes se développant de quelques minutes à quelques jours après le Critère A :
 - humeur dysphorique
 - nausées ou vomissements
 - douleurs musculaires

- larmoiement ou rhinorrhée
- dilatation pupillaire, piloérection, ou transpiration
- diarrhée
- bâillement
- fièvre
- insomnie

C. Les signes et symptômes du Critère B causent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

D. Les signes et symptômes ne sont pas dus à une affection médicale générale et ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental, dont une intoxication par une autre substance.

Il existe un score d'évaluation de la sévérité du syndrome de sevrage aux opiacés (figure 1).

EVALUATION DE LA SEVERITE DU SYNDROME DE SEVRAGE AUX OPIACÉS : **SCORE DE HANDELSMAN**

Cotation à partir de 5 minutes d'observation du patient

13 items : 1 point par item présent => score de 1 à 13 selon la sévérité

- Bâillement (1 ou plus pendant la période d'observation)
- Rhinorrhée (3 ou plus reniflements pendant la période d'observation)
- Pilo-érection sur le bras
- Larmoiement
- Transpiration
- Mydriase
- Tremblements (mains++)
- Frissons (le sujet grelotte et se recroqueville)
- Vomissement
- Agitation (changement fréquent de position)
- Fasciculations musculaires
- Crampes abdominales (le sujet se tient le ventre)
- Anxiété

Figure 1. Score de Handelsman (Handelsman *et al.*, 1987)

c) Intoxication chronique aux opiacés

La plupart des sujets ayant une dépendance aux opiacés ont des niveaux significatifs de tolérance et vont présenter un syndrome de sevrage en cas d'arrêt brutal des opiacés. La dépendance aux opiacés entraîne des symptômes qui reflètent une auto administration prolongée et compulsive d'opiacés. Ceux-ci sont utilisés sans raison médicale légitime ou, s'il existe une affection médicale générale nécessitant un traitement par des opioïdes, à des doses largement supérieures à la quantité nécessaire pour soulager la douleur.

3. Gestion de la douleur

a) Craintes des professionnels de santé

Une première crainte des professionnels de santé est que la co-administration de doses élevées d'analgésiques opioïdes et d'un traitement de substitution aux opiacés augmente l'effet déprimeur respiratoire. Ce risque est en réalité plus théorique que réel pour deux raisons : d'une part, la douleur pourrait servir d'antagoniste naturel aux effets déprimeurs des opioïdes et, d'autre part, la tolérance aux effets déprimeurs respiratoires se développe rapidement chez les patients recevant des opioïdes (Rang *et al*, 2007 ; Inturrisi, 2002 ; McNicol *et al*, 2003, SFAR-RFE 2009).

Une autre crainte des professionnels de santé est d'entraîner une reprise du comportement addictif en administrant des doses élevées d'opioïdes. Ce risque n'a jamais été évalué précisément (SFAR-RFE 2009). Chez les patients substitués par méthadone ou buprénorphine, le risque de récurrence de l'addiction, bien que non chiffré, ne paraît pas très élevé. Ils demeurent cependant physiquement tolérants (effet inférieur pour une même dose par rapport à un sujet naïf) et dépendants pour les opiacés, même s'ils ne présentent plus de comportement addictif (Viel, 2007).

Plusieurs facteurs favorisant la reprise du comportement addictif ont été décrits (Self *et al*, 1998) : l'exposition à un stimulus associé à la drogue, la drogue elle-même et le stress. En effet, la prise d'opiacés entraîne certaines perturbations spécifiques des systèmes neurobiologiques centraux, mais il se produit en plus des altérations communes à l'utilisation de toutes les substances psycho-actives, telle la dysrégulation du système de stress cérébral. Les substances addictives activent la réponse de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien aux stimuli stressants (Vengeliene *et al*, 2008). La dysrégulation de ces systèmes persiste et ils sont réactivés lors de l'introduction d'un événement stressant. L'exposition à des doses élevées d'opioïdes et le stress induit par la douleur seraient donc susceptibles de réactiver un comportement d'addiction. En ce qui concerne l'exposition à des opioïdes, certaines études tendent à prouver le contraire dans le cadre de la prise en charge de douleurs post-chirurgicales (Kantor *et al*, 1980) ou dans le cadre de la prise en charge de douleurs cancéreuses (Manfredi *et al*, 2001) chez des patients sous méthadone. Notons que **les comportements de consommation et de recherche de substances liés à la prise d'opioïdes sont difficiles à prédire**, même chez des patients ne présentant pas d'antécédents de consommation problématique (Chou *et al*, 2009). En revanche, **le stress et l'anxiété liés à la douleur seraient plus certainement susceptibles d'entraîner des comportements de consommation** (Karasz *et al*, 2004). Goodman (2008) dans sa définition du processus addictif biopsychologique commun à l'ensemble des troubles addictifs, insiste bien sur la perturbation du système de régulation de l'affect des patients qui les rend vulnérables aux affects douloureux et émotionnellement instables.

b) Principes généraux de prise en charge de la douleur

La prise en charge de la douleur peut être synthétisée autour de quatre axes majeurs:

1. Evaluer les consommations du patient et rechercher d'éventuels signes de sevrage

Chez le 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.

2. 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 et savoir les limiter. Ce n'est presque jamais le moment d'un sevrage, il faut accepter de ne pas tout prendre en charge dans un même temps.

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 et à ne pas recourir à des substances non prescrites.

3. Poursuivre la substitution, lorsqu'elle existe, 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. Informer le patient de la stratégie de prise en charge de la douleur

Celle-ci sera classique, notamment concernant l'usage des opioïdes avec quelques différences :

- Nécessité de doses plus élevées d'antalgiques, en privilégiant les délivrances programmées et anticipées et en évitant les prescriptions « si besoin ».
- Appliquer des stratégies adaptées au traitement de substitution par la méthadone ou la buprénorphine s'il existe.

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

Si les douleurs sont intenses, et que l'utilisation des opioïdes 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 plus faible affinité pour le récepteur μ donc moins efficaces si le patient est sous traitement de substitution.

Enfin, il est important de retenir que les **opioïdes aux propriétés agonistes antagonistes μ (nalbuphine) et les antagonistes des récepteurs μ (naloxone)** peuvent précipiter un syndrome de sevrage aigu et **sont donc formellement contre-indiqués chez ces patients sous traitement oral substitutif** (SFAR-RFE 2009).

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 lorsque le niveau de douleur postopératoire impose son recours ou lorsque la voie orale est impossible (SFAR-RFE 2009).

c) Gestion de la douleur d'un patient traité par méthadone

En pratique, pour les patients traités par méthadone, **le traitement de substitution peut être maintenu**. On y associera une **analgésie multimodale** (antalgiques non opioïdes + antalgiques opioïdes) 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). Des études suggèrent que les doses de méthadone pourraient être augmentées et fractionnées pour obtenir un effet analgésique sans augmentation de la toxicité mais ces résultats restent à préciser (Eyler *et al*, 2013).

d) Gestion de la douleur d'un patient traité par buprénorphine

Pour les patients sous traitement de substitution par la buprénorphine, la prise en charge pharmacologique est différente, la buprénorphine posant le problème des agonistes partiels-antagonistes. De plus, **la buprénorphine sera difficilement déplaçable de ses récepteurs par des agonistes, compte tenu de sa grande affinité**.

Plusieurs possibilités sont à envisager (Alford *et al*, 2006 ; Chandon *et al*, 2000 ; Roberts *et al*, 2005 ; Donroe *et al*, 2016). Dans tous les cas on peut associer des antalgiques non opioïdes.

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. Si la douleur est plus sévère, 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 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 μ ($1/2 \text{ vie} > 24\text{h}$) pour pouvoir administrer la morphine et que celle-ci soit efficace. Le soulagement sera donc médiocre au début.

NB : La solution de co-administrer de la buprénorphine et un opioïde 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 μ et une activité antalgique possible 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 μ par la buprénorphine et présence de forte dose d'opioïdes)

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 avec la morphine. Cette stratégie peut être intéressante lorsque la douleur est envisagée de façon chronique ou s'il s'agit de chirurgie algique programmée (cf Particularités liées à l'anesthésie). La modification du traitement de substitution doit être réalisée par un addictologue.

e) Gestion de la douleur d'un patient dépendant aux opiacés non substitué (consommation active)

Pas d'interruption des apports opiacés : Compensation des apports en opiacés illicites par des équivalents opioïdes

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 3 mg si le poids du patient est supérieur à 60 kg ou 2 mg s'il est inférieur ou égal à 60 kg, toutes les 5 minutes sous stricte surveillance clinique et instrumentale (cf mode opératoire CRBO-MO-048). La dose titrée qui permet de faire disparaître les signes de manque et faire céder la douleur est alors administrée toutes les 4 heures en SC ou PO.

f) Gestion de la douleur chez le patient sevré non substitué

Une vigilance particulière lors de l'utilisation des opioïdes est recommandée ; ceux-ci ne seront utilisés qu'en dernier recours. Dans cette dernière situation les doses de opioïdes utilisés seront similaires à celles des autres patients naïfs en opiacés. Il est recommandé de privilégier la voie orale plutôt que la voie parentérale pour limiter le risque de rechute (Quinlan *et al*, 2017).

4. Particularités liées à l'anesthésie

Les principes généraux décrits précédemment dans le paragraphe 3 s'appliquent à la prise en charge périopératoire, seules les particularités propres à l'anesthésie sont décrites ici.

Il semble préférable, lors de l'induction, d'injecter l'opioïde après l'hypnotique de façon à ce que le patient n'expérimente pas à nouveau un « shoot ».

Si le patient était sous benzodiazépines avant la chirurgie, on poursuivra le traitement, en préférant celles de longue durée d'action pour éviter un sevrage (exemple : clorazépate dipotassique TRANXENE®). Par contre, s'il n'en est pas consommateur, on évitera de les introduire et on privilégiera une prémédication type hydroxyzine (ATARAX®).

Un recours à l'anesthésie locorégionale per et/ou postopératoire dès que possible est souhaitable ainsi que la mise en place d'une analgésie multimodale (SFAR-RFE 2009). 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 lorsque le niveau de douleur postopératoire impose son recours ou lorsque la voie orale est impossible. En effet, les experts s'accordent aujourd'hui sur le fait que l'administration parentérale de morphine (dont la PCA) est tout à fait acceptable, sous couvert par contre d'une sélection de patients éligibles, d'une surveillance régulière et rigoureuse des doses administrées (SFAR RFE 2009).

a) Chez le patient traité par méthadone

La méthadone sera donnée le matin de l'intervention dans le cas d'une chirurgie réglée et poursuivie en postopératoire en respectant la dose et l'horaire de la prise.

S'il s'agit d'une chirurgie en urgence, en général le patient a pris sa méthadone. Dans le cas contraire, les signes de sevrage apparaissent plus de 30h après la dernière prise, le patient pourra alors reprendre sa méthadone en postopératoire immédiat (Chandon *et al*, 2003, Stromer *et al*, 2013, Bryson, 2014, Sen *et al*, 2016).

A titre indicatif, la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) a publié lors des Recommandations Formalisées d'Experts (RFE) sur « la gestion périopératoire des traitements chroniques et des dispositifs médicaux », un tableau résumant les règles de conversion entre méthadone et morphine. Attention, ces rapports de conversion ne permettent de donner qu'un ordre de grandeur des équivalences. Il existe un grand nombre de grilles d'équivalence dans la littérature et elles sont toutes différentes.

Enfin, il faut souligner que la méthadone à dose élevée est torsadogène, elle peut donc notamment potentialiser le risque de torsade de pointe sur QT long avec les antiémétiques de la famille des sétrons et le dropéridol.

b) Chez le patient traité par buprénorphine

L'administration préalable de buprénorphine ne contre-indique pas une anesthésie générale ultérieure, **à condition que celle-ci utilise des opioïdes de forte affinité (sufentanil) capables de déplacer la buprénorphine** (Chandon *et al*, 2003).

Si on prévoit une ALR et/ou un score inférieur à 4 sur l'Echelle Visuelle Analogique (EVA) ou Echelle Numérique (EN) :

Gestion classique de la douleur d'un patient traité par buprénorphine : on peut maintenir en préopératoire la buprénorphine et la continuer en postopératoire en l'augmentant de 25 % et en utilisant du TEMGESIC® (buprénorphine) toutes les 6 heures en injection sous-cutanée si nécessaire (Chandon *et al*, 2003, Stromer *et al*, 2013, Bryson, 2014,

Sen *et al*, 2016). On associera en pré- ou postopératoire une technique d'infiltration ou une technique locorégionale avec un anesthésique local de longue durée d'action (ropivacaïne NAROPEINE® 7,5 mg/mL) et cathéter péri nerveux si possible.

Si on prévoit un score EVA ou EN supérieur à 4 sans ALR possible :

Il faut arrêter la buprénorphine en profitant de l'anesthésie générale : en effet la buprénorphine sera aisément déplacée de ses sites par les opioïdes de forte affinité utilisés pendant l'anesthésie, à savoir le sufentanil. Puis on titre en morphine intraveineuse le patient au réveil, de façon « large » jusqu'à l'obtention d'une analgésie. La dose de morphine titrée est ensuite administrée toutes les 4 heures par voie sous-cutanée ou orale. La surveillance doit être stricte afin de détecter rapidement des signes de sur- ou sous-dosage (Chandon *et al*, 2003).

Lorsque la douleur s'estompe et que l'on peut revenir à une ration morphinique de base, la reprise du traitement de substitution est alors réalisable et nécessite la consultation du prescripteur habituel ou d'un médecin spécialisé en addictologie.

Dans le cas d'une chirurgie douloureuse ou fortement douloureuse programmée (dans un délai minimal de deux semaines) :

Une autre stratégie consiste à remplacer temporairement la buprénorphine par de la méthadone, avant l'intervention, afin de faciliter la prise en charge périopératoire. Pour ce faire, il est possible de prendre un rendez-vous de consultation pour le patient dans le service d'Addictologie. La posologie substitutive minimale de méthadone est généralement atteinte sur une période de 7 jours. Le patient sera réévalué par l'addictologue au terme de cette première semaine et la posologie pourra être augmentée si nécessaire. Dans tous les cas il est préférable que le retour au traitement de substitution de base soit encadré par un médecin spécialisé en addictologie (contact à prendre avec l'addictologue de liaison).

c) Chez le patient dépendant aux opiacés non substitué (consommation active)

En aucun cas, la période périopératoire ne doit être mise à profit pour effectuer un sevrage (Chandon *et al*, 1999).

- **Prise en charge d'un patient dépendant aux opiacés pour une chirurgie programmée**

- **Patient consommateur actif d'héroïne :**

Les recommandations formalisées d'experts sur la « gestion périopératoire des traitements chroniques et des dispositifs médicaux » préconisent de « substituer l'héroïne par la morphine et d'administrer le matin de la chirurgie cette dose de substitution de morphine orale », sans aucune autre précision sur les modalités de substitution héroïne/morphine. Autant cette dose est estimable lorsqu'il s'agit d'une utilisation toxicomaniaque de médicaments opioïdes, autant elle n'est pas calculable pour l'héroïne.

Il semble donc préférable d'attendre la plainte douloureuse ou les premiers signes de sevrage pour titrer la morphine en IV jusqu'à la disparition des symptômes. Ceci se fera en salle de surveillance post-interventionnelle (SSPI) par incréments de 3 à 5 mg/5min sous surveillance clinique et instrumentale (cf mode opératoire CRBO-MO-048). La dose titrée permettant de faire disparaître les signes de manque et céder la douleur devra alors être administrée toutes les 4h en sous-cutané ou per os et ré-évaluée régulièrement (Chandon *et al*, 2003).

En postopératoire, la dose de morphine analgésique et substitutive doit être poursuivie tant que nécessaire. Une diminution progressive jusqu'à la dose substitutive sera possible dans les jours suivants et un spécialiste en addictologie pourra être consulté.

Une instabilité hémodynamique est fréquente sous AG ou ALR. Il faut savoir qu'une hypotension artérielle peropératoire peut être le signe d'un sevrage. Enfin, quelques cas d'insuffisance surrénale ont été rapportés chez les consommateurs d'héroïne (SFAR RFE 2009).

- Patient consommateur actif de médicaments opioïdes :

En préopératoire, il est recommandé d'administrer (par voie orale ou intraveineuse à l'induction) la dose habituelle d'opioïde ou une dose équianalgésique d'un autre opioïde.

En postopératoire, tout dépend du type de chirurgie : en cas de chirurgie mineure ne nécessitant pas d'opioïdes en postopératoire, la dose habituelle d'opioïde est poursuivie sans modifier la posologie ; en cas de chirurgie invasive, la voie parentérale sera privilégiée. La dose d'opioïde quotidienne peut être alors administrée par PCA avec débit continu (dose quotidienne de morphine convertie en dose intraveineuse quotidienne, puis ramenée à un débit horaire qui correspondra au débit continu de la PCA). Les bolus correspondent alors à l'analgésie chirurgicale. En cas d'analgésie insuffisante, il est recommandé d'augmenter le débit de perfusion ou la dose du bolus. L'intervalle réfractaire entre les bolus peut également être réduit (SFAR RFE 2009).

Attention, si le patient est consommateur d'opioïdes de palier 2 (codéine, tramadol), ces derniers doivent être également poursuivis ou substitués par un autre opioïde en tenant compte des doses équianalgésiques (SFAR RFE 2009).

• **Prise en charge d'un patient dépendant aux opiacés pour une chirurgie en urgence**

- Patient consommateur actif d'héroïne :

La prise en charge de l'état de manque et de la douleur sera réalisée en SSPI. La dose de titration nécessaire en IV pour obtenir le soulagement du patient sera ensuite délivrée en sous-cutané ou per os toutes les 4 heures, associée à des antalgiques non opioïdes et/ou à une ALR (Chandon *et al*, 2003). Les recommandations per et postopératoires sont identiques à celles d'une chirurgie programmée.

Attention, les patients consommateurs d'héroïne pris en charge dans le contexte de l'urgence sont à considérer comme estomac plein. Il est donc recommandé de réaliser une induction en séquence rapide avec intubation trachéale (SFAR-RFE 2009).

- Patient consommateur actif de médicaments opioïdes :

Soit le patient a déjà pris ses opioïdes, par conséquent il ne présentera pas de signe de sevrage lors de la prise en charge anesthésique. Il reprendra en postopératoire sa dose habituelle d'opioïdes, associée à un traitement antalgique postopératoire adapté à l'intensité de la douleur chirurgicale.

Soit le patient n'a pas pris d'opioïdes et se présente avec des signes de sevrage. Dans ce cas, l'attitude est similaire à celle du patient consommateur actif d'héroïne pour une chirurgie en urgence. Par contre, la connaissance de la dose d'opioïdes quotidienne consommée par le patient facilitera la prise en charge postopératoire. En effet, une fois le patient soulagé (disparition des signes de sevrage et absence de douleur au site opératoire), on pourra rapidement lui faire reprendre sa dose habituelle d'opioïdes et y associer un traitement antalgique adapté à l'intensité de la douleur chirurgicale et ainsi individualiser besoin de base et besoin antalgique.

d) Chez le patient sevré non substitué

En période préopératoire, le recours aux opioïdes doit se faire avec prudence. La dose sera la même que celle du sujet naïf en opiacés.

Chez l'ancien consommateur d'opiacés sevré, la survenue d'une sensation de manque est fréquente en postopératoire. Le risque de réapparition d'une réelle dépendance serait plus élevé en cas d'utilisation d'opioïdes de forte affinité (SFAR RFE 2009).

e) Place de la kétamine chez les patients consommateurs chroniques d'opiacés

Comme décrit au paragraphe 1. d), les récepteurs NMDA sont impliqués dans l'hyperalgie décrite chez les consommateurs d'opiacés.

La kétamine, **antagoniste des récepteurs NMDA**, peut être proposée en per- mais aussi en post-opératoire en cas d'hyperalgésie manifeste mal contrôlée par de fortes doses de opioïdes (Viel, Lakdja *et al* 2007, Vadivelu *et al*, 2014). Les protocoles varient mais proposent en général une perfusion de kétamine de 1 mg/kg pendant 8h, 1 seule fois par 24h (cf mode opératoire 1350-MO-014).

Il ne faut pas oublier cependant que la kétamine peut également être utilisée de façon toxicomaniaque notamment en association avec certains psychostimulants.

Bibliographie

1. Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT). Drogues, chiffres clés. juin 2019;8.
2. Code de la santé publique. Article R5132-112 (consulté le 25 février 2020).
3. Fletcher D. Pharmacologie des opioïdes. EMC - Anesth-Réanimation [Internet]. janv 2011 [cité 26 janv 2020];8(1):1-22. Disponible sur: <https://www.emconsulte.com/article/277330/pharmacologie-des-opioides>
4. American Psychiatric Association. DSM-5 Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Elsevier Masson; 2013. 947 p.
5. Syndrome de dépendance [Internet]. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). [cité 25 févr 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/substance_abuse/terminology/definition1/fr/
6. Haute Autorité de Santé (HAS). Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution. Presse Médicale [Internet]. oct 2004 [cité 16 juill 2019];33(18):41-7. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0755498204723817>
7. Ministère des solidarités et de la santé. Résumé des caractéristiques du produit METHADONE [Internet]. [cité 25 févr 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67296909&typedoc=R>
8. Meddispar. METHADONE AP-HP [Internet]. [cité 26 févr 2020]. Disponible sur: [http://www.meddispar.fr/Medicaments/METHADONE-AP-HP-1-B-7/\(type\)/letter/\(value\)/M/\(cip\)/3400937914628#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/Medicaments/METHADONE-AP-HP-1-B-7/(type)/letter/(value)/M/(cip)/3400937914628#nav-buttons)
9. Ministère des solidarités et de la santé. Résumé des caractéristiques du produit SUBUTEX [Internet]. [cité 25 févr 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68945058&typedoc=R#RcpPosoAd min>
10. Ministère des solidarités et de la santé. Résumé des caractéristiques du produit TEMGESIC [Internet]. [cité 25 févr 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60549391&typedoc=R>
11. Meddispar. SUBUTEX [Internet]. [cité 26 févr 2020]. Disponible sur: [http://www.meddispar.fr/Medicaments/SUBUTEX-0.4-B-7/\(type\)/name/\(value\)/subutex/\(cip\)/3400933944421#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/Medicaments/SUBUTEX-0.4-B-7/(type)/name/(value)/subutex/(cip)/3400933944421#nav-buttons)
12. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps). Initiation et suivi du traitement substitutif de la pharmacodépendance majeure aux opiacés par

buprenorphine haut dosage. 26 févr 2020; Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b275587447c30549b123fe6c29f4c76b.pdf

13. HAS. Liste d'échelles validées pour mesurer la douleur. 2019.

14. Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur (SFETD). Outils d'hétéro-évaluation [Internet]. [cité 29 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.sfetd-douleur.org/outils-dhetero-evaluation>

15. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Traitement de la douleur cancéreuse [Internet]. Genève : Organisation mondiale de la Santé; 1987 [cité 29 févr 2020]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/41712>

16. D. Lussier, P. Beaulieu. Pharmacology of Pain. Vol. Toward a rational taxonomy of analgesic treatments. 2010. 27-40 p.

17. Jamison RN, Kauffman J, Katz NP. Characteristics of Methadone Maintenance Patients with Chronic Pain. J Pain Symptom Manage [Internet]. janv 2000 [cité 17 juill 2019];19(1):53-62. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S088539249900144X>

18. Peles E, Schreiber S, Gordon J, Adelson M. Significantly higher methadone dose for methadone maintenance treatment (MMT) patients with chronic pain. Pain. févr 2005;113(3):340-6.

19. Barry et al. Pain and substance-related pain-reduction behaviors among opioid dependent individuals seeking methadone maintenance treatment. [cité 17 juill 2019]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19283562>

20. Rosenblum et al. Prevalence and characteristics of chronic pain among chemically dependent patients in methadone maintenance and residential treatment facilities. [cité 17 juill 2019]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12746360>

21. Doherty M, White JM, Somogyi AA, Bochner F, Ali R, Ling W. Hyperalgesic responses in methadone maintenance patients. Pain. 1 févr 2001;90(1-2):91-6.

22. Compton P, Canamar CP, Hillhouse M, Ling W. Hyperalgesia in Heroin Dependent Patients and the Effects of Opioid Substitution Therapy. J Pain [Internet]. 1 avr 2012 [cité 17 juill 2019];13(4):401-9. Disponible sur: [https://www.jpain.org/article/S1526-5900\(12\)00017-X/abstract](https://www.jpain.org/article/S1526-5900(12)00017-X/abstract)

23. Pud D, Cohen D, Lawental E, Eisenberg E. Opioids and abnormal pain perception: New evidence from a study of chronic opioid addicts and healthy subjects. Drug Alcohol Depend. 20 mai 2006;82(3):218-23.

24. Hay JL, White JM, Bochner F, Somogyi AA, Semple TJ, Rounsefell B. Hyperalgesia in opioid-managed chronic pain and opioid-dependent patients. *J Pain Off J Am Pain Soc.* mars 2009;10(3):316-22.
25. Chu LF, Angst MS, Clark D. Opioid induced Hyperalgesia in Humans: Molecular Mechanisms and Clinical Considerations. *Clin J Pain* [Internet]. juill 2008 [cité 26 janv 2020];24(6):479-96. Disponible sur: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00002508-200807000-00003>
26. McNally GP. Pain facilitatory circuits in the mammalian central nervous system: their behavioral significance and role in morphine analgesic tolerance. *Neurosci Biobehav Rev.* déc 1999;23(8):1059-78.
27. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR). Mise au point sur l'utilisation de la kétamine [Internet]. 2018 [cité 13 août 2019]. Disponible sur: <https://sfar.org/mise-au-point-sur-lutilisation-de-la-ketamine/>
28. Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 25 janv 2006;(1):CD004603.
29. A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia [Internet]. SpringerLink. [cité 6 août 2019]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12630-011-9560-0>
30. Vivien B, Adnet F, Bounes V, Chéron G, Combes X, David J-S, et al. Recommandations formalisées d'experts 2010: sédation et analgésie en structure d'urgence (réactualisation de la conférence d'experts de la SFAR de 1999). *Ann Fr Médecine Urgence* [Internet]. janv 2011 [cité 6 août 2019];1(1):57-71. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s13341-010-0019-9>
31. Slatkin NE. Opioid switching and rotation in primary care: implementation and clinical utility. *Curr Med Res Opin.* sept 2009;25(9):2133-50.
32. Rang H., Dale M., Ritter J., Flower R. *Pharmacology.* Elsevier. 2016.
33. Misailidi N, Papoutsis I, Nikolaou P, Dona A, Spiliopoulou C, Athanaselis S. Fentanyl continue to replace heroin in the drug arena: the cases of ocfentanil and carfentanil. *Forensic Toxicol.* 2018;36(1):12-32.
34. Fletcher JE, Sebel P s., Murphy MR, Mick SA, Fein S. Comparison of Ocfentanil and Fentanyl as Supplements to General Anesthesia: *Anesth Analg* [Internet]. nov 1991 [cité 26 janv 2020];73(5):622-626. Disponible sur: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00000539-199111000-00019>
35. Edge WG, Cooper GM, Morgan M. Analgesic effects of sublingual buprenorphine. *Anaesthesia.* mai 1979;34(5):463-7.

36. White LD, Hodge A, Vlok R, Hurtado G, Eastern K, Melhuish TM. Efficacy and adverse effects of buprenorphine in acute pain management: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Anaesth*. avr 2018;120(4):668-78.
37. Alford DP, Compton P, Samet JH. Acute Pain Management for Patients Receiving Maintenance Methadone or Buprenorphine Therapy. *Ann Intern Med* [Internet]. 17 janv 2006 [cité 31 juill 2019];144(2):127-34. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1892816/>
38. Galinski M, Adnet F. Prise en charge de la douleur aiguë en médecine d'urgence. *Réanimation* [Internet]. nov 2007 [cité 8 août 2019];16(7-8):652-9. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1624069307001855>
39. Inturrisi CE. Clinical pharmacology of opioids for pain. *Clin J Pain*. août 2002;18(4 Suppl):S3-13.
40. McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk RA, Bennett K, Gialeli-Goudas M, Chew PW, et al. Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain: a systematic review. *J Pain Off J Am Pain Soc*. juin 2003;4(5):231-56.
41. Gestion periopératoire des traitements chroniques et dispositifs médicaux. *Ann Fr Anesth Réanimation* [Internet]. déc 2009 [cité 26 janv 2020];28(12):1035-6. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0750765809005358>
42. MILDECA. La réduction des risques (RDR) [Internet]. [cité 29 août 2019]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/comprendre/ce-qu-il-faut-savoir-sur/la-reduction-des-risques>
43. Courty P. Le travail avec les usagers de drogues: pour une approche humaine des soins. Paris, France: ASH; 2001. 141 p.
44. Albert Trinh-Duc, Aline Santin, Christophe Sureau, Gilles Bagou, Sandrine Charpentier, James Couvreur, Olivier Fougères, Jorge Miranda, Jean-Marc Philippe, Christophe Perrier, Valérie Raphaël,, Catherine Le Gal. Actualisation 2007 de la IIIe Conférence de consensus en médecine d'urgence (Créteil, avril 1993): le traitement médicamenteux de la douleur de l'adulte dans le cadre de l'urgence. Elsevier Masson; 2008.
45. Olivier M, Lecoules N, Quintard M. Prise en charge thérapeutique d'une douleur aiguë en médecine d'urgence chez l'adulte et le grand enfant. *La Revue des SAMU - Médecine d'Urgence*; 2007.
46. Ministère des solidarités et de la santé. Résumé des caractéristiques du produit SUFENTANIL [Internet]. [cité 25 févr 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60460398&typedoc=R>

47. Bounes V, Barthelemy R, Diez O, Ducassé J-L. Étude prospective randomisée en double aveugle comparant la morphine au sufentanil pour le traitement de la douleur aiguë sévère traumatique en préhospitalier. J Eur Urgences [Internet]. 1 juin 2009 [cité 8 août 2019];22:A69. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0993985709004038>
48. Elsevier Masson. Sessions orales. Réanimation [Internet]. 19 janv 2007 [cité 29 févr 2020];16:55. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S162406930600171X>
49. Maignal R, Tibi S, Dejob L, Dumoulin F, Ducassé J-L. Emploi du sufentanil par les urgentistes en Midi-Pyrénées. Elsevier Masson; 2006.
50. Réseau synergie ville hopital. Buprénorphine, de nouvelles formes arrivent à la conquête de Bupréland !! :11. Disponible sur: <https://www.rvh-synergie.org/prises-en-charge-des-addictions/penser-ensemble-les-prises-en-charge/therapeutiques/buprenorphine-hd/900-buprenorphine-de-nouvelles-formes-arrivent-a-la-conquete-de-bupreland.html>
51. Probuphine Dosage Guide [Internet]. Drugs.com. [cité 6 août 2019]. Disponible sur: <https://www.drugs.com/dosage/probuphine.html>
52. Indivior. SUBLOCADE: Product Details, Clinical Information and Price [Internet]. [cité 28 févr 2020]. Disponible sur: <http://indivior.com/wp-content/uploads/2017/11/SUBLOCADE-Fact-Sheet.pdf>
53. Ordre National des Pharmaciens. Bonnes pratiques de dispensation des médicaments - Communications [Internet]. [cité 1 déc 2019]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Publications-ordinales/Bonnes-pratiques-de-dispensation-des-medicaments>
54. Cespharm. Recommandations sur la prescription et la délivrance des TSO [Internet]. [cité 9 déc 2019]. Disponible sur: <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/Actualites/Archives/Recommandations-sur-la-prescription-et-la-delivrance-des-TSO>
55. Réseau de prévention des addictions (RESPADD). Guide de l'addictologie en pharmacie d'officine [Internet]. [cité 28 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.respadd.org/produits/guide-addictologie-pharmacie/>
56. Ordre National des Pharmaciens. Qualité à l'officine [Internet]. 2015 [cité 5 févr 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/4207/48279/version/8/fil>

Vu, le Président du jury,

Alain PINEAU

Vu, le Directeur de thèse,

Caroline VICTORRI-VIGNEAU

Vu, le Directeur de l'UFR,

Gaël GRIMANDI

Nom - Prénom : MERLET Inès

Titre de la thèse : Prise en charge de la douleur aigüe du patient sous buprénorphine : réflexion autour d'un cas clinique.

Résumé de la thèse :

L'efficacité des traitements de substitution aux opiacés est largement démontrée en santé publique et sur le plan individuel. Cependant, ils présentent des limites en cas de douleur aigüe, particulièrement pour les patients traités par buprénorphine. D'une part, les phénomènes d'hyperalgésie induite par les opioïdes sont à prendre en compte, et doivent être évalués dans la prise en charge. D'autre part, la manipulation des antalgiques chez ces patients impose le respect de recommandations, en ville et à l'hôpital. Ce travail, illustré par un cas clinique, a pour objectif de mettre en avant la complexité du sujet, et de proposer des pistes d'amélioration de prise en charge. D'un point de vue pharmacologique, le recours à un ultra-opioïde semble pertinent, mais son utilisation est une solution dangereuse et ne doit pas être réalisée. Enfin, l'arrivée sur le marché des nouvelles formes de buprénorphine élargit le questionnement de la prise en charge en cas d'urgence.

MOTS CLÉS

TRAITEMENT DE SUBSTITUTION AUX OPIACES, DOULEUR, BUPRENORPHINE,
HYPERALGESIE, ULTRA-OPIOIDE, NOUVELLES FORMES

JURY :

PRÉSIDENT : M. Alain PINEAU, PU-PH Toxicologie

ASSESEURS : Mme Caroline VICTORRI-VIGNEAU, MCU-PH Pharmacologie
clinique

Mme Virginie PINAUD, PH Service des Urgences du CHU de Nantes

Mme Emeline EYZOP, PH Service d'addictologie et de Psychiatrie
de liaison du CHU de Nantes

Mme Estelle HERBRETEAU, Pharmacien d'officine

Adresse de l'auteur : 72 avenue Camus, 44000 Nantes