



Analyse rétrospective du sevrage hospitalier en opioïdes forts chez les patients atteints de douleurs chroniques

Lalla Bouhamidi

► To cite this version:

Lalla Bouhamidi. Analyse rétrospective du sevrage hospitalier en opioïdes forts chez les patients atteints de douleurs chroniques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02096701

HAL Id: dumas-02096701

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02096701>

Submitted on 11 Apr 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

**Analyse retrospective du sevrage hospitalier en opioïdes forts chez les patients
atteints de douleurs chroniques**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 19 Décembre 2018

Par Madame Lalla BOUHAMIDI

Née le 12 avril 1972 à Boumia (MAROC)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE GÉNÉRALE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur THIRION Xavier

Madame le Professeur MICALLEF-ROLL Joëlle

Monsieur le MCU-MG CASANOVA Ludovic

Monsieur le Docteur GOV Christian

Monsieur le Docteur BOUHADDA Hatof

Président

Assesseur

Assesseur

Directeur

Assesseur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DE MEDECINE

Doyen : Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI **Vice-Doyen aux Professions Paramédicales** :
Philippe BERBIS

Assesseurs :

- * aux Etudes : Jean-Michel VITON
- * à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- * aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- * aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- * à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- * pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- * aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- * 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- * 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- * 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- * Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- * DU-DIU : Véronique VITTON
- * Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- * Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- * Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- * Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
- * Relations Internationales : Philippe PAROLA
- * Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : * Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- * Communication : Laetitia
DELOUIS
- * Examens : Caroline MOUTTET
- * Logistique : Joëlle FRAVEGA
- * Maintenance : Philippe KOCK
- * Scolarité : Christine
GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

Mis à jour 18/07/2017

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM FIGARELLA Jacques
	ALDIGHERI René	FONTES Michel
	ALESSANDRINI Pierre	FRANCOIS Georges
	ALLIEZ Bernard	FUENTES Pierre
	AQUARON Robert	GABRIEL Bernard
	ARGEME Maxime	GALINIER Louis
	ASSADOURIAN Robert	GALLAIS Hervé
	AUFFRAY Jean-Pierre	GAMERRE Marc
	AUTILLO-TOUATI Amapola	GARCIN Michel
	AZORIN Jean-Michel	GARNIER Jean-Marc
	BAILLE Yves	GAUTHIER André
	BARDOT Jacques	GERARD Raymond
	BARDOT André	GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERARD Pierre	GIUDICELLI Roger
	BERGOIN Maurice	GIUDICELLI Sébastien
	BERNARD Dominique	GOUDARD Alain
	BERNARD Jean-Louis	GOUIN François
	BERNARD Pierre-Marie	GRISOLI François
	BERTRAND Edmond	GROULIER Pierre
	BISSET Jean-Pierre	HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BLANC Bernard	HASSOUN Jacques
	BLANC Jean-Louis	HEIM Marc
	BOLLINI Gérard	HOUEL Jean
	BONGRAND Pierre	HUGUET Jean-François
	BONNEAU Henri	JAQUET Philippe
	BONNOIT Jean	JAMMES Yves
	BORY Michel	JOUE Paulette
	BOTTA Alain	JUHAN Claude
	BOURGEADE Augustin	JUIN Pierre
	BOUVENOT Gilles	KAPHAN Gérard
	BOUYALA Jean-Marie	KASBARIAN Michel
	BREMOND Georges	KLEISBAUER Jean-Pierre
	BRICOT René	LACHARD Jean
	BRUNET Christian	LAFFARGUE Pierre
	BUREAU Henri	LAUGIER René
	CAMBOULIVES Jean	LEVY Samuel
	CANNONI Maurice	LOUCHET Edmond
	CARTOUZOU Guy	LOUIS René
		LUCIANI Jean-Marie
	CHAMLIAN Albert	MAGALON Guy
	CHARREL Michel	MAGNAN Jacques
	CHAUVEL Patrick	MALLAN- MANCINI Josette
	CHOUX Maurice	MALMEJAC Claude
	CIANFARANI François	MATTEI Jean François
	CLEMENT Robert	MERCIER Claude
	COMBALBERT André	METGE Paul
	CONTE-DEVOLX Bernard	MICHOTÉY Georges
	CORRIOL Jacques	MILLET Yves
	COULANGE Christian	MIRANDA François
	DALMAS Henri	MONFORT Gérard
	DE MICO Philippe	MONGES André
	DELARQUE Alain	MONGIN Maurice
	DEVIN Robert	MONTIES Jean-Raoul

DEVRED Philippe	NAZARIAN Serge
DJIANE Pierre	NICOLI René
DONNET Vincent	NOIRCLERC Michel
DUCASSOU Jacques	OLMER Michel
DUFOUR Michel	OREHEK Jean
DUMON Henri	PAPY Jean-Jacques
FARNARIER Georges	PAULIN Raymond
FAVRE Roger	PELOUX Yves
FIECHI Marius	PENAUD Antony
MM PENE Pierre	
PIANA Lucien	
PICAUD Robert	
PIGNOL Fernand	
POGGI Louis	
POITOUT Dominique	
PONCET Michel	
POUGET Jean	
PRIVAT Yvan	
QUILICHINI Francis	
RANQUE Jacques RANQUE	
Philippe	
RICHAUD Christian	
ROCHAT Hervé	
ROHNER Jean-Jacques	
ROUX Hubert	
ROUX Michel RUFO	
Marcel	
SAHEL José	
SALAMON Georges	
SALDUCCI Jacques	
SAN MARCO Jean-Louis SANKALE Marc	
SARACCO Jacques	
SARLES Jean-Claude	
SASTRE Bernard	
SCHIANO Alain	
SCOTTO Jean-Claude	
SEBAHOUN Gérard	
SERMENT Gérard	
SERRATRICE Georges	
SOULAYROL René STAHL	
André	
TAMALET Jacques	
TARANGER-CHARPIN Colette THOMASSIN Jean-	
Marc	
UNAL Daniel	
VAGUE Philippe	
VAGUE/JUHAN Irène	
VANUXEM Paul	
VERVLOET Daniel	
VIALETTES Bernard	
WEILLER Pierre-Jean	

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs

DADI (Italie)

CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs		MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) T.A. LAMBO (Suisse)
	1975	
MM. les Professeurs		O. SWENSON (U.S.A.) Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
	1976	
MM. les Professeurs		P. FRANCHIMONT (Belgique) Z.J. BOWERS (U.S.A.)
	1977	
MM. les Professeurs		C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) C.GIBBS (U.S.A.) J. DACIE (Grande-Bretagne)
	1978	
M. le Président		F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
	1980	
MM. les Professeurs		A. MARGULIS (U.S.A.) R.D. ADAMS (U.S.A.)
	1981	
MM. les Professeurs		H. RAPPAPORT (U.S.A.) M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.) Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège)
	1982	
M. le Professeur		W.H. HENDREN (U.S.A.)
	1985	
MM. les Professeurs		S. MASSRY (U.S.A.) KLINSMANN (R.D.A.)
	1986	
MM. les Professeurs		E. MIHICH (U.S.A.) T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA BOLIS (Suisse) L.P. ROWLAND (U.S.A.)
	1987	
M. le Professeur		P.J. DYCK (U.S.A.)
	1988	
MM. les Professeurs		R. BERGUER (U.S.A.) W.K. ENGEL (U.S.A.) V. ASKANAS (U.S.A.) J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.) A. DAVIGNON (Canada) A. BETTARELLO (Brésil)
	1989	
M. le Professeur		P. MUSTACCHI (U.S.A.)
	1990	
MM. les Professeurs		J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
	1991	
MM. les Professeurs		J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
	1992	

MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)	
1994		
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)	
1995		
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)	
1997		
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)	
1998		
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)	
1999		
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)	
2000		
MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)	
2001		
MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)	
2002		
MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)	
2003		
M. le Professeur Sir	T. MARRIE (Canada) G.K. RADDI (Grande Bretagne)	
2004		
M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)	
2005		
M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)	
2006		
M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)	
2007		
M. le Professeur	S. KAUFMANN (Allemagne)	
EMERITAT		
2008		
M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011
2009		

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012
2010		
M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
2011		
M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015
2012		
M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015
2013		
M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016
2014		
M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017
2015		
M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016
2016		
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019
2017		
M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018

M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	CLAVIERIE Jean-Michel Surnombre	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	COLLART Frédéric	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COSTELLO Régis	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COURBIERE Blandine	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COWEN Didier	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	CRAVELLO Ludovic	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CUISSET Thomas	GUYE Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CURVALE Georges	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent	HOFFART Louis
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice	HOUVENAEAGHEL Gilles
BAILLY Daniel	D'ERCOLE Claude	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'JOURNO Xavier	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	DEHARO Jean-Claude	JOUE Jean-Luc
BARTHET Marc	DELPERO Jean-Robert	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle	KARSENTY Gilles
BARTOLI Michel	DESSEIN Alain Surnombre	KERBAUL François
BARTOLIN Robert Surnombre	DESSI Patrick	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
BERLAND Yvon Surnombre	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	ENJALBERT Alain Surnombre	LE TREUT Yves-Patrice Surnombre
BLAISE Didier	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLIN Olivier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLONDEL Benjamin	FAUGERE Gérard Surnombre	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONELLO Laurent	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONNET Jean-Louis	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
BOUBLI Léon	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOYER Laurent	FRANCES Yves Surnombre	MAGNAN Pierre-Edouard
BREGON Fabienne		MARANINCHI Dominique Surnombre
BRETELLE Florence	FUENTES Stéphane	MARTIN Claude Surnombre
BROUQUI Philippe	GABERT Jean	MATONTI Frédéric
BRUDER Nicolas	GAINNIER Marc	MEGE Jean-Louis
BRUE Thierry	GARCIA Stéphane	MERROT Thierry
BRUNET Philippe	GARIBOLDI Vlad	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BURTEY Stéphane	GAUDART Jean	MEYER/DUTOUR Anne
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICCALEF/ROLL Joëlle
CASANOVA Dominique	GENTILE Stéphanie	MICHEL Fabrice
CASTINETTI Frédéric	GERBEAUX Patrick	MICHEL Gérard
CECCALDI Mathieu	GEROLAMI/SANTANDREA René	MICHELET Pierre
CHABOT Jean-Michel	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MILH Mathieu
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch	MOAL Valérie
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine	MONCLA Anne
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MOULIN Guy
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony	MOUTARDIER Vincent
CHARREL Rémi	GORINCOUR Guillaume	MUNDLER Olivier Surnombre
CHARPIN Denis Surnombre	GRANEL/REY Brigitte	NAUDIN Jean
CHAUMOITRE Kathia	GRANVAL Philippe	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHIARONI Jacques	GREILLIER Laurent	NICOLLAS Richard
CHINOT Olivier	GRILLO Jean-Marie Surnombre	OLIVE Daniel
OUAFIK L'Houcine	ROCHE Pierre-Hugues	THUNY Franck
PAGANELLI Franck	ROCH Antoine	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
PANUEL Michel	ROCHWERGER Richard	TRIGLIA Jean-Michel
PAPAZIAN Laurent	ROLL Patrice	TROPIANO Patrick

PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RIDINGS Bernard Surnombre

ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland Surnombre
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal

TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
FILIPPI Simon

PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS PARTIEL

BURKHART Gary

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ACHARD Vincent (disponibilité)	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil	FOLETTI Jean- Marc	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine (disponibilité)	FOUILLOUX Virginie	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FROMNOT Julien	OUDIN Claire
BARTOLI Christophe	GABORIT Bénédicte	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	GASTALDI Marguerite	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GELSI/BOYER Véronique	PERRIN Jeanne
BERBIS Julie	GIUSIANO Bernard	RANQUE Stéphane
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	REY Marc
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	ROBERT Philippe
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SABATIER Renaud
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SARI-MINODIER Irène
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SARLON-BARTOLI Gabrielle
BOULAMERY Audrey	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	SAVEANU Alexandru
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUIDON Catherine	SECQ Véronique
BUFFAT Christophe	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HRAIECH Sami	TOGA Isabelle
CARRON Romain	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CASSAGNE Carole	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHAUDET Hervé	LABIT-BOUVIER Corinne	VALLI Marc
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
DADOUN Frédéric (disponibilité)	LAGIER Aude (disponibilité)	VION-DURY Jean
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DAUMAS Aurélie	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LOOSVELD Marie	
DEL VOLGO/GORI Marie-José	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVEZE Arnaud Disponibilité	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES
(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	POGGI Marjorie
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BERLAND/BENHAÏM Caroline		STEINBERG Jean-Guillaume
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BOYER Sylvie	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
COLSON Sébastien	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à TEMPS-PLEIN

TOMASINI Pascale

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
 LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
 PIRRO Nicolas (PU-PH)

 GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
 LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité
 THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH) DANIEL Laurent (PU-PH)
 FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
 GARCIA Stéphane (PU-PH)
 XERRI Luc (PU-PH)

 DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
 GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
 LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
 MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
 SECQ Véronique (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

 DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF) VERNA Emeline (MCF)

 BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501
 CHARREL Rémi (PU PH)
 DRANCOURT Michel (PU-PH)
 FENOLLAR Florence (PU-PH)
 FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
 NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
 LA SCOLA Bernard (PU-PH)

 RAOULT Didier (PU-PH)

 ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)
 DUBOURG Grégory (MCU-PH)
 GOURIET Frédérique (MCU-PH) NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
 NINOVE Laetitia (MCU-PH)

 CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
 LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
 DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
 MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;

MEDECINE URGENCE 4801

ALBANESE Jacques (PU-PH)
 BRUDER Nicolas (PU-PH)
 KERBAUL François (PU-PH) LEONE Marc (PU-PH)
 MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre
 MICHEL Fabrice (PU-PH)
 MICHELET Pierre (PU-PH)
 VELLY Lionel (PU-PH)
 GUIDON Catherine (MCU-PH)

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
 ENJALBERT Alain (PU-PH) Surnombre

GABERT Jean (PU-PH)
 GUIEU Régis (PU-PH)
 OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
 FROMONOT Julien (MCU-PH)
 MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
 SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)
 BURKHART Gary (PAST)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

 GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
 KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
 LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
 ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
 GUYE Maxime (PU-PH)
 MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
 TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section) FRANCESCHI Frédéric (PU-PH) RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section) HABIB Gilbert (PU-PH)
 CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
 VION-DURY Jean (MCU-PH)

 PAGANELLI Franck (PU-PH)
 THUNY Franck (PU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
 BONELLO Laurent (PU PH)
 BONNET Jean-Louis (PU-PH)
 CUISSET Thomas (PU-PH)
 DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
 PAGANELLI Franck (PU-PH)
 THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
 LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

BIostatistiques, Informatique Médicale
 et Technologies de Communication 4604

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
 GAUDART Jean (PU-PH) GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
 GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
 MANCINI Julien (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH) SEBAG Frédéric (PU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section) BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

TURRINI Olivier (PU-PH)
BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPANO Patrick (PU-PH) OLLIVIER
Matthieu (MCU-PH)

GUYS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH) GONCALVES Anthony (PU-PH)
HOUVENAEHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
MARANINCHI Dominique (PU-PH) Surnombre
SALAS Sébastien (PU-PH) VIENS Patrice (PU-PH)

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

CHIRURGIE PLASTIQUE,

RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004

COLLART Frédéric (PU-PH)

D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH) GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
GRISOLI Dominique (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

ALIMI Yves (PU-PH)

AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON-BARTOLI Gabrielle (MCU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) Surnombre
LEPIDI Hubert (PU-PH)

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) disponibilité
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)

LEVY Nicolas (PU-PH)
MONCLA Anne (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
CHABOT Jean-Michel (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre
THIRION Xavier (PU-PH)

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH)
BRETTELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRABELLO Ludovic (PU-PH) D'ERCOLE Claude (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH) LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)	
MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section) TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)	
IMMUNOLOGIE 4703	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701
KAPLANSKI Gilles (PU-PH) MEGE Jean-Louis (PU-PH) OLIVE Daniel (PU-PH) VIVIER Eric (PU-PH)	BLAISE Didier (PU-PH) COSTELLO Régis (PU-PH) CHIARONI Jacques (PU-PH) GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH) MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH) VEY Norbert (PU-PH)
FERON François (PR) (69ème section)	GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)	LOOSVELD Marie (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH) ROBERT Philippe (MCU-PH)	POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)
VELY Frédéric (MCU-PH)	
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)	
MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603	
MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503	
BROUQUI Philippe (PU-PH) LAGIER Jean-Christophe (PU-PH) PAROLA Philippe (PU-PH) STEIN Andréas (PU-PH)	LEONETTI Georges (PU-PH) PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH) PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)
	BARTOLI Christophe (MCU-PH) TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)
MILLION Matthieu (MCU-PH)	BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)
MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905	
MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU	
VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301	BENSOUSSAN Laurent (PU-PH) VITON Jean-Michel (PU-PH)
BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH) DISDIER Patrick (PU-PH) DURAND Jean-Marc (PU-PH) FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602
HARLE Jean-Robert (PU-PH) ROSSI Pascal (PU-PH) SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)	LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH) BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH) SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)
EBBO Mikael (MCU-PH) GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein) ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)	NEPHROLOGIE 5203
BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps) CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein) GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps) JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)	BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre BRUNET Philippe (PU-PH) BURTEY Stéphanne (PU-PH) DUSSOL Bertrand (PU-PH) JOURDE CHICHE Noémie (PU PH) MOAL Valérie (PU-PH)
NUTRITION 4404	NEUROCHIRURGIE 4902
DARMON Patrice (PU-PH) RACCAH Denis (PU-PH) VALERO René (PU-PH)	DUFOUR Henry (PU-PH) FUENTES Stéphane (PU-PH) REGIS Jean (PU-PH) ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH) SCAVARDA Didier (PU-PH)
ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité BELIARD Sophie (MCU-PH)	CARRON Romain (MCU PH)
MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)	GRAILLON Thomas (MCU PH)
NEUROLOGIE 4901	
ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)	
	ATTARIAN Sharham (PU PH)
CHABANNON Christian (PR) (66ème section) SOBOL Hagay (PR) (65ème section)	AUDOIN Bertrand (PU-PH) AZULAY Jean-Philippe (PU-PH) CECCALDI Mathieu (PU-PH) EUSEBIO Alexandre (PU-PH) FELICIAN Olivier (PU-PH) PELLETIER Jean (PU-PH)
OPHTALMOLOGIE 5502	
DENIS Danièle (PU-PH) HOFFART Louis (PU-PH) MATONTI Frédéric (PU-PH) RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre	PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904
	DA FONSECA David (PU-PH) POINSO François (PU-PH)
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501	

DESSI Patrick (PU-PH)
FAKHRY Nicolas (PU-PH)
GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
NICOLLAS Richard (PU-PH)
TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803

BLIN Olivier (PU-PH)
FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre
MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH) SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)
VALLI Marc (MCU-PH)

PHILOSOPHIE 17

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

LE COZ Pierre (PR) (17ème section) DESSEIN Alain (PU-PH)

Surnombre

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
MARY Charles (MCU-PH)
RANQUE Stéphane (MCU-PH)
TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)
CHAMBOST Hervé (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
MICHEL Gérard (PU-PH)
MILH Mathieu (PU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)
SARLES Jacques (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
FABRE Alexandre (MCU-PH)
OUDIN Claire (MCU-PH)
OVAERT Caroline (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH)
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
GREILLIER Laurent (PU PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

AMBROSI Pierre (PU-PH)
BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

UROLOGIE 5204

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

Remerciements

Monsieur le Professeur Thirion Xavier :

Veuillez recevoir Monsieur mes sincères remerciements.

Madame la Professeure MICALLEF-ROLL Joëlle :

Veuillez recevoir Madame mes sincères remerciements.

Monsieur le docteur Casanova Ludovic :

Veuillez recevoir Monsieur mes sincères remerciements.

Monsieur le docteur Gov Christian :

Je t'exprime tout particulièrement ma profonde et sincère gratitude pour m'avoir proposé ce sujet et d'avoir dirigé cette thèse. Toujours disponible, réactif et positif tu m'as encouragée sans relâche. Merci également de m'avoir supportée pendant un an, toujours à l'écoute tu as su « calmer » mon catastrophisme. A quand tu veux pour de nouveaux sevrages !

Madame la docteure Bachmann Danièle :

Reçois mes sincères remerciements pour avoir corrigé sans empathie mes fôtes.

Madame la docteure Monégat Marlène :

Depuis le début de nos études et jusqu'à ce travail, tu as répondu à mes SOS sans faille. Tu as anticipé mes besoins à chaque étape. Je te remercie infiniment pour toute l'amitié que tu me portes.

Monsieur le Docteur Bouhadda Harof :

Merci à toi d'avoir soutenue et rassurée pendant mes années d'internat. De bon conseils, Tu as toujours su me ramener à la raison. Que Dieu te guide toujours vers le droit chemin

Je vous renouvelle à tous mes remerciements pour avoir accepté de juger ce travail de recherche qui aura plus de sens à travers vos disciplines respectives : addictologie, algologie, médecine générale, pharmacologie, santé publique et psychiatrie.

A Lalla, Lalla Lalla et à Baba

Merci à toi ma Maman de m'avoir donné la force de croire en moi et d'aller jusqu'au bout de mes projets. Je n'ai pas hérité de ta patience ni de ta capacité à pardonner malgré les dures épreuves de la vie. Cependant ne désespère pas... Insh'Allah. Que le Tout Puissant te le rende.

Merci à mon Père, peut être jour tu seras fière de moi ta fille. Je t'aime.

Merci à mon unique sœur Chahrazade que j'aime tant.

Merci à mes Frères

Merci à Khad, éprouvée par la vie, tu restes une femme forte, digne et sage . De bon conseil, tu m'as toujours soutenue sans limite. Sois assurée de ma fidélité.

Merci à mes rayons de soleil : Aadnoune, Salmète, Safaate, Mima, les petits poussins Aimrane et Rayan, et à Chouchou pour le bonheur que vous me procurer.

Merci à leur maman Bika et Loubna.

Sans oublier mon cousin Hassan : continue à croire en la vie.

Merci à toi ma très chère Nathalie : spontanément tu n'as pas hésité à te mouiller pour moi. Jamais personne ne m'a montré autant de gentillesse. Il est clair que je ne pourrai jamais te le rendre, mais sois sûre de ma plus profonde et éternelle gratitude. Je ne t'oublierai jamais

Merci à mes chères et fidèles amies pour votre soutien et votre patience : Chantoune, Ma Beauté, la Jack, Maly et Saliha.

Merci à mes amis de fac : Asma, Barkète, Hella, Touria et Hatef mes guides.

Merci à mes amies de Marseille : Cyrielle et Sophia.

Merci à toute l'équipe du CETD pour son accueil : Muriel mon sosie, toujours calme bienveillante et très pro, Amandine toujours souriante et plein de vie, Claire pour ton écoute , Geneviève ma bichette et au Docteur Caillet : oui le CETD m'a convaincu de me spécialiser dans l'algologie !

Je dédie également ce travail à Mes Chers et jeunes Disparus, foudroyés par la vie vous êtes partis si tôt, si brutalement. Nous ne vous oublierons jamais. Paix en votre âme.

Table des matières

Introduction

PREMIERE PARTIE

I. la douleur	5
1. définition et mécanisme	5
2. base neurophysiologique de la douleur	5
3. Composantes de la douleur	7
4. Douleur aiguë : douleur symptôme	7
4.1 caractéristiques	7
4.2 épidémiologie	7
4.3 Evaluation de la douleur aiguë	8
a. Les échelles d'auto-évaluations	8
b. les échelles d'hétéro-évaluation :	8
4.4 Traitement :	9
5. Douleur chronique : douleur maladie	9
5.1 caractéristiques	9
5.2 épidémiologie	10
5.3 Evaluation	10
5.4 Traitement	11
6. le cadre législatif : les textes de Loi	11
II. Les opioïdes forts	13
1. généralités	13
1.1 Place des opioïdes en France	13
1.2. Les modalités de prescription	14
2. pharmacologie	14
2.1 Mécanisme d'action	14
2.2 les molécules disponibles	15
2.3 Recommandations	17
2.4 Les risques liés aux opioïdes	21
III. La pharmacodépendance et le mésusage	24
3.1 La pharmacodépendance	24
a. définitions	24
b. épidémiologie	24

c. Physiologie :	25
d. Les différents facteurs de risque de pharmacodépendance :	26
3.2 Le mésusage	27
a. définition.....	27
b. Place du mésusage d'opioïdes forts en France	27
c. Evaluation :	27
3.3 Cadre Législatif	28
DEUXIEME PARTIE	29
I. Matériel et Méthode.....	30
1. Objectif :	30
2. Le CETD de Bron	30
3. Patients étudiés :	31
3. critères de sélection de la population étudiée :	32
4. matériel, support.....	32
5. analyse statistique.....	33
II. Résultats.....	33
III discussion	42
1. Discussion sur la méthode	42
1.1 Points forts de l'étude	42
1.2 Limites de l'étude	43
2. Discussion sur la méthode	43
3. Discussion sur les résultats	44
3.1 Caractéristiques des patients	44
3.2 Les pathologies	44
3.3. Les molécules impliquées dans la pharmacodépendance	44
3.4 Le sevrage	44
3. Revue de la littérature	45
Conclusion	
BIBIOGRAPHIE	
ANNEXE	

Introduction

La prise en charge de la douleur est devenue une priorité nationale avec le premier plan douleur (1998-2000) sous l'impulsion de Bernard Kouchner. Deux autres plans lui ont succédés (2002-2005 et 2006-2010) ainsi que des textes législatifs. Sur le plan pharmacologique (1) et technologique (2), les dernières décennies ont vu l'émergence de l'arsenal thérapeutique de la prise en charge du traitement de la douleur. La douleur est, ce jour un des indicateurs IPAQSS de certification des établissements de santé.

L'oligo-analgésie et l'insuffisance de prescription des opioïdes a été améliorée par la suppression des carnets à souches en France. Depuis plusieurs années la tendance s'est inversée, encouragée par le lobbying pharmaceutique avec une « épidémie » de décès aux USA en lien avec une sur-prescription d'opioïdes.

Sans atteindre ce niveau et malgré les recommandations françaises sur la prise en charge de la douleur chronique en général (3) et sur la prescription des opioïdes forts pour soulager les douleurs chroniques non cancéreuses (4) en particulier, nous assistons à un afflux de patients douloureux chroniques pharmacodépendants aux opioïdes forts vers les centres d'étude et de traitement de la douleur (CETD). Il n'existe à ce jour aucune recommandation ou consensus sur la prise en charge de la pharmacodépendance à ces médicaments (sevrage complet, diminution de dose, switch ou traitement de substitution) chez ces patients fragiles. Les structures spécialisées doivent répondre à une double problématique à priori paradoxale : soulager les douleurs et sevrer les morphiniques. Le sevrage est défini comme une privation plus ou moins rapide du poison habituel dans une cure de désintoxication¹.

Le sevrage en opioïdes forts s'avère impératif et nécessaire à une prise en charge efficiente de la douleur. En effet, il rompt le cercle vicieux de l'escalade thérapeutique liée au phénomène de tolérance et de sensibilités aux morphiniques. Il prévient les risques des surdosage et surmortalité, mais aussi l'hyperalgésie induite par les opioïdes, qui majore le syndrome douloureux chronique. Le sevrage en opioïdes forts s'avère impératif et nécessaire à une prise en charge efficiente de la douleur. En effet, il rompt le cercle vicieux de l'escalade thérapeutique liée au phénomène de tolérance et de sensibilités aux morphiniques. Il prévient les risques des surdosage et surmortalité, mais aussi l'hyperalgésie induite par les opioïdes, qui majore le syndrome douloureux chronique.

L'objet de ce travail de recherche est de décrire un protocole hospitalier qui constitue une solution envisageable pour le sevrage en opioïde fort chez les patients douloureux chroniques.

Pour ce faire, une analyse rétrospective de la pratique du CETD des Hospices Civils de Lyon a été menée.

Après un rappel sur les éléments principaux de la douleurs, sur les opioïdes forts et la pharmaco-dépendance, nous exposerons notre étude.

¹ Garnier Delamare. Dictionnaire des termes de Médecine, coll Maloine, 2000, p.751

PREMIERE PARTIE

I. la douleur

1. définition et mécanisme

Selon l'International Association for the Study of Pain (IASP), 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* ».

Cette définition intègre la dualité subjectivité et perception de la douleur.

On décrit quatre grands types de mécanismes de la douleur :

- douleurs par excès de nociception : induites par stimulation mécanique ou inflammatoire des nocicepteurs et répondant aux trois paliers d'antalgiques de l'OMS.
- douleurs neuropathiques : résultant de lésion nerveuse périphérique ou centrale, répondant plus volontiers aux antiépileptiques et antidépresseurs qu'aux antalgiques classiques.
- douleurs dysfonctionnelles : résultant d'un dysfonctionnement plutôt central (fibromyalgie, colopathie, cystalgie...) sans anomalie biologique et radiologique spécifique à ce jour mis en évidence ;
- douleurs psychogènes : correspondant à une sémiologie psychologique avérée, difficiles à reconnaître car peuvent être consécutive ou associée.

2. base neurophysiologique de la douleur

Transmission du message nociceptif : **voies ascendantes**

Tous les tissus renferment des nocicepteurs : ce sont des terminaisons libres d'axones, en provenance des axones périphériques dont les corps se trouvent dans les ganglions de la racine postérieure de la moelle ou dans les noyaux trigéminaux. La majorité sont des fibres de type C à conduction lente, les autres sont des fibres myélinisées A δ . Ils répondent à différents types de stimuli.

Après une lésion, les nocicepteurs sont stimulés ; à partir de là va naître un message nerveux sous forme de potentiel d'action. (= transduction). Le message nociceptif se transmet selon un mode centripète : nocicepteur, moelle épinière, tronc cérébral, thalamus et cortex. Tout au long de ce trajet interfèrent des modulations inhibitrices et excitatrices, cible d'actions thérapeutiques.

L'information traitée dans la corne postérieure de la moelle épinière va être ensuite transférée :

- soit à un niveau segmentaire, au niveau de la corne ventrale, à l'origine des activités réflexes - soit à des niveaux supra-segmentaires vers l'encéphale, à l'origine des contrôles supra-spinaux après décussation et via le faisceau spinothalamique. Le deuxième neurone assure la transmission vers les noyaux gris centraux : au niveau du noyau ventro-postéro-latéral du thalamus.

A partir du thalamus, les fibres atteignent les aires SI et SII du cortex ; à partir des voies médianes les voies se dirigent vers le système limbique.

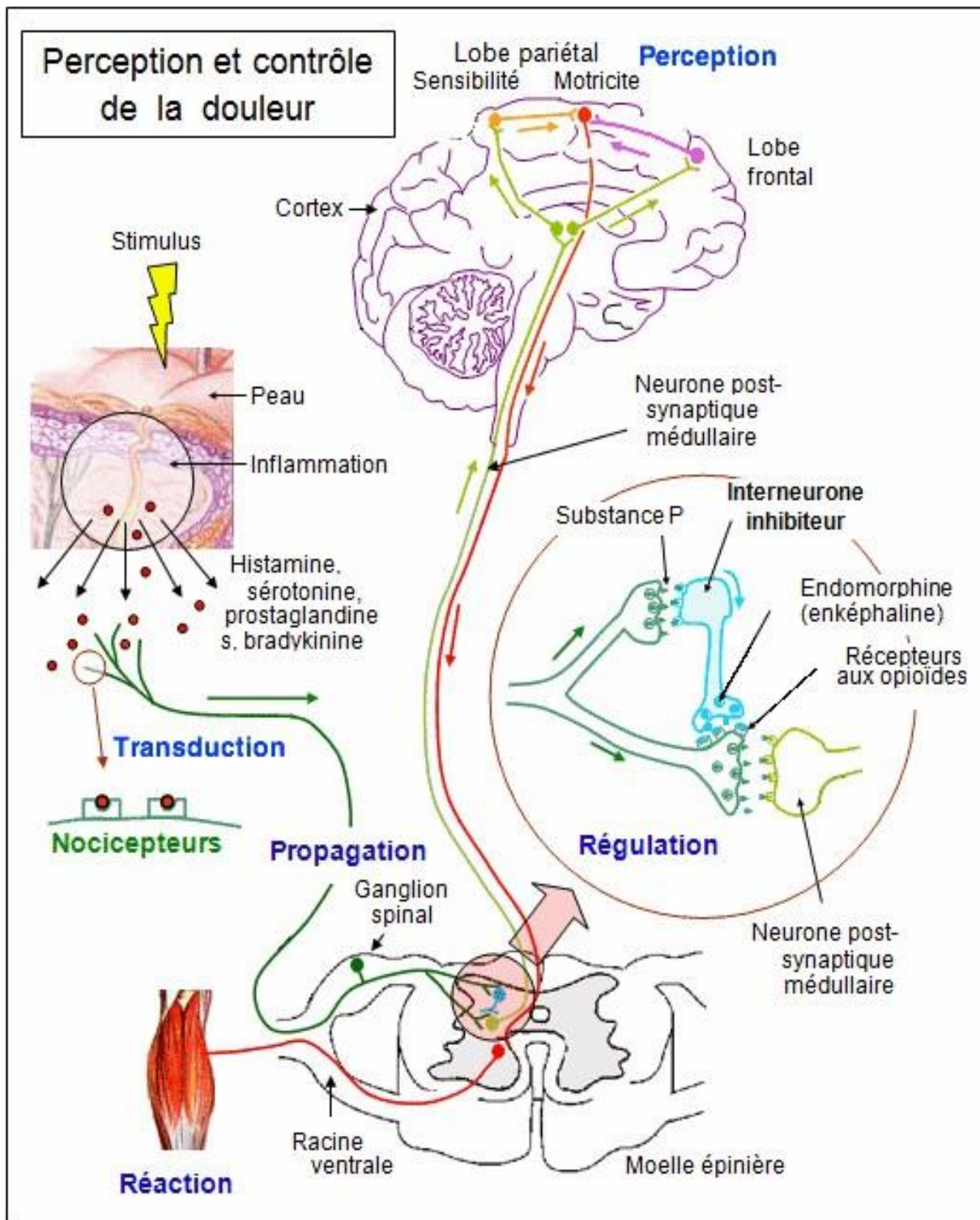


Figure 1 : les voies de la douleur

Inhibition du message nociceptif : **Voies descendantes**

Les voies descendantes prennent naissance essentiellement de la partie rétro ventrale du bulbe du tronc cérébral et descendent en direction de la corne dorsale où elles exercent leurs actions inhibitrices par l'intermédiaire d'une libération de sérotonine ou de noradrénaline.

Les interneurons de la corne dorsale exercent leur inhibition en libérant **des opiacés endogènes** qui vont agir sur des récepteurs spécifiques situés tant sur les terminaisons des afférences nociceptives primaires ou directement sur les neurones convergents. En agissant ainsi à la fois au niveau pré et post-synaptique, l'inhibition est doublement efficace, diminuant l'importance du message nociceptif transmis.

3.Composantes de la douleur

Toute douleur comporte quatre composantes subjectives et personnelles :

- la composante sensori-discriminative détermine le type (torsion, crampe, brûlure), la durée, la localisation et l'intensité de la douleur.
- la composante affectivo-émotionnelle détermine le caractère (pénible, désagréable) ; le contexte tient un rôle primordial.
- la composante cognitive est marquée par l'attention, l'expérience et l'interprétation (représentation socioculturelle) de la douleur.
- la composante comportementale comprend l'expression verbale et non verbale et la communication avec l'entourage.

4.Douleur aiguë : douleur symptôme

4.1 caractéristiques

La douleur aiguë est une sensation physiologique normale, un signe d'alarme de danger fondamental et nécessaire à la protection de l'espèce.

Elle est liée à une hyper nociception par stimulation périphérique tissulaire, elle peut être intense et brutale. Elle se caractérise par une durée inférieure à 3 mois.

La douleur aiguë est accompagnée de symptômes neurovégétatifs et vécue comme une agression plus ou moins importante selon le terrain. La composante émotionnelle et anxieuse peut accroître et entretenir la sensation douloureuse.

Il est impératif de traiter la douleur aiguë car son intensité et sa durée font le lit de la douleur chronique.

4.2 épidémiologie

La douleur aiguë est le premier motif de consultation en médecine.

Elle affecte autant les hommes que les femmes.

Sa prévalence augmente avec l'âge avec un impact plus marqué chez les femmes

Figure 2. Pourcentage de personnes déclarant avoir souffert d'une douleur physique difficile à supporter au cours des 12 derniers mois en 2010

	Ensemble	Hommes	Femmes
15-19 ans	16,4	16,6	16,2
20-25 ans	19,6	22,7	16,7
26-34 ans	24,8	24,7	25,0
35-44 ans	25,9	23,2	28,5
45-54 ans	27,1	26,5	27,7
55-64 ans	26,8	22,3	31,1
65-74 ans	29,8	25,7	33,4
75-85 ans	34,9	26,6	40,3
Total	25,9	23,7	28,0

Champ : France métropolitaine.

Sources : Baromètre santé, INPES, 2010.

4.3 Evaluation de la douleur aiguë

L'évaluation de la douleur doit être systématique et apparaître dans le dossier médical du patient (5^{ème} cardinal, OMS), c'est une obligation médico-légale.

Bien que notion subjective, il existe des outils d'évaluation de la douleur aiguë sous forme d'échelles à adapter en fonction du patient

a. Les échelles d'auto-évaluations

Évaluation par le patient, adulte ou enfant à partir de 4-6 ans (âge scolaire), capables de communiquer de l'intensité ou des caractéristiques de douleur.

- Echelle numérique EN : évaluation orale de la douleur par gradation de son intensité sur une échelle de 1 à 10.
- Echelle Verbale Simple EVS : évaluation orale grâce à une liste de 4 à 5 qualitatifs classés par ordre croissant : absente, faible, modérée, forte, très forte, insupportable)
- Echelle des visages : échelle visuelle de 6 visages exprimant une douleur croissante
- Echelle visuelle analogique EVA : elle se présente sous forme de réglette permettant de mesurer l'intensité de la douleur grâce à un curseur que le patient déplace lui-même.

b. les échelles d'hétéro-évaluation :

Évaluation par les soignants de la douleur des adultes non communiquant (personnes âgées, patients de réanimation, polyhandicapés...) ou enfant de moins de 4 ans.

- Enfants :
- Douleurs aiguës : FLACC et EVENDOL
- Douleurs prolongées ; DGER; EDIN

- Adultes non communicants verbalement :
- Douleurs aiguës : ALGOPLUS
- Douleurs chroniques : ECPA et DOLOPLUS

4.4 Traitement :

La douleur aiguë souvent unilatérale est accessible aux traitements antalgiques appropriés.

Elle est donc limitée dans le temps, inférieure à 3 mois.

Il est impératif de la traiter afin de limiter son évolution vers une douleur chronique et une amplification du phénomène douloureux.

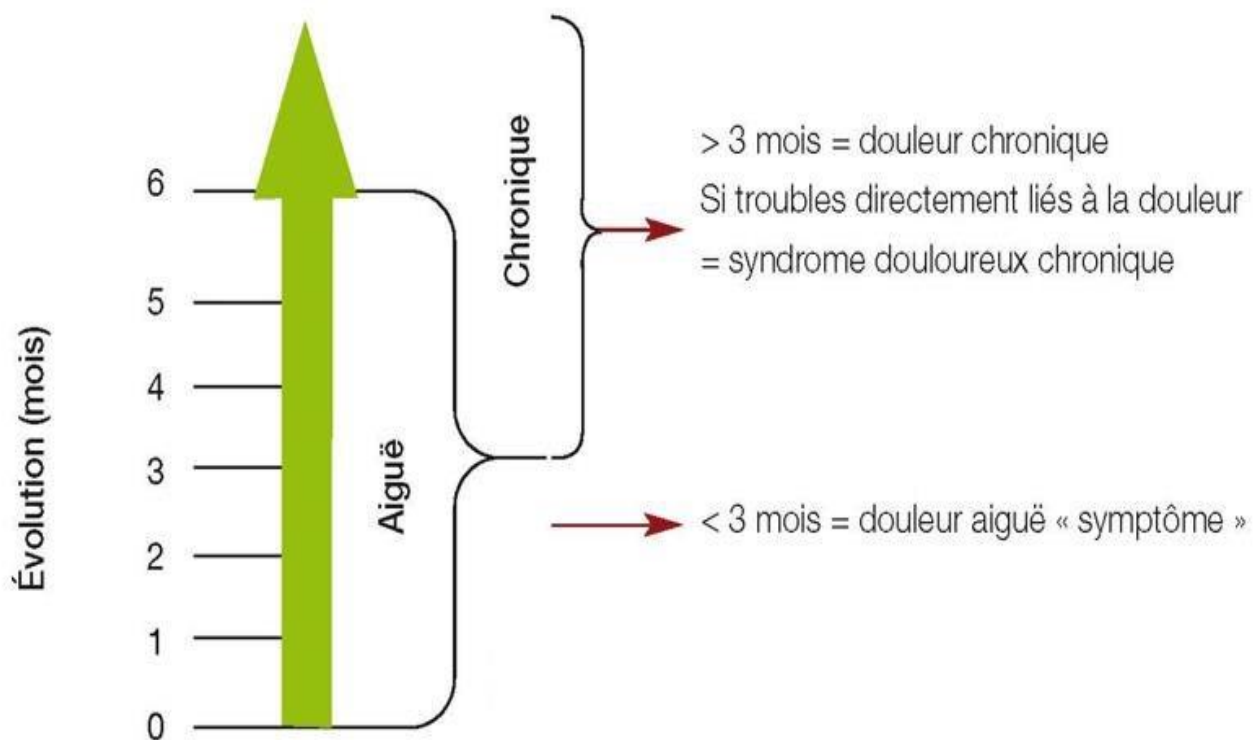


Figure 3 : douleur aiguë /douleur chronique

5. Douleur chronique : douleur maladie

5.1 caractéristiques

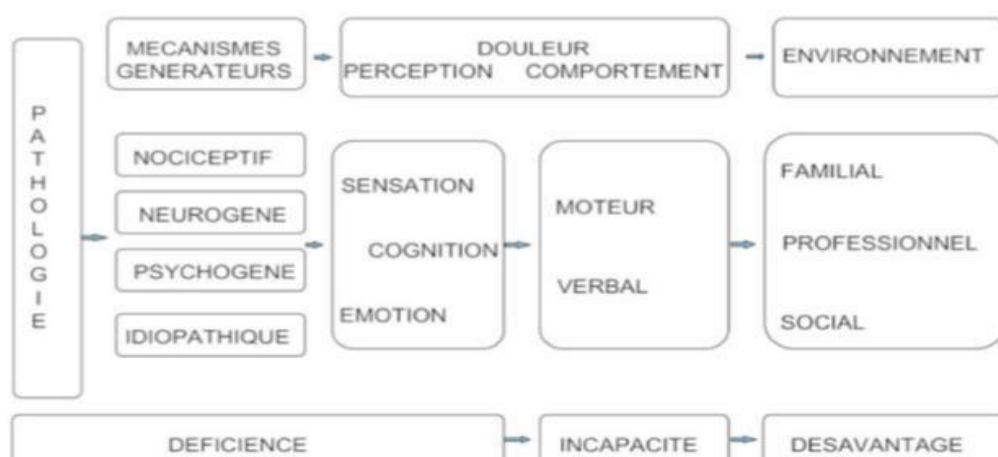
Selon l'HAS le « syndrome douloureux chronique est un syndrome multidimensionnel, lorsque la douleur exprimée, quelles que soient sa topographie et son intensité, persiste ou est récurrente au-delà de ce qui est habituel pour la cause initiale présumée, répond insuffisamment au traitement, ou entraîne une détérioration significative et progressive des capacités fonctionnelles et relationnelles du patient ».

La douleur chronique se caractérise par une durée supérieure à trois mois (5).

Elle évolue vers un syndrome douloureux chronique ou « douleur maladie ».

Les quatre composantes de la douleur y occupent une grande place

Figure 4 : Les composantes de la douleur



Source: F. Boureau, « Le modèle multidimensionnel biopsychosocial de la douleur chronique : Douleurs et souffrances », Le Bouscat, Esprit du temps, n° 19, 2000.

5.2 épidémiologie

L'enquête STOPNET 10, réalisée en 2004 (6) a estimé la prévalence 31.7% de douleur chronique quotidienne. La prévalence est plus élevée chez les femmes, augmente avec l'âge et varie selon le statut professionnel. Les douleurs neuropathiques prédominent avec 6,9 %.

5.3 Evaluation

La douleur chronique étant multifactorielle, son évaluation est complexe.

Essentiellement clinique, elle est indispensable à sa prise en charge.

L'auto-évaluation est la méthode de référence.

Elle requiert des outils spécifiques sensibles, reproductibles et accessibles.

La haute autorité de la santé (HAS) a publié en 2008 une recommandation de prise en charge de la douleur chronique. Elle retient cinq outils de base d'évaluation soumis au patient douloureux chronique :

- le patient identifie sur un schéma des zones douloureuses afin de situer la topographie de la douleur, détecter les douleurs multiples ou diffuses, ou de reconnaître les topographies neurologiques

- Trois échelles mesurant l'intensité de la douleur : l'Echelle visuelle analogique ou EVA, l'Echelle numérique ou EN et l'Echelle verbale simple ou EVS

- le QDSA abrégé pour déterminer les qualificatifs de la douleur : quinze mots pour identifier certaines douleurs et en apprécier leur retentissement émotionnel (annexe 1)

- une échelle du retentissement émotionnel (HAD) permet de mesurer l'anxiété et la dépression

- Echelle multidimensionnelle (Sous-échelle du QCD) : évalue le retentissement d'une douleur sur le comportement quotidien en apprécie les effets.

Au cours du suivi, l'évaluation est renouvelée afin de vérifier l'observance, l'automédication et le soulagement.

5.4 Traitement

Après un bilan étiologique et une évaluation initiale exhaustifs une prise en charge individualisée est proposée au patient douloureux chronique. Le traitement repose sur une approche transversale multidimensionnelle en lien avec toutes les spécialités à l'issue de laquelle une thérapeutique étiologique médicamenteuse ou non est initiée.

6. le cadre législatif : les textes de Loi

Dès le début du siècle précédent, l'arrêt Mercier de la Cour de cassation du 20 mai 1936 rappelle que « Le médecin est tenu à une obligation de moyens de lutte contre la douleur ». L'obligation de moyen se définit comme l'obligation pour le médecin « de mettre en œuvre tous les moyens à sa disposition pour soigner le malade sans que sa sensibilité puisse être engagée dès lors que la guérison n'est pas obtenue ».

A l'initiative de Dr Bernard Kouchner, les autorités gouvernementales ont pris conscience de l'importance de la prise en charge de la douleur. De nombreuses réformes du code de la santé publique, du code de déontologie médicale, des circulaires et des plans de lutte contre la douleur ont vu le jour :

Le Code de la santé publique :

Loi Neuwirth 1995 : « les établissements de santé doivent mettre en œuvre les moyens propres à prendre en charge la douleur des patients qu'ils accueillent »

Article L110-5 : « ...Toute personne a le droit de recevoir des soins visant à soulager sa douleur. Celle-ci doit être en toute circonstance prévenue, prise en compte et traitée... »

Décret N° 2004-11-28-802 du 29 juillet 2004 relatif à l'exercice de la profession comprenant les articles suivants :

Article R4311-2

5° : " De participer à la prévention, à l'évaluation et au soulagement de la douleur et de la détresse physique et psychique des personnes, particulièrement en fin de vie au moyen des soins palliatifs, et d'accompagner, en tant que de besoin, leur entourage."

Article R4311-5

19° : " Recueil des observations de toute natures susceptibles de concourir à la connaissance de l'état de santé de la personne et appréciation des principaux paramètres servant à sa surveillance : température, pulsations, pression artérielle, rythme respiratoire, volume de la diurèse, poids, mensurations, réflexes pupillaires, réflexes de défense cutanée, observations des manifestations de l'état de conscience, **évaluation de la douleur.** "

Le code de déontologie médicale :

Article 37 du décret du 6 septembre 1995, modifié le 21 mai 1997

« En toutes circonstances, le médecin doit s'efforcer de soulager les souffrances de son malade ».

[La loi 2002-303 du 4 mars 2002](#), relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé :

Article L 1110-5 : « toute personne a le droit de recevoir des soins visant à soulager sa douleur. Celle-ci doit être en toutes circonstances prévenue, évaluée, prise en compte et traitée. Les professionnels de santé mettent en œuvre tous les moyens à leur disposition pour assurer à chacun une vie digne jusqu'à la mort »

La circulaire DGS/DH/DAS N°99/84 du 11 02 99 relative à la mise en place de protocoles de prise en charge de la douleur aiguë concerne les services hospitaliers, notamment les services d'urgences.

La circulaire DHOS/E2 n° 2002-266 du 30 avril 2002 relative à la mise en œuvre du Programme national de lutte contre la douleur 2002-2005 dans les établissements de santé précise entre autres, la conduite à tenir pour la mise en place de protocoles de prise en charge de la douleur, "ils permettent notamment aux infirmiers d'intervenir sans délai, de personnaliser la prescription et d'utiliser des procédures reconnues pour leur efficacité. Ils sont considérés comme des prescriptions anticipées ou des conduites à tenir. Les domaines prioritaires devant donner lieu à la mise en place de protocoles concernant notamment la prise en charge de la douleur provoquée avant, pendant et après la réalisation de soins potentiellement douloureux (soins d'hygiène et de confort, rééducation), d'actes invasifs (ponction, biopsie, pansement douloureux et de chirurgie ».

La loi du N°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique : Texte N°4 du JO N°185 du 11/08/04 relatif à la prise en charge de la douleur

Les recommandations ANAES : Manuel d'accréditation des établissements de santé, (2^{ème} procédure d'accréditation, septembre 2004) Référence 32

La douleur est évaluée et prise en charge.

Il s'agit de la douleur aiguë et/ou chronique, physique et/ou morale.

Une concertation est organisée entre les professionnels pour améliorer la prise en charge de la douleur selon les recommandations de bonne pratique.

Le rôle du CLUD et des référents est important dans la prise en charge de la douleur.

Le patient est impliqué et participe à la prise en charge de sa douleur, sa satisfaction est évaluée périodiquement.

Pour certains patients, il est nécessaire d'impliquer également l'entourage et d'évaluer sa satisfaction (pédiatrie, réanimation, oncologie, psychiatrie, etc.).

Les professionnels sont formés à la prévention, à l'évaluation et à la prise en charge de la douleur.

A l'aide d'échelles validées. Les échelles adaptées sont utilisées, y compris dans certains groupes de patients tels que les nouveau-nés et les personnes âgées ayant des troubles de la communication verbale. La disponibilité des traitements prescrits est assurée en permanence

II. Les opioïdes forts

1.généralités

Depuis plus de 2500 ans le papaver somniferum liquide extrait de la graine de pavot est utilisé à titre antalgique. En 1806 Serturneur purifie l'un des alcaloïdes du pavot et le dénomme « morphine » de Morphée qui signifie rêve en Grec (Goodman 2011). Le terme « opioïdes » désigne les dérivés alcaloïdes naturels et semi-synthétiques issus de l'opium et mimant les actions de la morphine.

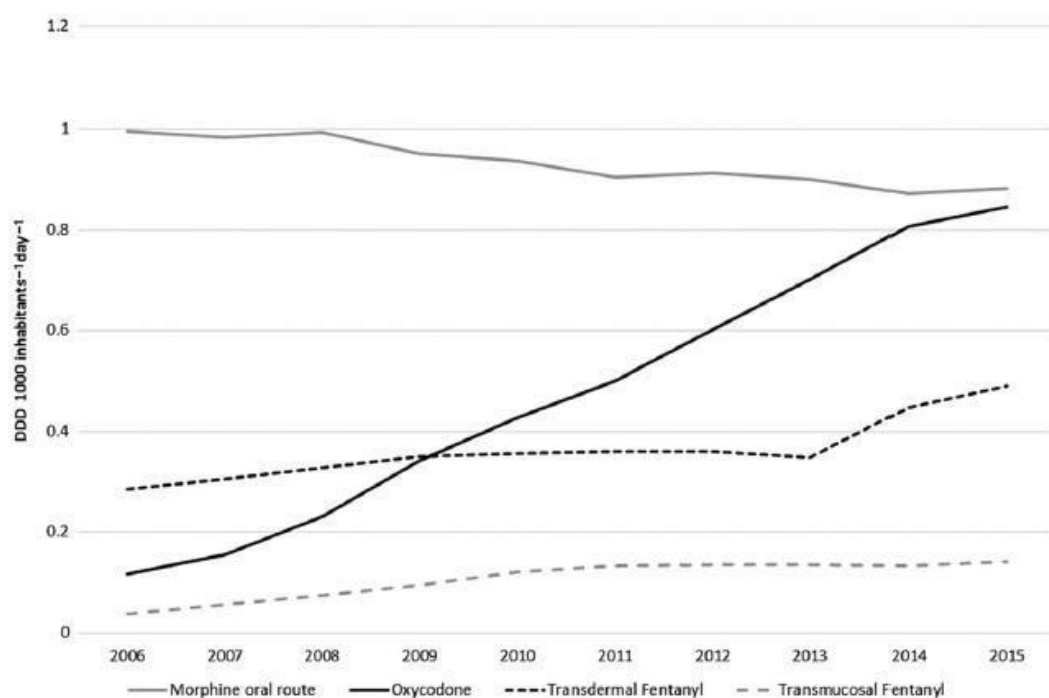
Les opioïdes forts, puissants analgésiques sont classés au palier III selon La classification de l'OMS. Ils sont les produits de référence pour les douleurs par excès de nociception.

1.1 Place des opioïdes en France

D'après une enquête récente sur la consommation d'antalgiques en France (7), il apparaît une augmentation des opioïdes ces dix dernières années. L'oxycodone connaît une escalade plus marquée.

Figure 6 :

Consumption of strong opioids in France, 2006–2015



En 2014 l'ASM signale une augmentation de la notification d'abus et de pharmacodépendance en lien avec une augmentation de l'exposition à l'oxycodone (8).

On constate une grande disparité de consommation d'OF en Europe

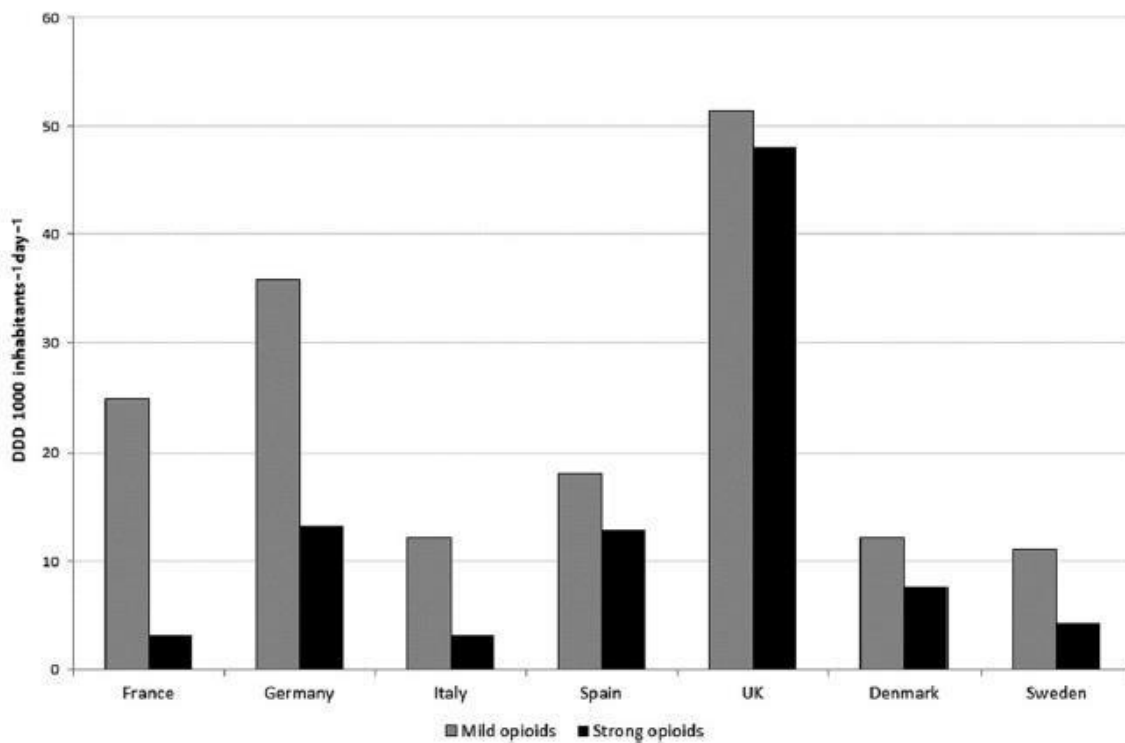


Figure 7 :

Consumption of opioids in seven European countries in 2015

1.2. Les modalités de prescription

Comme toutes spécialités appartenant à la classe des stupéfiants, toutes prescriptions d'opioïdes forts doivent se faire par un médecin sur une ordonnance sécurisée, mentionnant :

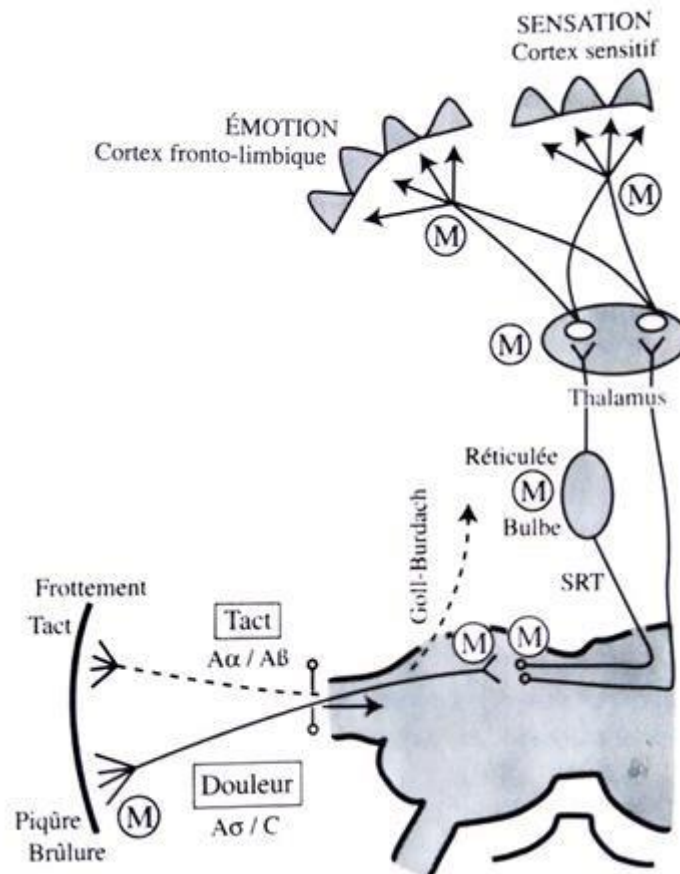
- la date
- l'identification du malade
- l'âge et le poids du patient
- l'identification du médicament, la forme pharmaceutique, le dosage, la posologie et le nombre d'unités à délivrer en toutes lettres
- les horaires d'administration, durée de traitement en toute lettre (Règles de 7,14 et 28 jours)
- le nombre de spécialité dans l'encadré
- signature et identification du prescripteur

2. pharmacologie

2.1 Mécanisme d'action

Par analogie des processus physiologiques les effets antalgiques opioïdes procèdent d'une action centrale multiple et étagée

Figure 8 : Principaux lieux d'action de la morphine et des opioïdes (M)



-des actions spinales : l'action présynaptique majeure s'effectue au niveau de la terminaison des nocicepteurs A δ et C aboutissant à une diminution de la libération de la substance P (pain) médiateur impliqué dans la transmission de l'influx nociceptif et l'inhibition de la mise en mémoire de ce message

- l'action post synaptique implique les neurones nociceptifs ascendants. L'activité des neurones est diminuée réduisant ainsi la transmission du message nociceptif

- des action supra spinales qui prédominent dans le tronc cérébral : par activation des voies bulbo spinales inhibitrices qui se projettent au niveau de la corne postérieure et réduisent ainsi la transmission du message nociceptif.

- Des actions cérébrales à type d'euphorie, de somnolence, de diminution de l'anxiété conduisant à un état d'indifférence de la douleur

Des actions périphériques anti hyperalgésique par blocage de la libération antidromique de la substance P (réflexe d'axone) lors de l'inflammation.

2.2 les molécules disponibles

Les différents récepteurs morphiniques ont permis distinguer plusieurs groupes d'opioïdes dont seuls les 3 premiers (μ , κ , δ) possèdent des propriétés antalgiques :

- Les agonistes purs, des produits possédant les mêmes effets que la morphine (substance de référence) sont de deux types :

*Agonistes purs forts : morphine, hydromorphone, fentanyl

* Agonistes purs faibles : codéine, dextropropoxyphène, tramadol, poudre extrait d'opium

-Les agonistes partiels : buprénorphine

-Les agonistes antagoniste : pentazocine, nalbuphine. Ce sont les analgésiques qui vis-à-vis des récepteurs opiacés ont une affinité plus forte que celle de la morphine tout en ayant une activité analgésique inférieure. Ils ont un effet plafond.

- les antagonistes : leur affinité pour le récepteur opiacés est en général supérieure à la plupart des morphiniques. Ils déplacent ceux-ci et renversent l'analgésie et toutes les autres propriétés pharmacologiques. Ils sont utilisés comme traitement des effets indésirables des médicaments des 3 premiers groupes.

Tableau : les morphiniques

Activités	Récepteurs	Médicaments
Agonistes purs forts	$\mu+$ ($\kappa +$)	Morphine Fentanyl Hydromorphone Méthadone Oxycodone Péthidine
Agonistes purs faibles	$\mu+$ ($\kappa +$)	Codéine Dihydrocodéine Dextropropoxyphène Tramadol Tapentadol
Agoniste/antagoniste	$\mu+$ partiel ($\kappa -$) $\mu-$ ($\kappa +$ partiel)	Buprénorphine
Antagoniste	μ, κ	Pentazocine Nalbuphine Naloxone

En pratique ambulatoire, les formes galéniques des OF sont très diverses : comprimé, gélule, sirop et ampoule injectable.

La fentanyl existe sous forme de dispositif transdermique.

La fentanyl à action rapide (FAR) sont des spécialités récentes. On estime qu'elles ont une propriété analgésique 100 fois supérieure à la morphine. Leur présentation galénique en

comprimé orodispersible, comprimé gingival, film orodispersible ou pulvérisation nasale, permet une absorption rapide et ainsi un soulagement en quelques minutes.

2.3 Recommandations

a. Organisation mondiale de la santé

En 1986 l'organisation mondiale de la santé (OMS) publie des règles de prescriptions à respecter :

- privilégier la voie orale (LI LP)
- intervalle régulier
- respect des 3 niveaux de l'OMS en fonction de l'intensité de la douleur :

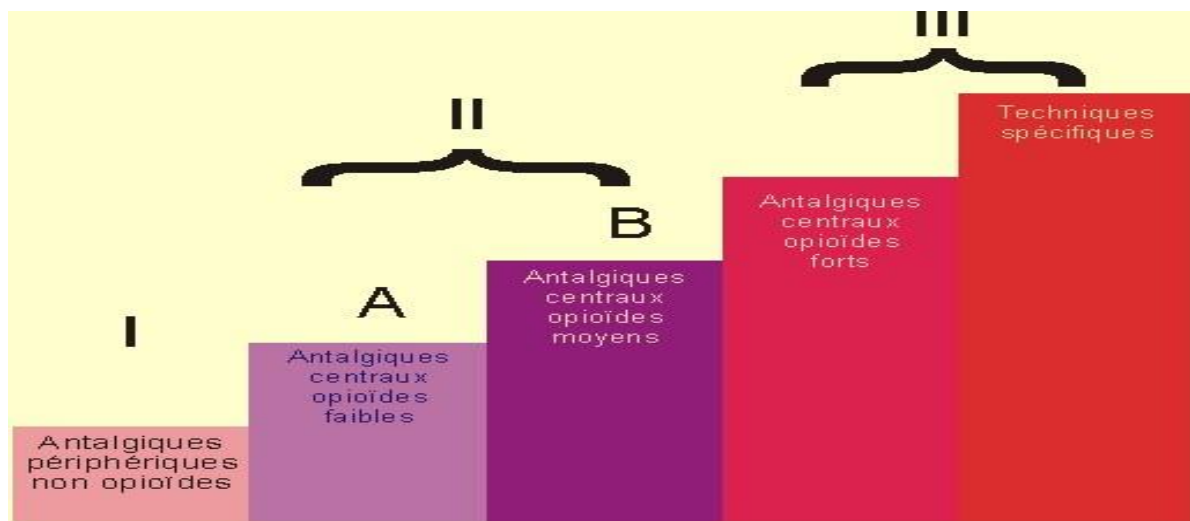


Figure : les paliers de l'OMS

- prescription personnalisée
- prévenir les effets indésirables, anticiper les accès douloureux - réévaluer régulièrement
- utiliser systématiquement des co-antalgiques à chaque palier :

b. recommandations de Limoge 2010

- 1 – Il existe plusieurs études randomisées comparatives concernant les opioïdes forts dans les douleurs ostéoarticulaires chroniques. Dans ce contexte, de nouvelles recommandations basées sur les preuves scientifiques et l'avis d'experts ont été développées pour aider les cliniciens à utiliser les opioïdes forts dans les douleurs ostéoarticulaires chroniques.
- 2 – Les objectifs d'un traitement par opioïdes forts pour les douleurs rhumatologiques sont de diminuer la douleur et de réactiver la fonction de patients non améliorés par les autres traitements médicamenteux et non médicamenteux bien menés.
- 3 – L'introduction d'un opioïde fort nécessite une démarche diagnostique complète. En cas de doute, il sera légitime de solliciter un avis spécialisé de prise en charge de la douleur.

- 4 – Il n’y a pas de donnée clinique suffisante pour recommander d’utiliser un opioïde fort plutôt qu’un autre. Néanmoins, la forme per os est privilégiée en première intention, ainsi que les formes à libération prolongée.
- 5 – Dans l’arthrose de hanche et de genou, les opioïdes forts peuvent être proposés après échec ou insuffisance d’action des traitements habituellement recommandés, ou lors d’une contreindication à la chirurgie ou en attente de celle-ci.
- 6 - Dans l’arthrose de hanche et de genou, il est préférable d’utiliser des opioïdes forts à libération prolongée permettant d’agir sur la douleur et à un moindre degré sur la fonction. Pour les modalités précises de prescription, on se réfèrera à la recommandation n° 16.
- 7 – Dans la lombalgie chronique, la prescription d’opioïdes forts ne peut être envisagée que chez des patients sélectionnés : après échec des traitements conventionnels médicamenteux et non médicamenteux, dans les cas où les composantes psychologique et/ou socio professionnelle ne sont pas prépondérantes, (3) avec un objectif fonctionnel, pour aider à la mise en place d’un programme réadaptatif chez des patients réévalués très régulièrement.
- 8 - Dans la lombosciatique chronique, lorsqu’il existe une composante neuropathique, les opioïdes forts ne peuvent être envisagés qu’après échec ou intolérance aux antidépresseurs tricycliques ou mixtes, aux antiépileptiques et aux techniques non médicamenteuses recommandées dans le traitement des douleurs neuropathiques.
- 9 - Dans la cervicalgie chronique, la prescription d’opioïdes forts ne peut être envisagée que chez des patients sélectionnés : après échec des traitements conventionnels médicamenteux et non médicamenteux, dans les cas où les composantes psychologiques et/ou socioprofessionnelles ne sont pas prépondérantes.
- 10 – Dans la polyarthrite rhumatoïde, les opioïdes forts peuvent être utilisés de façon prolongée ou en cures courtes en cas de douleurs résistantes aux autres traitements antalgiques, aux anti inflammatoires, aux traitements de fond dont les biothérapies.
- 11 – Les opioïdes forts n’ont pas montré leur efficacité dans le traitement de la fibromyalgie et ne sont donc pas recommandés.
- 12 – Dans les douleurs chroniques des fractures vertébrales ostéoporotiques, les opioïdes forts peuvent être proposés après l’échec ou l’insuffisance d’action des traitements habituellement recommandés dans cette pathologie, pour soulager les patients et restaurer une autonomie.
- 13 – La prescription d’un opioïde fort s’intègre dans un contrat de soins entre le médecin responsable de la prescription et le patient, délimitant les objectifs, les limites, les modalités et les critères d’arrêt du traitement. Une information claire doit être fournie au patient.
- 14 – Un avis psychiatrique est conseillé chez les patients jeunes et est indispensable chez les patients atteints de troubles psychiatriques et/ou suspects d’abus.
- 15 – En initiation, il est recommandé d’utiliser des formes per os à libération prolongée à une posologie de 20 à 60 mg (en équivalent morphine).

- 16 – Les modalités de prescription peuvent être adaptées en fonction de l’horaire des douleurs (forme LP une seule fois par jour, le matin pour les douleurs mécaniques, le soir pour les douleurs nocturnes), de l’activité des patients ou de la survenue d’accès douloureux paroxystiques (formes à libération immédiate 30 à 60 minutes avant une activité ou au moment d’un accès douloureux).
- 17 – Il est conseillé d’évaluer l’efficacité (sur la douleur et la fonction) et les éventuels effets indésirables de façon rapprochée pendant la titration. Après l’obtention de la dose efficace, les consultations seront adaptées au patient. Ce suivi doit être réalisé de préférence par le même médecin.
- 18 – Le rapport bénéfice-risque doit être évalué avant chaque augmentation de posologie.
- 19 – La dose efficace d’entretien n’est pas une dose définitive et doit être adaptée régulièrement. En cas d’augmentation rapide des besoins en opioïde fort, une réévaluation complète doit être effectuée.
- 20 – Le traitement par opioïdes forts doit être arrêté en cas : (1) d’inefficacité sur la douleur, la fonction ou la qualité de vie en fonction des objectifs initiaux établis avec le patient, après une période test, (2) de mésusage, abus ou signes d’addiction, (3) d’amélioration nette de la symptomatologie douloureuse ou de la fonction permettant d’espérer un sevrage.
- 21 – L’arrêt d’un traitement de longue durée doit être progressif pour éviter un syndrome de sevrage.
- 22 – En cas de difficulté de sevrage, le patient peut être adressé dans un centre de la douleur ou d’addictologie.
- 23 – Chez les personnes âgées, les insuffisants rénaux et respiratoires, il est recommandé de diminuer les doses et/ou d’espacer les prises. Il peut être proposé une seule prise adaptée à l’activité et à la recrudescence des douleurs. La titration peut se faire par des formes à libération immédiate.
- 24 – L’association des opioïdes forts à du paracétamol ou aux AINS pourrait permettre une diminution de la consommation d’opioïdes forts et/ou des effets indésirables.
- 25 – La constipation étant quasi constantes, une prévention systématique doit être réalisée dès l’instauration du traitement associant mesures hygiéno-diététiques et laxatifs. Un antagoniste opioïde peut être proposé.
- 26 – En cas de constipation induite par les opioïdes, le renforcement des mesures hygiénodiététiques, l’augmentation du traitement laxatif, la recherche d’un fécalome et un traitement rectal sont préconisés. Un antagoniste opioïde peut être proposé.
- 27 – La rotation pour un autre opioïde peut permettre de diminuer les nausées et les vomissements, la constipation, la sédation et les hallucinations.
- 28 – Le patient conduisant un véhicule doit être informé des risques de somnolence, les doses doivent être stables avec une évaluation régulière.

29 – A chaque visite, une évaluation clinique doit être réalisée avec recherche de signes de mésusage ou de dépendance psychique qui feront reconsidérer le traitement.

30 – S’il existe des antécédents d’addiction ou des facteurs de risque de dépendance, le patient doit être suivi conjointement par un psychiatre.

c. Société Française de l’Etude et du Traitement de la Douleur

La société Française d’étude et de traitement de la douleur (SFETD) en 2016 des recommandations sur l’utilisations des OF dans la douleur chronique non cancéreuses les plus fréquente :

1. Il est recommandé de considérer que les OF peuvent être une possibilité thérapeutique lors du soulagement des douleurs arthrosiques des membres inférieurs, des lombalgies chroniques réfractaires, des douleurs neuropathiques périphériques ou centrales.
2. Il est recommandé d’initier les OF après un diagnostic étiologique précis de la douleur chronique, après un échec des traitements bien conduits et recommandés en première intention, après une prise en charge globale et multidisciplinaire du patient et après un contrat de soin entre le médecin et le patient comprenant une information claire (objectif partagé, bénéfice attendu, évènements indésirables)
3. Il est recommandé ne pas utiliser les OF au cours des maladies dysfonctionnelles comme la fibromyalgie
4. Il est recommandé ne pas utiliser les OF au cours des céphalées primaires et de la migraine
5. en l'absence de bénéfice : inefficacité (inférieure à 30%), pas d’amélioration fonctionnelle, pas d’amélioration de la qualité de vie ; un OF ne pas être poursuivi au-delà de 3 mois.
6. Il est recommandé ne pas dépasser une posologie quotidienne de 150 mg équivalent morphine.
7. Il est recommandé de ne pas privilégier une molécule. il faut respecter les règles de prescription suivante : facilité de titration, le coût, les effets indésirables du patient, les données actuelles de la science, les AMM et le remboursement du traitement.
8. Il est recommandé d’anticiper les effets indésirables les plus fréquents (constipation, nausées et vomissements)
9. Il est recommandé d’évaluer le risque de mésusage avant l’initiation d'un OF (Opioïdes Risk Tool)
10. Il est recommandé de rechercher un mésusage en cours de traitement (POMI).
11. Il est recommandé de demander un avis spécialisé (addictologue, algologue, psychiatre) si un mésusage est suspecté.

12. Chez les patients déjà traités par les OF, il est recommandé de prendre un avis spécialisé dans certains cas (absence d'étiologie, comorbidité psychiatrique associée, facteur de risque de mésusage, une douleur persistante malgré une augmentation de la consommation d'O, consommation d'OF au-delà de 3 mois et consommation d'OF au-delà de 150mg d'équivalent morphinique.)

13. Il est recommandé de privilégier les formes à libération prolongée ; réserver les formes à libération immédiate en phase de titration, en cas insuffisance rénale ou respiratoire.

14. Il est recommandé ne pas utiliser les formes de fentanyl transmuqueux.

15. Il est recommandé une réévaluation de la balance bénéfice /risque à chaque renouvellement de traitement.

2.4 Les risques liés aux opioïdes

a. Les effets secondaires

Les effets secondaires sont souvent dose-dépendants.

Les effets neuro-végétatifs centraux : effet dépresseur respiratoire dose-dépendants pouvant induire une détresse respiratoire, effet antitussifs et émétisants, myosis, hypotension avec bradycardie par action vagale.

Les effets périphériques sur la musculature lisse : effet anti diarrhéique et constipation par réduction du tonus et du péristaltisme des fibres intestinales longitudinales ; effet spasmogène avec augmentation du tonus des sphincters et facilitation du bronchospasme.

Les effets endocriniens et métaboliques :

-prise de poids

-œdèmes des membres inférieurs

-asthénie

- troubles d'ordre : perte de la libido, hypogonadisme, baisse LH et FSH, baisse de la testostérone, anovulation et aménorrhée

-baisse GH

-Hypo aldostéronisme

-hypocorticisme central

-hyperlipidémie : baisse du HDL, augmentation LDL-cholestérol

Les autres effets : les opioïdes ont la propriété de franchir la barrière placentaire ; ils peuvent déclencher un prurit.

En lien avec les effets cités ci-dessus la balance bénéfice risque sera évaluée dans les cas suivants : Insuffisance respiratoire, asthme, insuffisance hépatique, insuffisance rénale si risque d'accumulation, traumatisme crânien, hypertension intracrânienne, état convulsif, une

intoxication alcoolique aiguë, délirium tremens et lors d'un syndrome abdominal douloureux d'étiologie inconnue.

b. Complications

L'hyperalgésie induite aux opioïdes (HIO) :

Il s'agit d'une majoration des douleurs (9) (10) en raison des processus d'hypersensibilisation des récepteurs opiacés qui peut accompagner les phénomènes de tolérance (11)

Elle est multifactorielle : elle se rencontre au cours d'un traitement au long court par OF (dose dépendante), de lésions nerveuses dans les douleurs chroniques post opératoires, des lésions tissulaires des douleurs aiguës et au cours des douleurs dysfonctionnelles. Elle est modulée par des facteurs génétiques, par l'histoire, la durée et l'intensité de la douleur et par des facteurs psychologiques.

Sur le plan physiopathologique l'HIO s'explique par un déséquilibre du système de régulation de la nociception. Celui-ci est régulé par :

- un système inhibiteur, de courte durée d'action, activé par les opioïdes endogènes et exogènes en se fixant sur les récepteurs μ (MOR). (Analgésie)
- un système facilitateur, de longue durée d'action, activé par les récepteur NMDA. Il en résulte une hyperalgésie par amplification de l'intensité et la durée de la douleur.

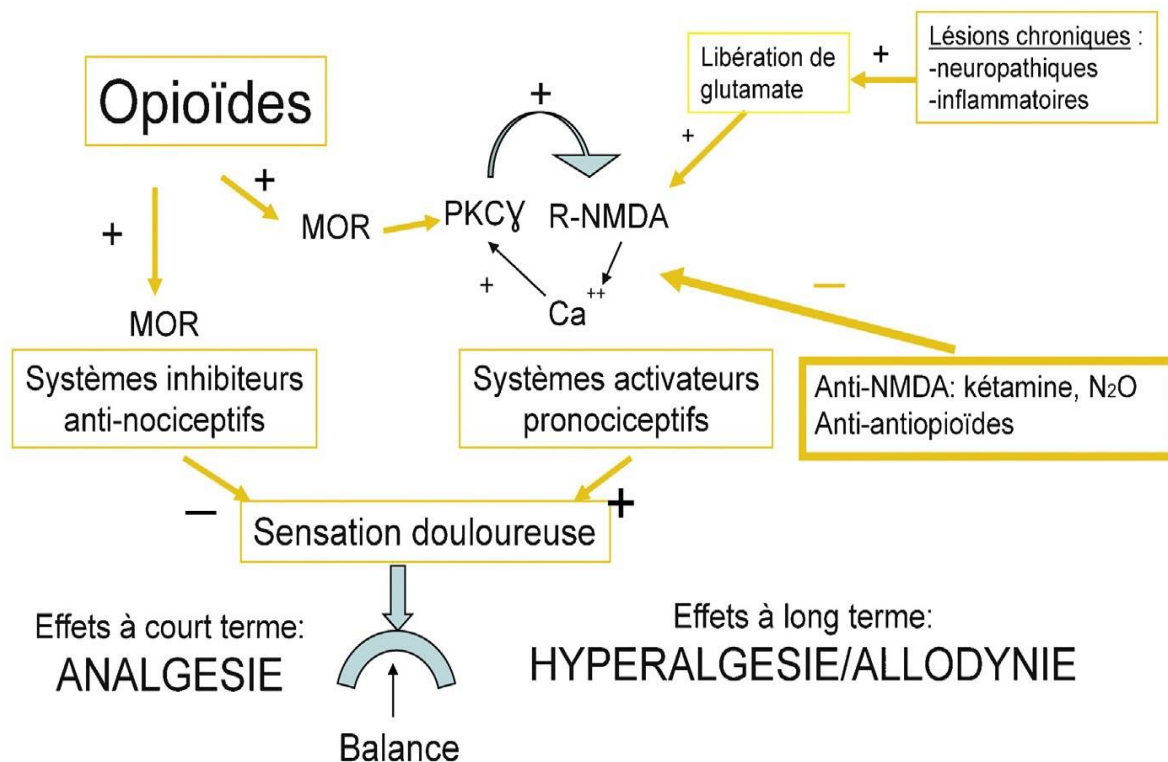


Figure 9 : Dualité des effets des opioïdes. L'hyperalgésie induite par les opioïdes ; B. Calvino

Les opioïdes ont un effet double, puisqu' en plus de leur action sur les récepteurs μ (MOR), par l'intermédiaire de la phosphokinase C, ils activent les récepteurs NMDA. Cette action pro nociceptive est ubiquitaire. Elle intervient à tous les niveaux de la modulation de la douleur selon 3 mécanismes (Rivat et Ballantigne 2016) : (1) par augmentation des acides aminés excitateurs et de la cytokine au niveau de la corne dorsale de la moelle ; (2) par facilitation spinale descendante par la voie des cytokines, les opioïdes vont libérer les endorphines nociceptives ; (3) ces deux derniers mécanismes vont activer les récepteurs NMDA.

La kétamine diminue l'HIO par action antagoniste sur les récepteurs NMDA (Richebé et al).

Selon Zylbez il est possible de prévenir l'HIO : par la diminution des doses d'opioïdes par pallier de 25%, la rotation des opioïdes, l'utilisation d'antagoniste NMDA comme la kétamine, en privilégiant l'analgésie multimodale et en vérifiant l'absence d'hypo magnésie qui pourrait aggraver l'HIO.

L'incidence de l'HIO est difficile à cerner. Chez les patients traités par morphiniques au long cours des prévalences entre 14 et 28% ont été rapportées (Ballantyne and Mao 2003 ; Jamison and Mao 2015)

La pharmacodépendance (développée au paragraphe suivant)

Elle s'accompagne souvent de problèmes relationnels ou sociaux :

- abandon des activités sociales occupationnelles ou récréatives
- incapacité à remplir ses obligations famille- travail-social

La pharmacodépendance aux opioïdes favorise l'apparition de troubles psychiatres : anxiété et dépression (12)

Certaines études ont mis en évidence une majoration de troubles psychiatriques préexistants (13).

La perte de contrôle conduit les patients à une rupture de soin, de l'automédication, errance et nomadisme médicale.

Dans certains cas extrême et minoritaire, la dépendance aux opioïdes peut évoluer vers la consommation de drogue dure (14).

Des troubles du sommeil

La pharmacodépendance est souvent lié aux troubles du sommeil(15).

Un surdosage et la surmortalité

Le surdosage débute par une somnolence, puis une dépression respiratoire avec un myosis bilatéral, une hypotension artérielle, un coma et une hypothermie. Sa prise en charge est une urgence débutant par l'administration d'oxygène et de naloxone puis un transfert en unité de surveillance continue.

L'enquête Drame (décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances) a mis en évidence l'implication les opioïdes dans la mortalité dans 36 cas soit 12 % des décès en France en 2012.

III. La pharmacodépendance et le mésusage

3.1 La pharmacodépendance

a. définitions

Le dictionnaire des termes de médecines Garnier Delamarre définit la pharmacodépendance comme suit : état résultant de l'absorption périodique ou continue de certaines substances chimiques (stupéfiants, analgésiques, hallucinogènes, delirogènes, enivrants, hypnotiques, psychoanaleptiques) et dans lequel le sujet a besoin de continuer son intoxication. Il dépend de la drogue soit psychiquement (dépendance psychique ou psychologique ou psycho dépendance) si le seul motif qui le pousse est la recherche du plaisir ou le désir de chasser une sensation de malaise ; soit physiquement (dépendance physique ou physiologique ou physico dépendance) lorsque son organisme exige, pour conserver son nouvel équilibre, un apport régulier et souvent croissant du toxique, dont la suspension ou la neutralisation provoque des troubles physiques intenses.

La pharmacodépendance d'après le glossaire de l'ANSM :

« La pharmacodépendance est l'ensemble des phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques d'intensité variable, dans lesquels l'utilisation d'une ou plusieurs substances psychoactives devient hautement prioritaire et dont les caractéristiques essentielles sont le désir obsessionnel de se procurer et de prendre la ou les substances en cause et leur recherche permanente (article R. 5219-1). » (16)

Selon la définition de l'OMS :

« État psychique et quelquefois également physique résultant de l'interaction entre un organisme vivant et un médicament, se caractérisant par des modifications du comportement et par d'autres réactions, qui comprennent toujours une pulsion à prendre le médicament de façon continue ou périodique afin de retrouver ses effets psychiques et quelquefois d'éviter le malaise de la privation. Cet état peut ou non s'accompagner de tolérance. Un même individu peut être dépendant à plusieurs médicaments » (O.M.S., Rapport technique no 407, 1969).

La pharmacodépendance (dépendance physique) se distingue de l'addiction. Selon le DSM 5 l'addiction (dépendance comportementale) se caractérise par l'existence d'un craving (envie irrépressible de consommer la substance) et la perte de contrôle.

Le Concept de pseudo-addiction (Weismann & Haddox, 1989) : Comportement ressemblant à celui d'addiction mais lié à une persistance de la douleur.

b. épidémiologie

- l'incidence de pharmacodépendance aux opioïdes dans la douleur est faible aux alentours de 3,2 %. (3)

Les prescriptions d'opioïdes pour lesquelles le risque de mésusage aux opioïdes est le plus élevé concernent la morphine, la codéine et la buprénorphine (17).

Selon les résultats 2012 de l'enquête DRAMES (Décès en relation avec l'abus de médicaments) : 63 % des notifications de pharmacovigilance concernent des prescriptions hors douleur cancéreuse, 47 % d'absence de traitement de fond et 28% de prescriptions à dose excessive.

c. Physiologie :

La sensation de plaisir est modulée par un neurotransmetteur : la dopamine. Celle-ci est libérée par les neurones dopaminergiques dont les corps cellulaires sont situés au niveau de l'aire tegmentaire ventrale (ATV) du système mésocorticolimbique. Des interneurones GABAergiques situés également au niveau de l'ATV, inhibent la synthèse de la dopamine.

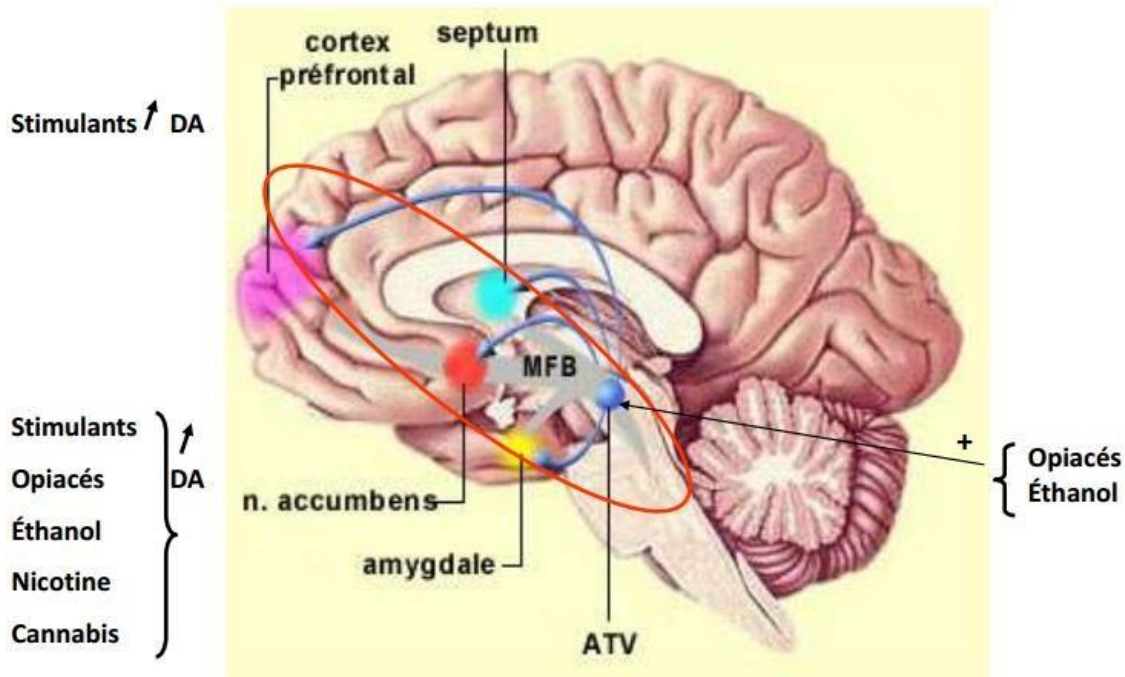


Figure 10. le circuit du plaisir

Par une activation indirecte, les opioïdes maintiennent leur consommation par leur effet sur les voies cérébrales hédoniques. Les récepteurs opioïdes se fixent sur les interneurones GABAergiques ce qui inhibent la libération de GABA et par action indirecte favorise la libération de dopamine. Il en résulte une réaction psychoaffective chez les sujets algiques leur procurant une sensation d'euphorie et une impression de bien-être.

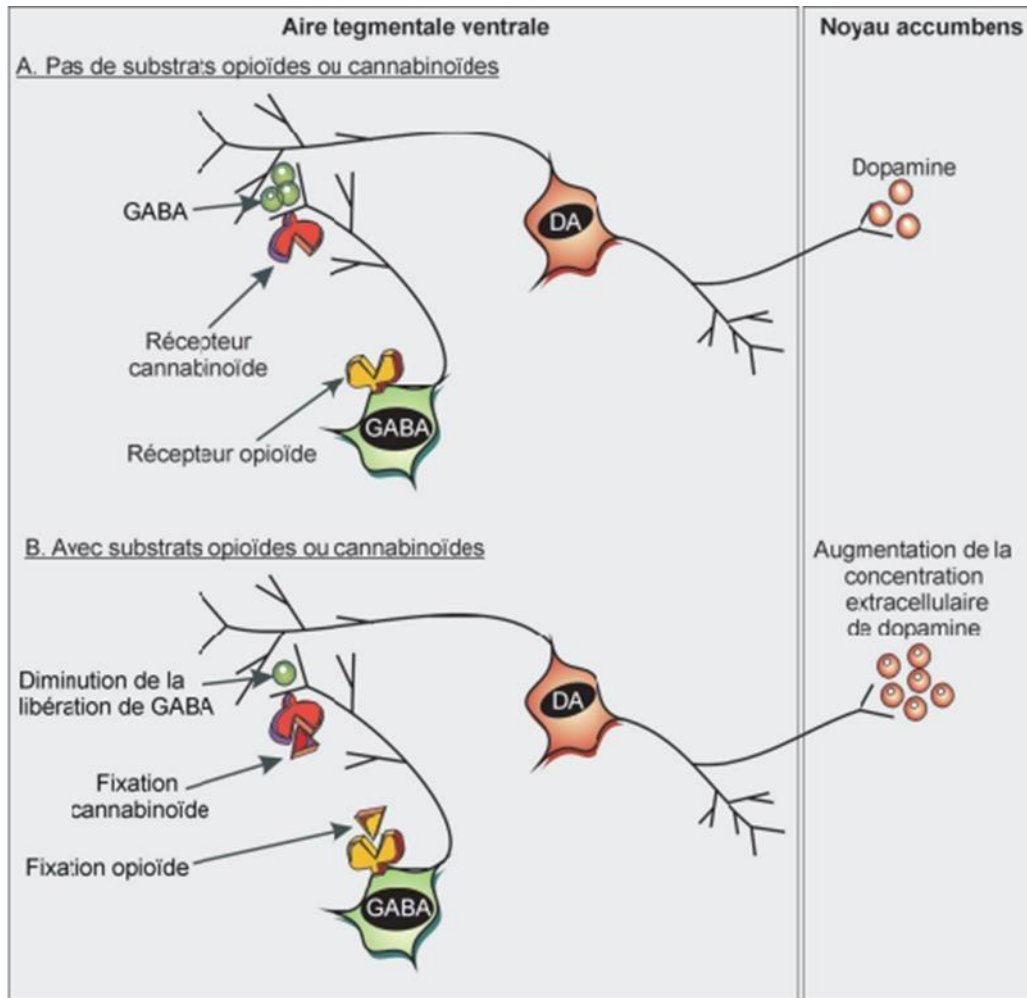


Figure 11. Levée de l'inhibition sur le neurone dopaminergique (d'après Katzung et coll., 2009)

D'autres neurotransmetteurs et neuromodulateurs comme la sérotonine, la noradrénaline, le glutamate et les peptides opioïdes sont impliqués dans ce processus de dépendance.

d. Les différents facteurs de risque de pharmacodépendance :

La pharmacodépendance est multifactorielle :

-facteur individuel : l'âge jeune, le sexe masculin, la prédisposition génétique, les antécédents de trouble psychologique et/ou psychiatrique, les antécédents d'addictions, le ressenti des effets psychotropes.

-facteur pharmacologique : les molécules produisant des pics-vallée (absorption rapide sur une courte durée), les molécules ayant un haut risque de renforcement positif (.....), les molécules à libération immédiate, les opioïdes agonistes μ forts sont les plus addictogènes.

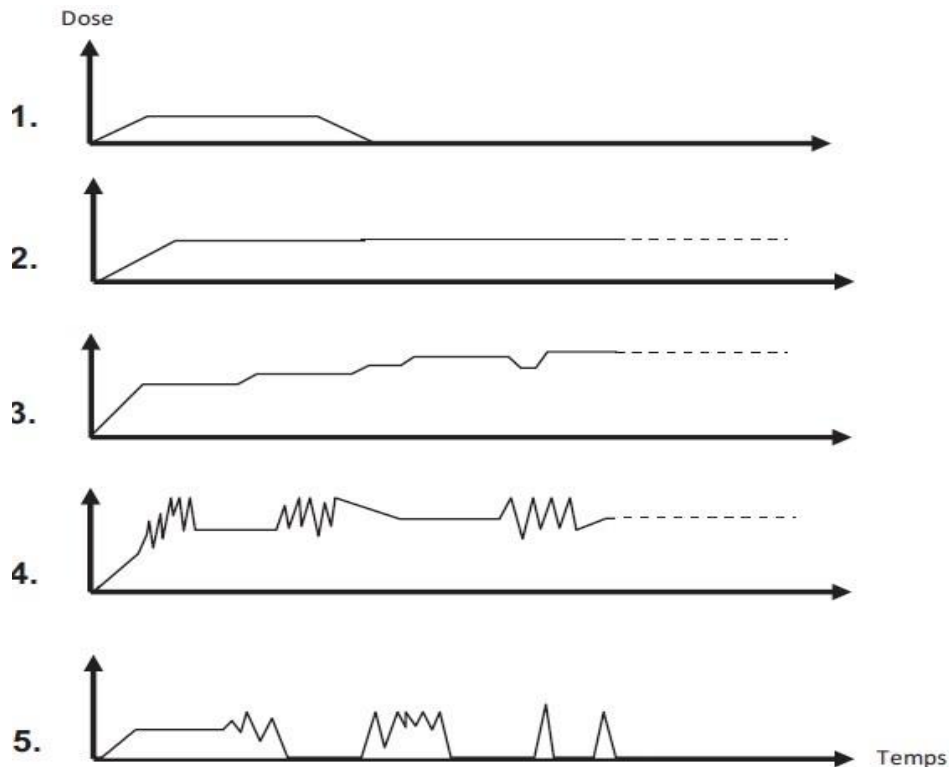
-facteur environnemental : stress, perte de repères, milieu socio-économique

3.2 Le mésusage

a. définition

Le mésusage médicamenteux est l'utilisation d'un médicament hors du cadre fixé par le résumé des caractéristiques du produits (RCP). Souvent il induit une pharmacodépendance.(18)

Figure 12. Mésusage et dépendance pharmacologie aux médicaments psychoactif



Situation 1 : prescription appropriée avec suivi des recommandations du RCP

Situation 2 : dépendance induite par une prescription maintenue au long court à doses stables, sans comportement de mésusage de la part du patient

Situation 3 : dépendance induite par une prescription maintenue au long court à doses progressivement croissante (phénomène de tolérance) sans comportement de mésusage de la part du patient.

Situation 4 : dépendance avec comportement de mésusage de la part du patient, en particulier des prises régulièrement inappropriées d'opioïdes

Situation 5 : comportement de mésusage sans dépendance pharmacologique.

b. Place du mésusage d'opioïdes forts en France

En France ,le mésusage concernent surtout l' oxycodone (8) et la fentanyl (19).

c. Evaluation :

Il existe plusieurs outils validés permettant d'évaluer le risque de mésusage :

- Opioid Risk Tools (ORT)Annexe 3 : utile avant d'envisager une prescription d'opioïde

- Prescription Opioid Misuse Index (POMI) Annexe 4 : permet d'évaluer le risque chez un patient prenant des opioïdes

3.3 Cadre Législatif

En France la déclaration des cas d'abus graves et de pharmacodépendance graves liées à la prise de substances ou plantes ayant un effet psychoactif ainsi que tout autre médicament ou produit est obligatoire (articles R. 5132-113 et 114).

Cette disposition répond à des exigences internationales (Organisation mondiale de la santé et Organisation des Nations Unis), d'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance des substances psychoactives matière de lutte contre la toxicomanie.

Le système français d'évaluation de la pharmacodépendance existe depuis 1990. Il participe à la politique de lutte contre la drogue et la toxicomanie en coordination avec la Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie MILDT.

Face la complexité de surveillance de l'abus de la France politique multi sources.

Le réseau des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) recueille des données nationales à partir de ses différents outils :

- l'Ordonnance Suspecte Indicateur d'Abus Possible (OSIAP) qui identifie les médicaments détournés à partir d'ordonnances falsifiées.
- l'Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse (OPPIDUM) : qui recueille annuellement et de façon anonyme les dépendances aux substances dans les structures de soins spécialisées.
- l'étude Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances (DRAMES) : qui relève les décès en relation avec les substances objets d'abus ou de dépendance.
- le recueil spontanées de pharmacodépendance ou d'abus des Notifications Spontanées (NOTS)
- le Système d'Identification National des Toxiques et Substances (SINTES) : qui analyse les échantillons de drogues de synthèse.
- du dispositif en réseau d'observation des usagers de drogues et de leurs pratiques TREND (Tendances Récentes et Nouvelles Drogues)

Les CEIP évaluent les cas de pharmacodépendance qui leur sont transmis et préparent les travaux de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes (CNSP).

Les médecins conseils de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie informent les médecins des patients en cas de prescripteurs multiples.

DEUXIEME PARTIE

I. Matériel et Méthode

Il s'agit d'une étude quantitative, descriptive rétrospective monocentrique. Elle décrit les dossiers cliniques des patients douloureux chroniques hospitalisés au centre d'étude et de traitement de la douleur (CETD) de Bron de janvier 2013 à décembre 2017 pour un sevrage en opioïdes forts.

1. Objectif :

L'objectif principal est d'analyser le sevrage médicamenteux en milieu hospitalier selon une méthode standardisée.

2. Le CETD de Bron

Le CETD de Bron est une unité de soins, de recherche et d'expertise de la douleur située au sein de l'hôpital neurologique Pierre Wertheimer.

Le CETD a été créé en 1991.

1.1 « l'équipe » :

L'équipe médicale se compose d'un neurochirurgien (PUPH, responsable de l'enseignement de la douleur), trois algologues (anesthésiste, un généraliste, neurologue), un psychiatre, un neurologue migrainologue, deux algologues pédiatres et un interne. La prise en charge psychologique est assurée par un psychiatre et une psychologue. L'équipe infirmière se compose de 3 infirmières. Trois secrétaires assurent l'accueil et les tâches administratives.

2.2 Les différents types de douleur

Cette structure spécialisée prend en charge tout type de douleur chroniques de l'adulte et de l'enfant traite : les douleurs neuropathiques périphériques et centrales, les migraines, céphalées, les algies faciales, les douleurs du blessé médullaire, les douleurs liées au cancer, les douleurs thoraciques, les douleurs mixtes, les douleurs musculosquelettiques et les douleurs abdominales.

2.3 traitement

Le CETD de Bron, un centre de soin polyvalent, propose une prise en charge globale de la douleur. Il dispense :

- Des traitements médicamenteux spécifiques : capsaïcine, perfusions de lidocaïne, kétamine, tricycliques, prialt, toxine botulinique, dronabinol, anesthésie locorégionale.
- Des traitements non médicamenteux : hypnose, réflexothérapie plantaire, neurostimulation transcutanée ou TENS, stimulation magnétique répétitive ou rTMS ou électrique TDCS, stimulations invasives médullaire ou corticale).
- Un soutien psychologique pour gérer le retentissement de la douleur chronique.

2.4 hospitalisation

PEC ambulatoire : l'hospitalisation de jour assure l'essentiel de l'application de la capsaïcine et des perfusions de kétamine.

PEC hospitalisation traditionnelle

Le CETD dispose de 4 lits d'hospitalisation au sein du service de neurologie consacrés à l'administration de tricycliques, de la lidocaïne, au sevrage en opioïdes et à la pose de neurostimulations en collaboration avec les neurochirurgiens, des gestes anesthésiques.

2.5 activité de recherche

En étroite collaboration avec une cellule de l'INSERM situé à proximité, le CETD assure des missions de recherche.

2.6 activité de formation

Le CETD des hospices civils de Lyon participe aux formations institutionnelles et universitaires médicales et paramédicales.

3. Patients étudiés :

Nous avons inclus tous les patients du CETD de Bron pour lesquels une hospitalisation pour un sevrage médicamenteux en opioïdes forts était programmée du premier janvier 2013 au 31 décembre 2017. L'hospitalisation a eu lieu au sein d'une unité d'hospitalisation traditionnelle au sein d'une unité rattachée au CETD.

Les patients étaient hospitalisés pour une période de trois semaines.

Au préalable, à tous les patients ayant un capital veineux insuffisant était proposée une pose d'une voie d'abord centrale. Après une autorisation écrite, une pose d'une voie centrale de type PIC-LINE était organisée le matin du premier jour d'hospitalisation.

Dès leur prise en charge le médecin rappelait aux patients les modalités du sevrage :

- aucune automédication sauvage d'opiacé
- mise en place d'une PCA de morphine
- la suspension des traitements tricycliques remplacés par l'administration de tricycliques intraveineux à dose progressive par palier de 25 mg jusqu'à la dose de 150 mg. Cette dernière était maintenue pendant cinq jours consécutifs.
- l'évaluation médicale clinique quotidienne afin de dépister un syndrome de sevrage, des effets secondaires des tricycliques, une évaluation de la sensation douloureuse et l'état psychique du patient. La vigilance était également portée sur les risques liés à l'hospitalisation.

Une prise en charge psychologique au cours du de l'hospitalisation était proposée aux patients.

L'interrogatoire médical et l'examen clinique étaient suivis systématiquement de la réalisation d'un électrocardiogramme et d'examens complémentaires si besoin.

Dès le premier jour d'hospitalisation, on procédait à la mise en place d'une pompe de morphine intraveineuse par PCA. Le médecin programmait le débit continu (DC), le bolus permis et la période réfractaire.

La quantité de morphine initiale en débit continu (DC) et boli est calculée à partir des tables d'equi-analgésies (- 10%). L'éducation à la manipulation du boîtier était assurée par l'équipe infirmière. Les doses sont ensuite diminuées d'environ 20% tous les 3 à 5 jours selon la tolérance.

3. critères de sélection de la population étudiée :

L'indication du sevrage au cours d'une hospitalisation avait été posée préalablement au cours d'une consultation par l'algologue référent.

Nous avons obtenu une file active de 43 patients.

Les caractéristiques retenues étaient :

- sexe
- l'âge des patients en année au moment du sevrage
- la pathologie impliquée dans la douleur
- la molécule surconsommée
- l'équivalente morphine orale (EMO) journalier, en milligramme
- la durée d'exposition en année
- la présence d'autres addictions.

Les patients exclus : patients ayant déjà été hospitalisés pour un sevrage médicamenteux, les patients ayant développé une pharmacodépendance aux opioïdes faibles (tramadol, codéine) et les patients présentant une contre-indication à l'administration de tricycliques.

4. matériel, support

Le recueil des données s'est fait à partir du dossier médical papier et du dossier médical informatisé des patients : Cristalnet, Easily.

Nous avons également utilisé une enquête réalisée par l'équipe de CETD en 2015 couvrant la période 2013-2015 auprès des patients au moins 6 mois après leur sevrage.

Les données manquantes étaient relevées à partir du dossier de soin infirmier.

Une revue systématique de la littérature d'octobre 2016 à novembre 2018.

Les mots clés utilisés étaient :

- Francophones : douleur chroniques, opioïdes forts, sevrage, mésusage, -Anglophones
- :strong opioids, chronic pain, withdrawal weaming, misuse

5. analyse statistique :

Les variables avaient été dressées sur un tableau sur le logiciel Excel. Elles ont été décrites une à une.

Les données quantitatives ont été traitées par les minimum et le maximum, l'écart type et la moyenne.

Les données qualitatives ont été décrites à l'aide d'effectif et de pourcentage.

La lecture à plusieurs reprises des dossiers médicaux informatisés et des dossiers papiers, des dossiers infirmiers ont permis de corriger les données aberrantes et les données manquantes.

II. Résultats

De janvier 2013 à décembre 2017, on comptait 43 patients douloureux chroniques pour lesquels une hospitalisation était programmée pour un sevrage en opioïdes au CETD de Bron.

Sept dossiers de patients ont été exclus :

- Deux patients avaient présenté une pharmacodépendance aux opioïdes faibles.
- Une patiente était hospitalisée pour une deuxième tentative de sevrage.
- Un patient ne s'était pas présenté à la convocation d'hospitalisation.
- Deux patients ont interrompu leur hospitalisation (effets secondaires aux tricycliques et syndrome de manque)
- un dossier n'a pas pu être exploité du fait de données manquantes.

Au final, notre étude portait sur 37 patients hospitalisés pour un sevrage au CETD de Bron entre 2013 et 2017.

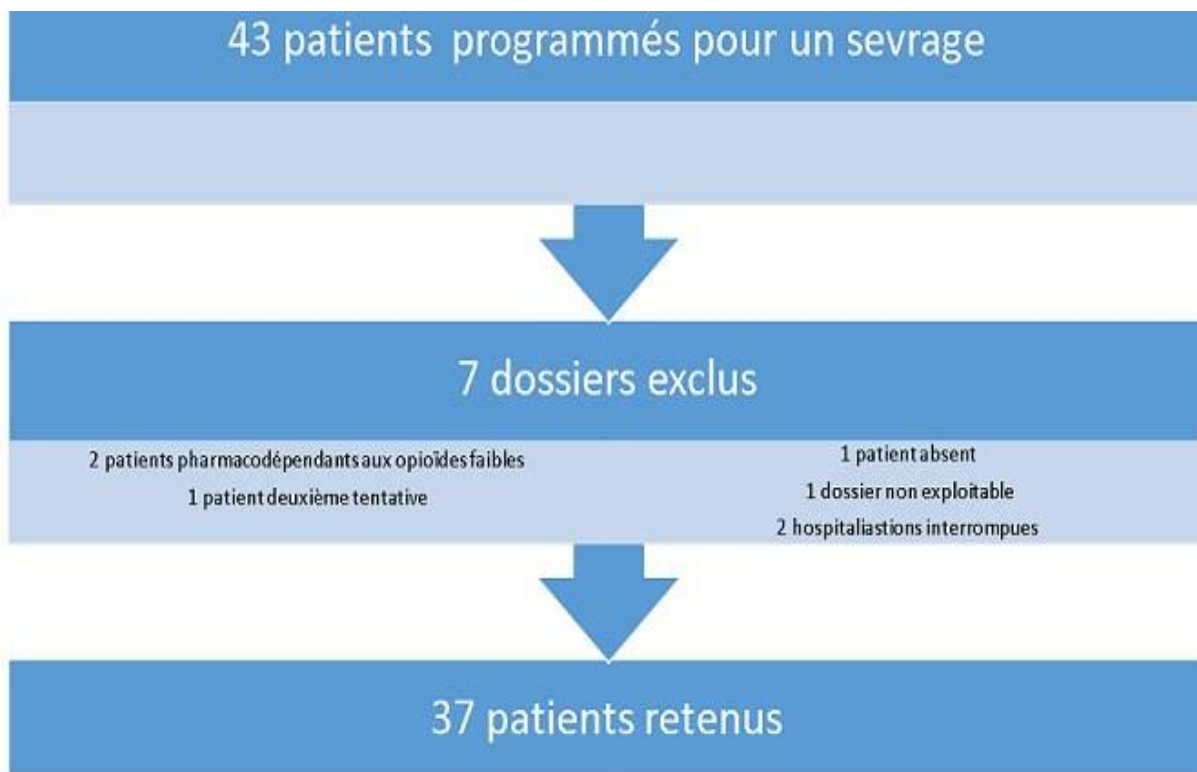


Figure 1 : Flow chart

Caractéristiques des 37 patients pris en charge pour un sevrage en opioïdes forts entre 2013 et 2017

	Nombre de patients (pourcentage)
Sexe féminin/masculin	16/22 (43%/57%)
Age moyen (années)	45 (18-69)
Douleur traitée (n=37)	
Radiculalgie	9 (24%)
Douleur neuropathique périphérique	5(13%)
Lombosciatalgie	4 (10,81%)
Néuralgie cervico brachiale	4(10.81%)
Avulsion plexus brachial	2(5.40%)
Fibromyalgie	2(5.40%)

Opiïde à l'entrée (n=37)

Morphine LP+LI	11(29.7%)
Morphine orale monothérapie	2(5.40%)
Morphine SC	2(5.40%)
Oxycodone en monothérapie	5(13%)
Oxycodone en association	2(5.40%)
Fentanyl transdermique +morphine LI	3(8.10%)
Fentanyl d'action rapide en monothérapie	3(8.10%)
Fentanyl d'action rapide en association	4(10.81%)

Traitement de sortie introduit

Tricycliques	30 (81%)
Oxycodone	2(5.40%)

Fentanyl transdermique	1 (2.70%)
TSO (méthadone)	2(5.40%)
Morphine (LP ou LI)	2(5.40%)

Trouble psychiatrique associé (n=

Dépression	
Syndrome anxiodépressif	8(21.1%)
Trouble émotionnel	6(16.21%)
Syndrome post traumatique	1 (2.70%)
Tentative de suicide	1 (2.70%)
Aucun	2 (5.40%)
	11(29.7%)

Autre dépendance (n=37)

Tabac	22 (59.46%)
Alcool	5(13.51%)
Médicaments	4 (10.81)
Cannabis	2 (5.40%)

1) Caractéristiques des patients :

a. Sexe

Parmi les 37 patients hospitalisés pour un sevrage en OF, on comptait seize femmes (43 %) et vingt-et-un homme (57%). (Soit un sex ratio de 1.32).

La répartition des patients selon le sexe est décrite pour chaque année entre 2013 et 2017 (figure 2).

La distribution était très variable selon les années.

b. Âge

L'Age des patients variait entre 18 ans et 69 ans.

La moyenne d'âge était de 45 ans (écart type =11.55).

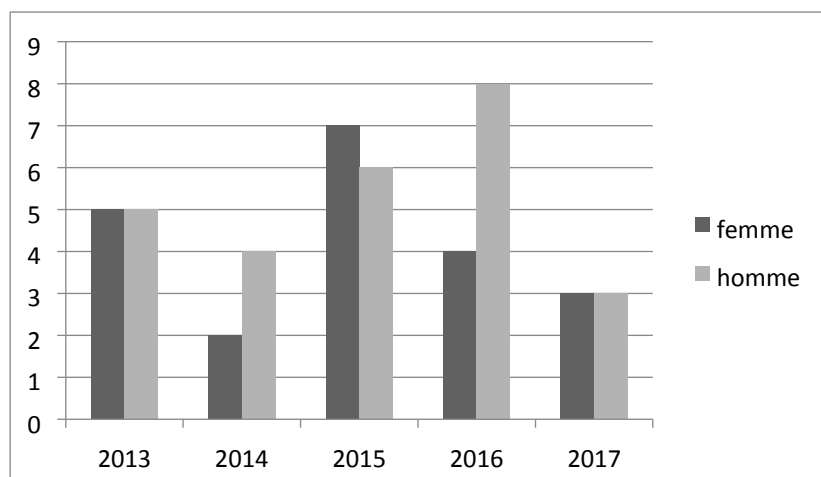


Figure2 : répartition de la population selon le sexe pour chaque année entre 2013 et 2017

2) Les types de douleurs traitées

a. Les types de douleurs pour lesquelles les patients recevaient un OF

D'après cette étude, il apparaît que les OF étaient utilisés pour traiter des pathologies douloureuses d'étiologie variée.

Les quatre étiologies les plus fréquentes étaient les douleurs radiculaires, les douleurs rhumatologiques, les névralgies cervico brachiales (NCB) et les douleurs neuropathiques périphériques.

Répartition des types de douleurs

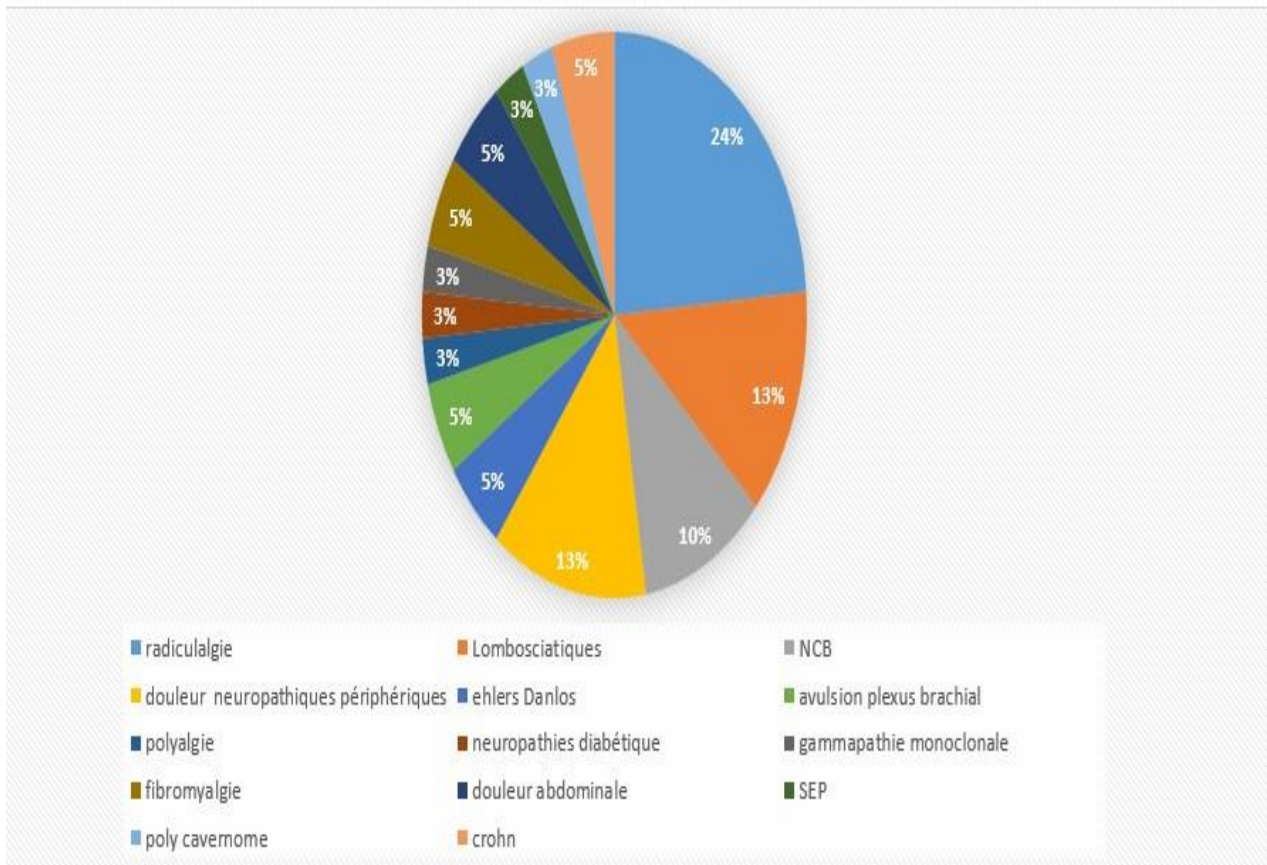


Figure 3: répartition des types de douleurs

b. Maladies psychiatriques

La comorbidité psychiatrique était renseignée pour 30 patients (81%)

On comptabilisait une atteinte psychiatrique pour 19 patients avaient une atteinte psychiatriques et 11 patients étaient indemnes.

Aucune précision était notée pour 7 patients, soit près de 19% de données manquantes.

Plus de la moitié (51.3%) des patients (n=37) présentait une maladie psychiatrique au moment du sevrage.

Le sexe ratio était de 9 hommes (47%) pour 10 des femmes (52%).

Parmi les troubles psychiatriques recensés, la dépression (n=8) représentait 42.1% des pathologies psychiatriques au moment de la prise en charge (n=19).

Les pathologies les plus fréquentes sont :

-la dépression ; elle touchait 6 femmes sur 16(37.5%) et 2 hommes sur 22 (9%)

-le syndrome anxiodépressif ; il touchait 5 hommes sur 22 (22.7%).

Les types des pathologies psychiatriques associées au moment du sevrage sont détaillées sur le tableau.

Tableau 2: effectifs des patients présentant une Pathologie psychiatrique au moment du sevrage selon le sexe

	Femme	Homme
Dépression	6	2
Syndrome anxieux dépressif	1	5
Syndrome post traumatique	0	1
Trouble émotionnel	0	1
Bipolarité	1	0
Tentative de suicide	1	1
Total	9	10

3) Les caractéristiques du mésusage.

a. Les molécules utilisées

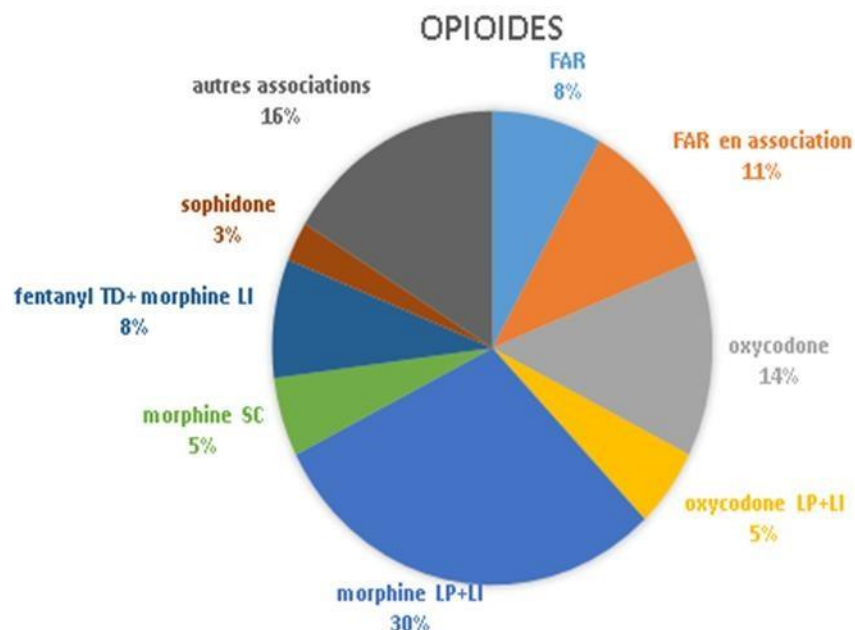
Avec 30 % d'utilisation le sulfate de morphine, molécule de référence, était le plus utilisé (n=37 patients).

Il apparaît une utilisation des FAR en monothérapie ou associés de plus de 17 %.

L'oxycodone se situe en troisième position des molécules prescrites dans le cadre de douleurs chroniques avec 19% d'utilisation en monothérapie ou en association.

Une multitude de combinaisons des OF entre eux intitulée « autres associations » représentait 16% des prescriptions.

Répartition des opioïdes forts prescrits



b.

L'équivalent morphinique oral

L'équivalent morphinique oral (EMO), exprimé en milligramme, correspond à la dose quotidienne d'OF consommé. Il est utilisé pour comparer les prescriptions.

La dose minimale consommée était de 50 mg d'EMO.

La dose maximale consommée était de 1340 mg d'EMO.

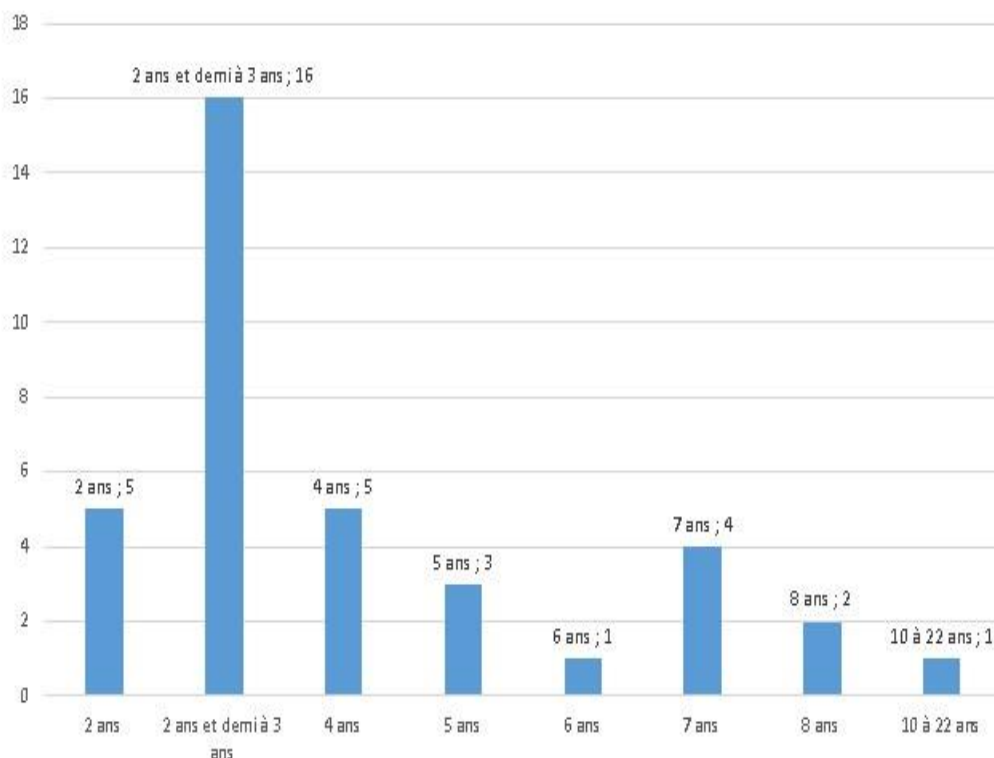
La dose moyenne consommée était de 219 mg ; avec un écart type de 241.45

c. La durée de consommation des opioïdes

La durée de consommation de l'opioïde est la durée en année depuis laquelle le patient avait été exposé à un opioïde.

Dans cette étude, la durée moyenne de consommation d'opioïdes forts avait été de 5.24 ans avec un écart type 4.11 ans. La durée de consommation minimum était de 2 ans et la durée de consommation maximum était de 22 ans.

Répartition selon la durée d'usage



4) Les autres dépendances

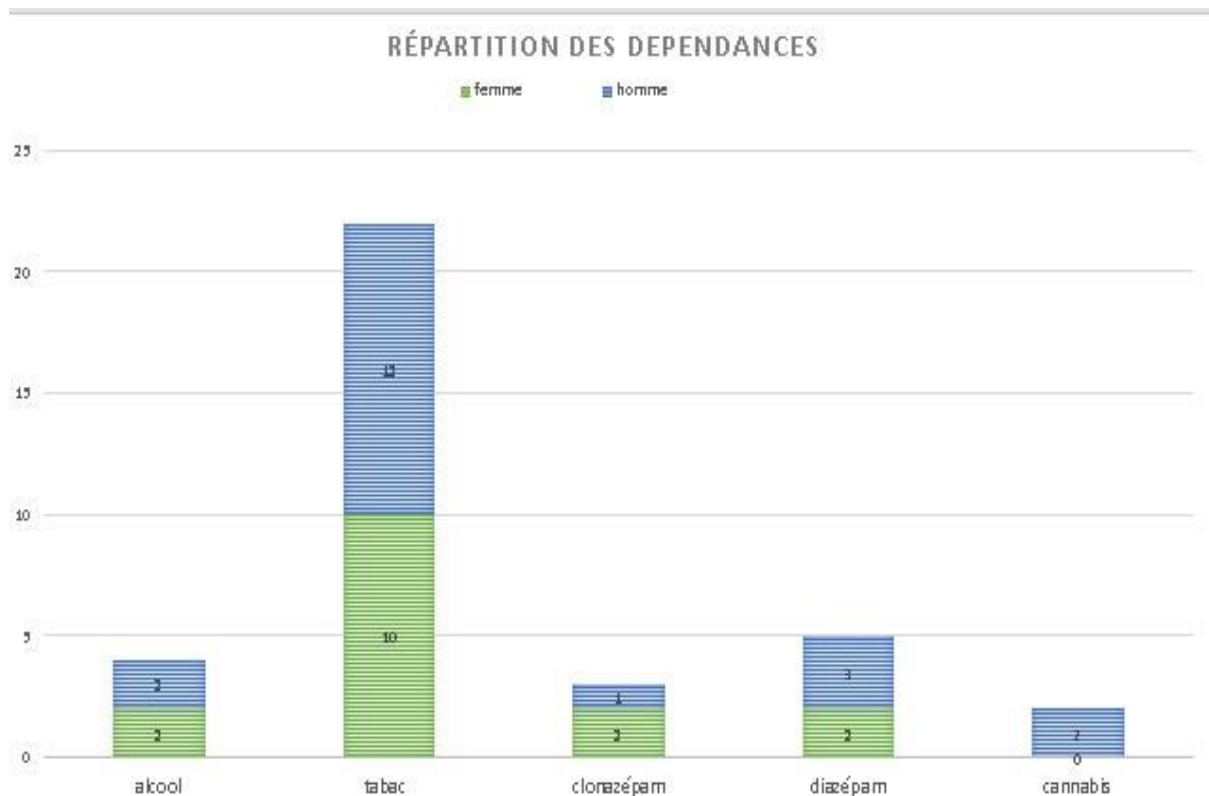
Près du quart (24.3%) des patients (n=37) déclaraient avoir recours à une substance psychoactive tels que l'alcool, les médicaments ou d'autres drogues illicites.

Le recours à d'autres substances psychoactives était retrouvé chez les deux sexes sauf pour le cannabis.

A peu moins du quart (21.6%) des patients présentait une pharmacodépendance à des médicaments (n=8) tels que le diazépam (13.5%) et le clonazépam (8%).

Sur l'ensemble de l'étude, seulement 2 hommes déclaraient la consommation régulière de cannabis (5%).

La dépendance au tabac était dominante avec 22 patients fumeurs (n=37), soit près de 60%.



5) Les caractéristiques des patients non sevrés.

On compte 8 patients (21.62%) qui ont conservés un OF à leur sortie d'hospitalisation.

La moyenne d'âge était de 47.8 ans.

Le sex ratio est de 5 femmes pour 3 hommes.

La durée d'exposition moyenne était de 6 ans.

L'EMO moyen était de 225.6 mg.

Les FAR en monothérapie ou en association représentait la moitié (50%) des OF utilisés.

sexe	âge	douleur	opioïde	EMO	durée	Traitement de sortie	Tabac	alcool	autre	Antécédent psychiatrique
F	18	Ehlers Danlos	FAR	360	2	oxycodone	0	0	0	aucun
M	37	NCB	Morphine LP+LI	200	2	fentanyl TD tricycliques	1	1	1	dépression
F	51	cavernome multiple	FAR Fentanyl TD	480	3	buprénorphine Tricycliques	0	0	0	dépression
F	44	Crohn	FAR Fentanyl TD	90	7	morphine LP tricycliques	1	0	0	aucun
M	68	radiculalgie	morphine SC	120	7	TSO	0	0	0	aucun
F	49	radiculalgie	oxycodone Morphine LP	120	2	TSO	1	0	0	?
M	55	NCB	fentanyl TD	120	5	morphine LP Cyamémazine clobazam	1	0	0	dépression
F	61	Douleur abdominale	FAR Morphine intrathécale	315	22	oxycodone	0	0	0	Dépression TS

Figure 6 : caractéristiques des patients non sevrés

III discussion

L'objectif de cette étude rétrospective est l'analyse de la prise en charge du sevrage des patients douloureux chroniques pharmacodépendants aux OF. Elle concerne une population de 37 patients majoritairement des hommes, d'âge moyen de 45 ans. L'exposition moyenne aux OF était de 5 ans. En monothérapie ou en association, les molécules les plus impliquées dans la pharmacodépendance sont les FAR, la morphine et l'oxycodone. L'EMO journalier moyen était de 219 mg. La dépendance au tabac est concomitante à la pharmacodépendance aux OF. La dépression et le syndrome anxiodépressif sont les pathologies psychiatriques associées au moment du sevrage. Le taux de réussite du sevrage était de 80%, le recours aux FAR était prépondérant et constitue un facteur de risque de mauvais pronostic à la réussite du sevrage complet.

1. Discussion sur la méthode

1.1 Points forts de l'étude

Il existe peu d'étude similaire dans la littérature.

Cette étude avait été faite de façon exhaustive : toutes les patientes et tous les patients programmés pour un premier sevrage en OF avaient été inclus afin d'éviter un biais de recrutement.

Notre étude se déroulait sur une période : ce qui peut être suffisamment représentative de l'activité annuelle d'un centre de la douleur régionale.

Ce travail avait été réalisé sur une période de 5 ans ; trente-sept dossiers avaient pu être exploités ; il semblerait qu'ainsi le biais de sélection soit minimisé.

Le recueil des données avait été rétrospectif donc l'étude n'avait pas influencé nos collègues dans leur comportement ou sur la tenue des dossiers. De plus, celle-ci avait été faite à partir de logiciels informatiques Cristalnet et Easily fiables quant aux informations contenues.

1.2 Limites de l'étude

Cette étude reste uni centrique, il n'y avait pas de groupe contrôle mais notre but premier est de décrire la prise en charge du CETD de Bron.

Nous avons exclu les patients venant pour une deuxième tentative de sevrage afin de limiter l'impact sur les données chiffrées (l'EMO et molécule utilisée) cependant cela ne concernait qu'un seul dossier.

On peut noter également que nos résultats sont dépendants des informations recueillies dans les dossiers informatisés.

Certains des éléments recueillis (habitus toxiques) auprès de nos patients, sont déclaratifs et peuvent constituer un biais de mémoire ou de « désirabilité ».

Tout au long du sevrage, l'accompagnement relationnel que la prise en charge psychologique des patients sont primordiaux, cependant il n'apparaît pas dans cette étude, ce qui constitue une limite.

Dans la perspective de prise en charge globale du patient, dans ses dimensions biopsychosociales, on aurait pu inclure l'histoire de la douleur afin d'analyser son impact dans la réussite du sevrage.

Le vécu (ressenti, syndrome de manque) du patient n'a pas été exploré. C'est une donnée qualitatif difficile à explorer dans une étude rétrospective.

Il aurait été intéressant également d'évaluer le Doctor Shopping de nos patients pour mieux cerner l'étiologie et les outils du mésusage et en assurer par la suite une meilleure prévention.

Des études complémentaires, prospectives, sont nécessaires pour confirmer ces résultats et préciser les facteurs de pronostic du succès du sevrage en opioïdes réalisé en milieu hospitalier.

2. Discussion sur la méthode

Ce procédé décrit est une méthode standardisée envisageable pour le sevrage hospitalier en OF chez les patients douloureux chronique, néanmoins il présente des limites :

- il n'est pas applicable aux patients intolérants aux tricycliques.
- la durée d'hospitalisation de 3 semaines est trop longue.
- le coût de l'hospitalisation.

On déplore aussi l'absence de structure dédiée avec un personnel paramédicale formé afin d'assurer une prise en charge optimale du sevrage.

Le protocole du CETD des hospices de Lyon inclus les opioïdes faibles qui présentent également des propriétés addictogènes, cependant il n'est pas décrit de phénomène d'hyperalgésie.

3. Discussion sur les résultats

3.1 Caractéristiques des patients

On retrouve les facteurs de risque de mésusage cohérents à la littérature : le sexe masculin, le jeune âge, la présence de troubles psychiatriques, l'utilisation concomitante d'autres substances psycho actives et la dépendance au tabac .néanmoins il existe d'autres éléments à considérer à l'avenir tel que les facteurs génétiques impliqués dans la pharmacodépendance.(20) .L'avènement de la médecine de précision avec le profil génétique des récepteurs nociceptifs(21) est une voie prometteuse dans la complexe prise en charge thérapeutique de la douleur chronique.

3.2 Les pathologies

Les douleurs chroniques rachidiennes et les douleurs ostéo articulaires (22) sont les douleurs les plus fréquentes. Notre étude retrouve cette tendance : le recours aux OF concerne les radiculalgies, les lombosciatalgies et les névralgies cervico-brachiales. De plus de par sa situation géographique (le CETD est situé dans l'hôpital neurologique) et sa proximité avec le service de neurochirurgie, 50% des consultations adultes au CETD de Bron concernent des douleurs neuropathiques (périphériques ou centrales) ou de l'extrémité céphalique (migraines, algies vasculaires de la face, névralgies trigéminales...).

La dépression est souvent associée aux douleurs chroniques (23). Malgré des données manquantes des troubles psychiatriques associées aux douleurs chroniques, notre travail fait le même constat.

3.3. Les molécules impliquées dans la pharmacodépendance.

Il apparait une large place des OF au long cours utilisés dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses (4).

La pharmacodépendance de la morphine est majoritaire, puis sont impliquées l'oxycodone et le FAR. Celle-ci présente les caractéristiques(24) des molécules les plus addictogènes. Une étude récente montrait que les prescriptions d'opioïdes pour lesquelles le risque de de mésusage était le plus élevé en France concernaient la morphine, la codéine et la buprénorphine(17)

L'équivalent morphine oral quotidien oscille entre 50 mg à 1340 mg d'EMO. Ces chiffres sont en dessous des données nationales : 1687 mg à 2236 mg d'EMO entre 2004 et 2015 (25)

3.4 Le sevrage

Notre étude rétrospective retrouve un taux sevrage complet de 80%. A leur sortie les autres patients sortaient avec un OF à libération lente ou un traitement substitutif. C'est une stratégie thérapeutique qui suit les recommandations de la société Française de traitement de la douleur publiée en 2016.(26)

Dans notre analyse, le recours aux tricycliques est systématique. En effet les données pharmacologiques décrivent l'intérêt de cette classe thérapeutique (27,28).

L'utilisation, moins systématiques, des neuroleptiques, ils étaient efficace pour traiter le syndrome de manque et les comorbidités(29) associées.

3.Revue de la littérature

Très peu d'article abordent le sevrage complet ou partiel des patients douloureux chroniques en OF. Les principaux articles concernent les traitements de substitution (30).Cependant une revue systématique de la littérature retrouve un seul article traite le sevrage hospitalier en OF (31). Un second décrit un sevrage sous couvert de la kétamine. Un dernier article rapporte le vécu du patient de son du sevrage et de son impact (32).

Conclusion :

L'utilisation aux long court des opioïdes forts dans la prise en charge des douleurs chroniques engendre non seulement une pharmacodépendance mais aussi un phénomène de tolérance et une hyperalgésie induite aux opioïdes. Celle-ci est fortement impliquée dans la chronicisation de la douleur.

La société française d'étude de de traitement de la douleur a publié récemment des recommandations pour l'utilisation des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse chez l'adulte. Pour autant, à l'heure actuelle, on déplore l'absence de consensus sur la prise en charge de la pharmacodépendance à ces médicaments (arrêt progressif, diminution de dose, switch ou traitement de substitution).

Cette étude rétrospective, analyse un protocole hospitalier de prise en charge qui a montré une efficacité pour le sevrage en opioïde fort chez les patient douloureux chroniques. Elle a permis un sevrage total ou partiel dans près de 80 % des cas. Le sexe masculin, l'âge moyen, une comorbidité psychiatrique tel que la dépression et une dépendance au tabac sont les caractéristiques de pharmacodépendance. Les principales pathologies pour lesquelles sont prescrits les opioïdes forts sont les douleurs radiculaires et les douleurs rhumatologiques. Le recours à la fentanyl d'action rapide est la forme la plus résistante au sevrage.

Cette méthode propose un arrêt progressif complet de l'opioïde sous couvert de traitements pharmacologiques (tricycliques, d'anxiolytiques voir de neuroleptiques) en prenant en compte tous les aspects multidimensionnels biopsychosociaux de la douleur chronique.

Il n'en demeure pas moins la nécessité de faire une place à la prévention primaire du mésusage, pour promouvoir le bon usage des antalgiques opioïdes et en limiter les risques auprès des patients et des professionnels.

BIBLIOGRAPHIE :

1. Bouhassira D, Attal N. Douleurs neuropathiques. Arnette; 2012. 156 p.
2. Ambriz-Tututi M, Alvarado-Reynoso B, Drucker-Colín R. Analgesic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in patients with chronic low back pain. Bioelectromagnetics [Internet]. 1 déc 2016 [cité 29 nov 2018];37(8):527-35. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/bem.22001>
3. Vergne-Salle P, Laroche F, Bera-Louville A, Marty M. Les opioïdes forts dans les douleurs ostéo-articulaires non cancéreuses : revue de la littérature et recommandations pour la pratique clinique : « Les recommandations de Limoges 2010. Douleurs Eval - Diagn - Trait. 1 déc 2012;13(6):259-75.
4. Centre d'Addictovigilance responsable du programme : Centre d'Addictovigilance de Bordeaux. Résumé des résultats de l'enquête ASOS 16 [Internet]. [cité 10 sept 2018]. Disponible sur: http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/resume_asos_2016.pdf
5. Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur (SFETD). Livre blanc de la douleur 2017 État des lieux et propositions pour un système de santé éthique, moderne et citoyen [Internet]. Disponible sur: http://www.sfetddouleur.org/sites/default/files/u3349/Livres/livre_blanc-2017-10-24.pdf
6. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. PAIN [Internet]. juin 2008 [cité 23 nov 2018];136(3):380-7. Disponible sur: <http://www.hal.inserm.fr/inserm00326893/document>
7. Hider-Mlynarz K, Cavalié P, Maison P. Trends in analgesic consumption in France over the last 10 years and comparison of patterns across Europe: Trends in analgesic consumption in France and pattern of use in Europe. Br J Clin Pharmacol [Internet]. 2018;84(6):1324-34
8. Risques liés à l'utilisation de l'oxycodone, antalgique opioïde de palier III - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 22 nov 2018]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/Sinformer/Points-d-information-Points-d-information/Risques-lies-a-l-utilisation-de-loxycodone-antalgique-opioide-de-palier-III-Point-d-information>
9. Miller NS ST, Barkin RL. Effects of Opioid Prescription Medication Dependence and Detoxification on Pain Perceptions and Self-Reports.
10. Chang G, Chen L, Mao J. Opioid Tolerance and Hyperalgesia. Med Clin North Am [Internet]. mars 2007 [cité 10 nov 2018];91(2):199-211. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002571250600109X>
11. Taylor BK, Corder G. Endogenous Analgesia, Dependence, and Latent Pain Sensitization. In: Taylor BK, Finn DP, éditeurs. Behavioral Neurobiology of Chronic Pain [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014 [cité 10 nov 2018]. p. 283-325. (Current Topics in Behavioral Neurosciences). Disponible sur:

https://doi.org/10.1007/7854_2014_351

12. Brady KT, McCauley JL, Back SE. Prescription Opioid Misuse, Abuse, and Treatment in the United States: An Update. *Am J Psychiatry* [Internet]. janv 2016 [cité 23 nov 2018];173(1):18-26. Disponible sur: <http://ajp.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.2015.15020262>
13. Griffin ML, Bennett HE, Fitzmaurice GM, Hill KP, Provost SE, Weiss RD. Health-related quality of life among prescription opioid-dependent patients: Results from a multi-site study. *Am J Addict* [Internet]. juin 2015 [cité 23 nov 2018];24(4):308-14. Disponible sur: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=s3h&AN=102498455&lang=fr&site=ehost-live>
14. Cicero TJ, Ellis MS, Surratt HL, Kurtz SP. The Changing Face of Heroin Use in the United States: A Retrospective Analysis of the Past 50 Years. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 1 juill 2014 [cité 23 nov 2018];71(7):821-6. Disponible sur: <http://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/1874575>
15. Hartwell EE, Pfeifer JG, McCauley JL, Moran-Santa Maria M, Back SE. Sleep disturbances and pain among individuals with prescription opioid dependence. *Addict Behav* [Internet]. oct 2014 [cité 23 nov 2018];39(10):1537-42. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306460314001749>
16. Glossaire - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 24 nov 2018]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Glossaire/\(filter\)/P#term_607](https://www.ansm.sante.fr/Glossaire/(filter)/P#term_607)
17. Pauly V, Lapeyre-Mestre M, Braunstein D, Rueter M, Thirion X, Jouanjus E, et al. Detection of signals of abuse and dependence applying disproportionality analysis. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. févr 2015 [cité 23 nov 2018];71(2):229-36. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00228-014-1783-x>
18. Rolland B, Bouhassira D, Authier N, Auriacombe M, Martinez V, Polomeni P, et al. Mésusage et dépendance aux opioïdes de prescription : prévention, repérage et prise en charge. *Rev Médecine Interne* [Internet]. août 2017 [cité 29 nov 2018];38(8):539-46. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0248866317300218>
19. Fentanyl transmuqueux : Rappel de ses effets indésirables et de la nécessité de bien respecter ses indications - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 29 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Fentanyl-transmuqueux-Rappel-de-ses-effets-indesirables-et-de-la-necessitede-bien-respecter-ses-indications-Point-d-Information>
20. Roche-Xavier L, Barreau M, Chatti I, Libert F, Boulamery A, Authier N. Pharmacogénétique, addiction et opioïdes. *Douleur Analgésie* [Internet]. 1 déc 2013 [cité 14 sept 2018];26(4):226-33. Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s11724-013-0353-9>

21. Dib-Hajj SD, Cummins TR, Black JA, Waxman SG. Sodium Channels in Normal and Pathological Pain. *Annu Rev Neurosci* [Internet]. 2010 [cité 29 nov 2018];33(1):325-47. Disponible sur: <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-060909-153234>
22. Guillemin F. Évolution récente de l'épidémiologie des maladies rhumatismales. *Rev Rhum* [Internet]. nov 2016 [cité 29 nov 2018];83:A21-5. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1169833016302009>
23. Chronic low back pain and the risk of depression or anxiety symptoms: insights from a longitudinal twin study [Internet]. [cité 27 nov 2018].
24. Opioides et risques addictifs, comment les prévenir ? Questions posées aux Dr S. Robinet, Dr C. Lucas, Dr J. Bernard et Pr N. Franchitto. *Douleurs Éval - Diagn - Trait* [Internet]. déc 2017 [cité 29 nov 2018];18(6):305-12. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1624568717301439>
25. Chenaf C, Kaboré J-L, Delorme J, Eschalier A. Usage et mésusage des antalgiques opioïdes en France entre 2004 et 2015. *Rev Epidemiol Santé Publique*. 1 déc 2016;64:S303-4.
26. Moisset X, Trouvin A-P, Tran V-T, Authier N, Vergne-Salle P, Piano V, et al. Utilisation des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse chez l'adulte. Recommandations françaises de bonne pratique clinique par consensus formalisé (SFETD). *Presse Médicale* [Internet]. avr 2016 [cité 29 nov 2018];45(4):447-62. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0755498216000804>
27. Avancées dans le traitement pharmacologique des douleurs neuropathiques. *Rev Neurol (Paris)* [Internet]. 1 déc 2011 [cité 29 nov 2018];167(12):930-7. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0035378711003729>
28. Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, Jensen TS. Antidepressants in the Treatment of Neuropathic Pain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* [Internet]. 1 juin 2005 [cité 21 nov 2018];96(6):399-409. Disponible sur: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1742-7843.2005.pto_96696601.x
29. Calandre EP, Rico-Villademoros F. The Role of Antipsychotics in the Management of Fibromyalgia. *CNS Drugs* [Internet]. févr 2012 [cité 27 nov 2018];26(2):135-53. Disponible sur: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=s3h&AN=73983894&lang=fr&sit e=ehost-live>
30. Saadan M, Scuvée-Moreau J, Seutin V. PRINCIPES DU TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE DE L'ADDICTION. *Rev Med Liège*. :7.
31. Faure D, Giniès P, Eiden C, Portet L. Opioides forts dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses : analyse rétrospective de patients pris en charge pour un sevrage. *Thérapie*. 1 nov 2013;68(6):385-92.
32. Khetta M, Chambellan S, Rouille C, Meurice MK, Avenel G, Pouplin S. Impact du sevrage hospitalier en opioïdes forts chez les patients atteints de douleurs chroniques non

cancéreuses : évaluation de la douleur et de la vie quotidienne plus de 6 mois après le sevrage.

Douleurs Eval - Diagn - Trait [Internet]. 2017

ANNEXES

Questionnaire douleur Saint-Antoine (QDSA)

Évaluation : Initiale ☐ Intermédiaire ☐ Finale ☐ DATE : _____

Renseignements socio-administratifs :

Nom _____ Prénom _____

Évaluation : Initiale ☐ Intermédiaire ☐ Finale ☐ DATE : _____

Renseignements socio-administratifs :

Nom _____ Prénom _____

Évaluation : Initiale ☐ Intermédiaire ☐ Finale ☐ DATE : _____

Renseignements socio-administratifs :

Nom _____ Prénom _____

Vous trouvez ci-dessous une liste de mots utilisés par certaines personnes pour décrire une douleur. Afin de préciser la douleur que vous ressentez en général, entourez les mots le plus exacts pour décrire votre douleur (un mot maximum par paragraphe) et donner-lui une note de 0 à 4 à l'aide du tableau ci-dessous :

- Vous trouvez ci-dessous une liste de mots utilisés par certaines personnes pour décrire une douleur. Afin de préciser la douleur que vous ressentez en général, entourez les mots le plus exacts pour décrire votre douleur (un mot maximum par paragraphe) et donner-lui une note de 0 à 4 à l'aide du tableau ci-dessous :
- 0 = Absent ou pas du tout
1 = Faible ou un peu
2 = Modéré ou moyennement
3 = Fort ou beaucoup
4 = Extrêmement fort ou extrêmement

A	Batterie ments	_____	E	Tiraillement	_____	K	Ne usée use	_____	
	Pubertés	_____		Etie ment	_____		Suffocante	_____	
	Eclanc ments	_____		Déte rsion	_____		Syncope le	_____	
	En éclai nes	_____		Déchirure	_____				
	Décharges électriques	_____		Torsion	_____				
	Coup de marteau	_____				L	Inqu éta nte	_____	
							Opre sante	_____	
							Angoissant	_____	
B	Rayonnante	_____	F	Chaleur	_____	M	Harce lante	_____	
	Imad iante	_____		B rûlure	_____		Obsédante	_____	
								Cruelle	_____
C	Piqûre	_____	G	Froid	_____			Torturante	_____
	Coupure	_____		Glace	_____			Supplicant	_____
	Pénétrante	_____							
	Trans pira nt	_____	H	Picote ments	_____	N	Gé nante	_____	
Coup de poignard	_____	Fourmille ments		_____	Désagréa ble		_____		
		Déma ngeaisons		_____	Pénible		_____		
								Insupporta ble	_____
D	Pincement	_____	I	Engourdisse ment	_____	O	Enervante	_____	
	Ser ment	_____		Lourd ur	_____		Exaspé rant	_____	
	Compression	_____		Soud e	_____		Horripilante	_____	
	Ecras ement	_____							
	En étau	_____	J	Fatiga nte	_____	P	Déprimante	_____	
	Broie ment	_____		Ep uisante	_____		s uicidaire	_____	

ANNEXE 1 : le questionnaire douleur Saint Antoine

ANNEXE 2 : opioid risk tool

Appréciation du risque relié aux analgésiques opiacés			
		Femme	Homme
1) Antécédent familial d'abus d'une substance	Alcool	☐ ₁	☐ ₃
	Drogues illicites	☐ ₂	☐ ₃
	Autre	☐ ₄	☐ ₄
2) Antécédent personnel d'abus d'une substance	Alcool	☐ ₃	☐ ₃
	Drogues illicites	☐ ₄	☐ ₄
	Médicaments d'ordonnance	☐ ₅	☐ ₅
3) Âge (sujets de 16 à 45 ans)		☐ ₁	☐ ₁
4) Antécédent de violence sexuelle pendant l'enfance		☐ ₃	☐ ₀
5) Trouble psychologique	Trouble de l'attention, trouble bipolaire, trouble obsessionnel compulsif, schizophrénie	☐ ₂	☐ ₂
	Dépression	☐ ₁	☐ ₁
Cotation : Faible (0 à 3), Modéré (1 à 7), Elevé (8 +)			

ANNEXE 3 : le questionnaire POMI

Prescription Opioid Misuse Index (POMI) – Auto-questionnaire de dépistage d'un comportement de mésusage d'un antalgique opioïde (version française non validée)

	Répondez le plus spontanément possible à ces 6 questions sur vos médicaments antalgiques	
Vous arrive-t-il de prendre plus de médicaments (c'est à dire une dose plus importante) que ce qui vous est prescrit ?	☐ OUI	☐ NON
Vous arrive-t-il de prendre plus souvent vos médicaments (c'est-à-dire raccourcir le temps entre deux prises) que ce qui vous est prescrit ?	☐ OUI	☐ NON
Vous arrive-t-il de faire renouveler votre traitement contre la douleur plus tôt que prévu ?	☐ OUI	☐ NON
Vous arrive-t-il de vous sentir bien ou euphorique après avoir pris votre médicament antalgique ?	☐ OUI	☐ NON
Vous arrive-t-il de prendre votre médicament antalgique parce que vous êtes tracassé ou pour vous aider à faire face à des problèmes autres que la douleur ?	☐ OUI	☐ NON
Vous est-il arrivé de consulter plusieurs médecins y compris les services d'urgence pour obtenir vos médicaments antalgiques ?	☐ OUI	☐ NON
SCORE TOTAL		

Chaque réponse OUI compte 1 point et chaque réponse NON 0 point. La somme des points (entre 0 et 6) permet de calculer le score. Un score supérieur ou égal à 2 est considéré comme positif et objective une situation de mésusage.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.