



**HAL**  
open science

# Pratiques des médecins généralistes de l'ancienne région Languedoc-Roussillon concernant la prise en charge de la douleur aiguë nociceptive chez les patients sous traitement de substitution aux opiacés

Virginie Lacaisse

## ► To cite this version:

Virginie Lacaisse. Pratiques des médecins généralistes de l'ancienne région Languedoc-Roussillon concernant la prise en charge de la douleur aiguë nociceptive chez les patients sous traitement de substitution aux opiacés. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03327697

**HAL Id: dumas-03327697**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03327697>**

Submitted on 27 Aug 2021

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE DE MONTPELLIER-NIMES

**THESE**

**Pour obtenir le titre de  
Docteur en Médecine**

Présentée et soutenue

Par

**Virginie LACAISSÉ**

Le 24 Juin 2021

Titre :

**PRATIQUES DES MEDECINS GENERALISTES DE L'ANCIENNE REGION  
LANGUEDOC-ROUSSILLON CONCERNANT LA PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR  
AIGUE NOCICEPTIVE CHEZ LES PATIENTS SOUS TRAITEMENT DE SUBSTITUTION  
AUX OPIACES**

Directeur de thèse : Docteur Julie Bernard

**JURY**

**Président :** Pr PERNEY Pascal  
**Asseseurs :** Dr FOLCO LOGNOS Béatrice  
Dr REBOUL Marie Catherine  
Dr BERNARD Julie

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE DE MONTPELLIER-NIMES

**THESE**

**Pour obtenir le titre de  
Docteur en Médecine**

Présentée et soutenue

Par

**Virginie LACAISSÉ**

Le 24 Juin 2021

Titre :

**PRATIQUES DES MEDECINS GENERALISTES DE L'ANCIENNE REGION  
LANGUEDOC-ROUSSILLON CONCERNANT LA PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR  
AIGUE NOCICEPTIVE CHEZ LES PATIENTS SOUS TRAITEMENT DE SUBSTITUTION  
AUX OPIACES**

Directeur de thèse : Docteur Julie Bernard

**JURY**

**Président :** Pr PERNEY Pascal  
**Assesseurs :** Dr FOLCO LOGNOS Béatrice  
Dr REBOUL Marie Catherine  
Dr BERNARD Julie

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021**

**PERSONNEL ENSEIGNANT**

**Professeurs Honoraires**

ALBAT Bernard	BRUNEL Michel	HUMEAU Claude	MIRO Luis
ALLIEU Yves	CANAUD Bernard	JAFFIOL Claude	NAVARRO Maurice
ALRIC Robert	CHAPTAL Paul-André	JANBON Charles	NAVRATIL Henri
ARNAUD Bernard	CIURANA Albert-Jean	JANBON François	OTHONIEL Jacques
ASENCIO Gérard	CLOT Jacques	JARRY Daniel	PAGES Michel
ASTRUC Jacques	COSTA Pierre	JOURDAN Jacques	PEGURET Claude
AUSSILLOUX Charles	D'ATHIS Françoise	KLEIN Bernard	PELLISSIER Jacques
AVEROUS Michel	DEMAILLE Jacques	LAFFARGUE François	PETIT Pierre
AYRAL Guy	DESCOMPS Bernard	LALLEMANT Jean Gabriel	POUGET Régis
BAILLAT Xavier	DIMEGLIO Alain	LAMARQUE Jean-Louis	PUJOL Henri
BALDET Pierre	DUBOIS Jean Bernard	LAPEYRIE Henri	RABISCHONG Pierre
BALDY-MOULINIER Michel	DUJOLS Pierre	LEROUX Jean-Louis	RAMUZ Michel
BALMES Jean-Louis	DUMAS Robert	LESBROS Daniel	REBOUL Jean
BANSARD Nicole	DUMAZER Romain	LOPEZ François Michel	RIEU Daniel
BAYLET René	ECHENNE Bernard	LORIOT Jean	ROCHEFORT Henri
BILLIARD Michel	FABRE Serge	LOUBATIERES Marie Madeleine	ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
BLARD Jean-Marie	FREREBEAU Philippe	MAGNAN DE BORNIER Bernard	SAINT AUBERT Bernard
BLAYAC Jean Pierre	GALIFER René Benoît	MARTY ANE Charles	SANCHO-GARNIER Hélène
BLOTMAN Francis	GODLEWSKI Guilhem	MARY Henri	SANY Jacques
BONNEL François	GRASSET Daniel	MATHIEU-DAUDE Pierre	SEGNARBIEUX François
BOURGEOIS Jean-Marie	GUILHOU Jean-Jacques	MEYNADIER Jean	SENAC Jean-Paul
BOUSQUET Jean	GUITER Pierre	MICHEL François-Bernard	SERRE Arlette
BRUEL Jean Michel	HEDON berbard	MION Charles	SOLASSOL Claude
BUREAU Jean-Paul	HERTAULT Jean	MION Henri	VIDAL Jacques
			VISIÈRE Jean Pierre



### Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude	LE QUELLEC Alain
BLANC François	MARES Pierre
BONAFE Alain	MAUDELONDE Thierry
BOULENGER Jean-Philippe	MAURY Michèle
BOURREL Gérard	MESSNER Patrick
BRINGER Jacques	MILLAT Bertrand
CLAUSTRES Mireille	MONNIER Louis
DAURES Jean-Pierre	MOURAD Georges
DAUZAT Michel	PREFAUT Christian
DAVY Jean-Marc	PUJOL Rémy
DEDET Jean-Pierre	RIBSTEIN Jean
ELEDJAM Jean-Jacques	SCHVED Jean-François
GROLLEAU RAOUX Robert	SULTAN Charles
GUERRIER Bernard	TOUCHON Jacques
GUILLOT Bernard	UZIEL Alain
JONQUET Olivier	VOISIN Michel
LANDAIS Paul	ZANCA Michel
LARREY Dominique	

### Docteurs Emérites

PRAT Dominique  
PUJOL Joseph

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

PERSONNEL ENSEIGNANT

---

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

**PU-PH de classe exceptionnelle**

ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric	Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick	Parasitologie et mycologie
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
BLAIN Hubert	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BOULOT Pierre	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAPDEVILA Xavier	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CHAMMAS Michel	Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
COMBE Bernard	Rhumatologie
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
COTTALORDA Jérôme	Chirurgie infantile
COUBES Philippe	Neurochirurgie
COURTET Philippe	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CRAMPETTE Louis	Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul	Biochimie et biologie moléculaire
CYTEVAL Catherine	Radiologie et imagerie médicale
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel	Médecine d'urgence
DE WAZIERES Benoît	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DELAPORTE Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal	Pneumologie ; addictologie
DOMERGUE Jacques	Chirurgie viscérale et digestive

DUFFAU Hugues	Neurochirurgie
ELIAOU Jean François	Immunologie
FABRE Jean Michel	Chirurgie viscérale et digestive
FRAPIER Jean-Marc	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HAMAMAH Samir	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
HERISSON Christian	Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
JEANDEL Claude	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JORGENSEN Christian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
LABAUGE Pierre	Neurologie
LEFRANT Jean-Yves	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
LEHMANN Sylvain	Biochimie et biologie moléculaire
LUMBROSO Serge	Biochimie et Biologie moléculaire
MERCIER Jacques	Physiologie
MEUNIER Laurent	Dermato-vénéréologie
MONDAIN Michel	Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis	Pédiatrie
PAGEAUX Georges-Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PUJOL Pascal	Biologie cellulaire
QUERE Isabelle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
RENARD Eric	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques	Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIPART Jacques	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
ROUANET Philippe	Cancérologie ; radiothérapie
SOTTO Albert	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TAOUREL Patrice	Radiologie et imagerie médicale

TOUITOU Isabelle

Génétique

VANDE PERRE Philippe

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

YCHOU Marc

Cancérologie ; radiothérapie

### **PU-PH de 1<sup>re</sup> classe**

AGUILAR MARTINEZ Patricia

Hématologie ; transfusion

ASSENAT Éric

Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

AVIGNON Antoine

Nutrition

AZRIA David

Cancérologie ; radiothérapie

BAGHDADLI Amaria

Pédopsychiatrie ; addictologie

BLANC Pierre

Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

BORIE Frédéric

Chirurgie viscérale et digestive

BOURDIN Arnaud

Pneumologie ; addictologie

CAMBONIE Gilles

Pédiatrie

CAMU William

Neurologie

CANOVAS François

Anatomie

CAPTIER Guillaume

Anatomie

CARTRON Guillaume

Hématologie ; transfusion

CAYLA Guillaume

Cardiologie

CHANQUES Gérald

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

CORBEAU Pierre

Immunologie

COULET Bertrand

Chirurgie orthopédique et traumatologique

CUVILLON Philippe

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

DADURE Christophe

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

DAUVILLIERS Yves

Physiologie

DE TAYRAC Renaud

Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale

DE VOS John

Histologie, embryologie et cytogénétique

DEMARIA Roland	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
DEREURE Olivier	Dermatologie - vénéréologie
DROUPY Stéphane	Urologie
DUCROS Anne	Neurologie
DUPEYRON Arnaud	Médecine physique et de réadaptation
FESLER Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud	Oto-rhino-laryngologie
GENEVIEVE David	Génétique
GUILLAUME Sébastien	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
GUIU Boris	Radiologie et imagerie médicale
HAYOT Maurice	Physiologie
HOUEDE Nadine	Cancérologie ; radiothérapie
KLOUCHE Kada	Médecine intensive-réanimation
KOENIG Michel	Génétique
KOUYOUMDJIAN Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique
LAFFONT Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry	Histologie, embryologie et cytogénétique
LAVIGNE Jean-Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LECLERCQ Florence	Cardiologie
MARIANO-GOULART Denis	Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan	Physiologie
MORANNE Olivier	Néphrologie
MOREL Jacques	Rhumatologie
NAVARRO Francis	Chirurgie viscérale et digestive
NOCCA David	Chirurgie viscérale et digestive
PASQUIE Jean-Luc	Cardiologie

PERNEY Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel	Anatomie
PUJOL Jean Louis	Pneumologie ; addictologie
PURPER-OUAKIL Diane	Pédopsychiatrie ; addictologie
ROGER Pascal	Anatomie et cytologie pathologiques
TRAN Tu-Anh	Pédiatrie
VERNHET Hélène	Radiologie et imagerie médicale

### **PU-PH de 2ème classe**

BOURGIER Céline	Cancérologie; radiothérapie
CANAUD Ludovic	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
CAPDEVIELLE Delphine	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
CLARET Pierre-Géraud	Médecine d'urgence
COLOMBO Pierre-Emmanuel	Cancérologie ; radiothérapie
COSTALAT Vincent	Radiologie et imagerie médicale
DAIEN Vincent	Ophtalmologie
DORANDEU Anne	Médecine légale et droit de la santé
FAILLIE Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
FUCHS Florent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
GABELLE DELOUSTAL Audrey	Neurologie
GAUJOUX Viala Cécile	Rhumatologie
GODREUIL Sylvain	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUILPAIN Philippe	Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
HERLIN Christian	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlologie
IMMEDIATO DAIEN Claire	Rhumatologie
JACOT William	Cancérologie ; Radiothérapie
JEZIORSKI Eric	Pédiatrie

JUNG Boris	Médecine intensive-réanimation
KALFA Nicolas	Chirurgie infantile
LACHAUD Laurence	Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin	Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC DONNETTE Moglie	Néphrologie
LETOUZEY Vincent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LONJON Nicolas	Neurochirurgie
LOPEZ CASTROMAN Jorge	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric	Rhumatologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Radiologie et imagerie médicale
MILLET Ingrid	Radiologie et imagerie médicale
MURA Thibault	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NAGOT Nicolas	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
OLIE Emilie	Psychiatrie d'adultes; addictologie
PANARO Fabrizio	Chirurgie viscérale et digestive
PARIS Françoise	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PELLESTOR Franck	Histologie, embryologie et cytogénétique
PEREZ MARTIN Antonia	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
POUDEROUX Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François	Pédiatrie
ROSSI Jean François	Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François	Cardiologie
SEBBANE Mustapha	Médecine d'urgence
SIRVENT Nicolas	Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme	Biologie cellulaire
STOEBNER Pierre	Dermato-vénéréologie



SULTAN Ariane	Nutrition
THOUVENOT Éric	Neurologie
THURET Rodolphe	Urologie
TUAILLON Edouard	Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière
VENAIL Frédéric	Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max	Ophtalmologie
VINCENT Denis	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry	Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne	Endocrinologie-diabétologie-nutrition

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

#### 1<sup>re</sup> classe :

COLINGE Jacques (Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes)

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila (Biochimie et biologie moléculaire)

VISIÉ Laurent (Sociologie, démographie)

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

#### 1<sup>re</sup> classe :

LAMBERT Philippe

AMOUYAL Michel

### PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard

DAVID Michel

GARCIA Marc

**PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine**



BESSIS Didier (Dermato-vénérologie)

MEUNIER Isabelle (Ophtalmologie)

MULLER Laurent (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

PERRIGAULT Pierre-François (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

QUANTIN Xavier (Pneumologie)

ROUBERTIE Agathe (Pédiatrie)

VIEL Eric (Soins palliatifs et traitement de la douleur)

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021**

**PERSONNEL ENSEIGNANT**

---

---

**Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers**

**MCU-PH Hors classe - Echelon Exceptionnel**

RICHARD Bruno	Médecine palliative
SEGONDY Michel	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

**MCU-PH Hors classe**

BADIOU Stéphanie	Biochimie et biologie moléculaire
BOULLE Nathalie	Biologie cellulaire
CACHEUX-RATABOUL Valère	Génétique
CARRIERE Christian	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GIANSILY-BLAIZOT Muriel	Hématologie ; transfusion

**MCU-PH de 1<sup>er</sup> classe**

BERTRAND Martin	Anatomie
BOUDOUSQ Vincent	Biophysique et médecine nucléaire
BRET Caroline	Hématologie biologique
BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
COSSEE Mireille	Génétique
GIRARDET-BESSIS Anne	Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine	Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier	Médecine et Santé au Travail
MARTRILLE Laurent	Médecine légale et droit de la santé
MATHIEU Olivier	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

MOUZAT Kévin	Biochimie et biologie moléculaire
PANABIERES Catherine	Biologie cellulaire
RAVEL Christophe	Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris	Physiologie
STERKERS Yvon	Parasitologie et mycologie
THEVENIN-RENE Céline	Immunologie
 <b><u>MCU-PH de 2<sup>ème</sup> classe</u></b>	
BERGOUIGNOUX Anne	Génétique
CHIRIAC Anca	Immunologie
DE JONG Audrey	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DU THANH Aurélie	Dermato-vénérologie
FITENI Frédéric	Cancérologie ; radiothérapie
GOUZI Farès	Physiologie
HERRERO Astrid	Chirurgie viscérale et digestive
HUBERLANT Stéphanie	Gynécologie-obstétrique ; Gynécologie médicale
KUSTER Nils	Biochimie et biologie moléculaire
MAKINSON Alain	Maladies infectieuses, Maladies tropicales
PANTEL Alix	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie	Thérapeutique; addictologie
ROUBILLE Camille	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SZABLEWSKY	Anatomie et cytologie pathologiques



**Maîtres de Conférences des Universités - Médecine Générale**

**MCU-MG de 1<sup>ère</sup> classe**

COSTA David

OUDE ENGBERINK Agnès

**MCU-MG de 2<sup>ème</sup> classe**

FOLCO-LOGNOS Béatrice

CARBONNEL François

**Maîtres de Conférences associés - Médecine Générale**

CAMPAGNAC Jérôme

LOPEZ Antonio

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SERAYET Philippe

## ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

---

### PERSONNEL ENSEIGNANT

#### Maitres de Conférences des Universités

##### Maitres de Conférences hors classe

BADIA Eric	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
CHAZAL Nathalie	Biologie cellulaire

##### Maitres de Conférences de classe normale

BECAMEL Carine	Neurosciences
BERNEX Florence	Physiologie
CHAUMONT-DUBEL Séverine	Sciences du médicament et des autres produits de santé
DELABY Constance	Biochimie et biologie moléculaire
GUGLIELMI Laurence	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HENRY Laurent	Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HERBET Guillaume	Neurosciences
LADRET Véronique	Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
LAINÉ Sébastien	Sciences du Médicament et autres produits de santé
LE GALLIC Lionel	Sciences du médicament et autres produits de santé
LOZZA Catherine	Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
MAIMOUN Laurent	Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
MOREAUX Jérôme	Science biologiques, fondamentales et cliniques
MORITZ-GASSER Sylvie	Neurosciences
MOUTOT Gilles	Philosophie
PASSERIEUX Emilie	Physiologie
RAMIREZ Jean-Marie	Histologie
RAYNAUD Fabrice	Sciences du Médicament et autres produits de santé
TAULAN Magali	Biologie Cellulaire

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021**

**PERSONNEL ENSEIGNANT**

---

**Praticiens Hospitaliers Universitaires**

BARATEAU Lucie	Physiologie
BASTIDE Sophie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
CAZAUBON Yoann	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
DAGNEAUX Louis	Chirurgie orthopédique et traumatologique
DUFLOS Claire	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
GOULABCHAND Radjiv	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
LATTUCA Benoit	Cardiologie
MARIA Alexandre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MIOT Stéphanie	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SARRABAY Guillaume	Génétique
SOUICHE François-Régis	Chirurgie viscérale et digestive

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021**

**PERSONNEL ENSEIGNANT**

**PH chargés d'enseignements**

ABOUKRAT Patrick	BLANCHET Catherine	COROIAN Flavia-Oana	GINIES Patrick
AKKARI Mohamed	BLATIERE Véronique	COUDRAY Sarah	GRECO Frédéric
ALRIC Jérôme	BOBBIA Xavier	CRANSAC Frédéric	GUEDJ Anne Marie
AMEDRO Pascal	BOGE Gudrun	CUNTZ Danielle	GUYON Gaël
AMOUREUX Cyril	BOURRAIN Jean Luc	DARDALHON Brigitte	HENRY Vincent
ANTOINE Valéry	BOUYABRINE Hassan	DAVID Aurore	JAMMET Patrick
ARQUIZAN Caroline	BRINGER-DEUTSCH Sophie	DE BOUTRAY Marie	JEDRYKA François
ATTALIN Vincent	BRINGUIER BRANCHEREAU Sophie	DE LA TRIBONNIÈRE Xavier	JREIGE Riad
AYRIGNAC Xavier	BRISOT Dominique	DEBIEN Blaise	KINNE Mélanie
BADR Maliha	BRONER Jonathan	DELPONT Marion	LABARIAS Coralie
BAIS Céline	CADE Stéphane	DENIS Héléne	LACAMBRE Mathieu
BARBAR Saber Davide	CAIMMI Davide Paolo	DEVILLE de PERIERE Gilles	LANG Philippe
BASSET Didier	CARR Julie	DJANIKIAN Flora	LAZERGES Cyril
BATIFOL Dominique	CARTIER César	DONNADIEU-RIGOLE Héléne	LE GUILLOU Cédric
BATTISTELLA Pascal	CASPER Thierry	FAIDHERBE Jacques	LEGLISE Marie Suzanne
BAUCHET Luc	CASSINOTTO Christophe	FATTON Brigitte	LOPEZ Régis
BENEZECH Jean-Pierre	CATHALA Philippe	FAUCHERRE Vincent	LUQUIENS Amandine
BENNYS Karim	CAZABAN Michel	FILLERON Anne	MANZANERA Cyril
BERNARD Nathalie	CHARBIT Jonathan	FITENI Frédéric	MARGUERITTE Emmanuel
BERTCHANSKY Ivan	CHEVALLIER Thierry	FOURNIER Philippe	MARTIN Lucille
BIBOULET Philippe	CHEVALLIER-MICHAUD Josyane	GAILLARD Nicolas	MATTATIA Laurent
BIRON-ANDREANI Christine	COLIN Olivier	GALMICHE Sophie	MEROUEH Fadi
BLANC Brigitte	CONSEIL Mathieu	GENY Christian	MEYER Pierre
BLANCHARD Sylvie	CORBEAU Catherine	GERONIMI Laetitia	MILESI Christophe

MORAU Estelle	SEGURET Fabienne
MOSER Camille	SENESSE Pierre
MOUSTY Eve	SKALLI EI Medhi
MOUTERDE Gaël	SOLA Christelle
PANSARD Nicole	SOULLIER Camille
PERNIN Vincent	STOEBNER DELBARRE Anne
PERRIGAULT Pierre François	TEOT Luc
PEYRON Pierre-Antoine	THIRION Marina
PICARD Eric	VACHIERY-LAHAYE Florence
PICOT Marie Christine	VERNES Eric
PIERONI Laurence	VINCENT Laure
POQUET Héléne	WAGNER Laurent
PUJOL Sarah-Lise	ZERKOWSKI Laetitia
PUPIER Florence	
QUANTIN Xavier	
RAFFARD Laurence	
RAPIDO Francesca	
RIBRAULT Alice	
RICHAUD-MOREL Brigitte	
RIDOLFO Jérôme	
RIPART Sylvie	
RONGIERES Michel	
ROULET Agnès	
RUBENOVITCH Josh	
SANTONI Fannie	
SASSO Milène	
SCHULDINER Sophie	

## Remerciements

Je tiens à remercier ma directrice de thèse, le **Dr Julie BERNARD**, pour son encadrement, ses conseils, sa bienveillance et son écoute. Merci de m'avoir initiée à l'addictologie pendant ces quelques mois au Grau du Roi. Tes enseignements sont appliqués dans ma vie professionnelle, et ont contribué à faire de moi un meilleur médecin.

Je remercie le **Professeur Pascal PERNEY** ainsi que les docteurs **Béatrice LOGNOS** et **Marie-Catherine REBOUL** de m'avoir fait l'honneur d'accepter de faire partie de mon jury pour la soutenance de ce travail.

J'adresse mes remerciements à tous les professeurs de la faculté de Montpellier-Nîmes ayant participé à ma formation, ainsi qu'aux professeurs et intervenants de la faculté de médecine de Rouen, dans laquelle j'ai effectué mon externat.

Je remercie également tous les professionnels de santé rencontrés pendant mes stages de m'avoir guidée tout au long de ce cursus, pour ce qu'ils m'ont appris et pour la confiance qu'ils m'ont offerte.

### A ma famille :

Je remercie tout d'abord mes parents pour leur soutien indéfectible pendant ses longues années d'étude. Merci Papa d'être venu me chercher à la BU tous les soirs à 22h pendant ma P1, merci Maman pour les repas réconfortants que je n'avais qu'à réchauffer en rentrant à la maison. Merci pour l'éducation que vous m'avez donnée, merci de m'avoir encouragée à faire des études. Ma réussite est également la vôtre et j'espère vous rendre fiers aujourd'hui.

Papa, je pense que tu m'as transmis ta passion du jardinage et que tu n'as pas fini de recevoir des photos du jardin ou des demandes de conseils. Merci pour ces moments passés ensemble au jardin et tout ce que tu m'as appris, et pour tout ce que tu as encore à m'apprendre.

Maman, je suis admirative de ton courage et ta ténacité face aux épreuves que la vie a mis sur ton chemin. Bravo pour ta patience dans ton travail, il y a peu de personnes qui peuvent faire ce que tu fais.

Je remercie mon frère Quentin et ma sœur Anaïs pour tous les moments passés ensemble. Je vous souhaite à tous les deux une vie pleine de joie et d'enrichissement.

Anaïs, je crois que tu as finalement trouvé ta voie. Je te souhaite du courage dans tes études, et j'admire ton choix professionnel pour ce métier difficile, qui t'apportera des expériences inoubliables et enrichissantes.

Quentin, ta vie suit le chemin que tu as tracé. Tu as finalement réussi à faire le métier que tu voulais, même si on a essayé de te dévier de cette trajectoire. Plante plein de fleurs pour les abeilles, elles ont besoin de toi.

Merci à Noémie de faire partie de la vie de mon frère et de le rendre heureux. Vous avez plein de beaux projets à réaliser ensemble. Je te souhaite de trouver ta voie professionnelle et de t'épanouir autant que moi dans ton travail.

Julien, merci d'avoir fait le déplacement depuis la Normandie. Tu sais que je te considère comme l'un de mes cousins. Je suis très fière de ta réussite et du parcours que tu as effectué, ainsi que celui à venir.

Je remercie les autres membres de ma famille qui n'ont pas pu faire le déplacement. Ma marraine Nicole, merci pour tout ce que tu as fait pour les enfants que tu as accueillis chez toi. Ta bienveillance est une très belle qualité, je t'admire pour cela.

Martine et Bruno, merci d'être présents dès que le besoin se fait ressentir, merci d'être aussi accueillants, serviables et généreux.

Christine et Pierre, j'ai de brefs souvenirs des vacances effectuées chez vous lors de mon enfance, et ce sont des souvenirs heureux. Pierre, profite bien de ta retraite, tu l'as amplement méritée. J'ai hâte que tu m'emmènes faire un tour de bateau.

A mon grand-père, Pépère Roger (aussi surnommé Rogers), merci de nous avoir accueilli tous les dimanches soirs chez toi, et pendant un temps, tous les mardis pour regarder « la carte aux trésors » avec Mémère Denise quand elle était encore parmi nous.

A ma grand-mère, Mémère Thérèse, je peux parler au nom de tous mes cousins et cousines pour te remercier des moments de bonheur passés à Cottévrard, merci d'avoir toujours accueillis tant de monde dans ta maison, de nous avoir emmené nourrir les poules, poulets, lapins de si nombreuses fois.

A mon grand-père, Bernard, tu n'es plus parmi nous mais je pense souvent à ce potager dont tu pouvais être fier, aux fraises que je chapardais, à ces moments où tu me taquinais.

A ma grand-mère, Denise, on parle de toi comme une grand-mère discrète mais aimante. J'aurais aimé te connaître davantage.

A tous mes oncles et tantes. A mes nombreux cousins et cousines, merci à vous tous pour cette enfance en si bonne compagnie.

### **A mes amis de Normandie :**

Clémence, marraine, ma reine. Merci de m'avoir soutenue pendant l'externat (pour les études et surtout pour les soirées, tmtc le taxi), merci de rester toi-même et que notre relation puisse toujours exister bien qu'on ne se voit plus autant. Je te souhaite le meilleur pour ta nouvelle vie, tu le mérites amplement, profite. J'attends toujours que tu changes d'avis et que tu viennes travailler à Montpellier ;)

Jarod, la poisse incarnée. Merci de rester le même au fil des années. Content de te voir à l'occasion dans le Sud.

Les copains de l'externat (JB, Pipou, Gégé, Tonton, Gralulu, Juliette, Méridon, Guigui, Gralex, Donnie, Gros Nounours, Ben, Justine, Paulo), merci à vous tous pour le début de ma

cirrhose. Merci de faire en sorte d'organiser des retrouvailles annuelles où on peut encore s'envoyer des piques (c'est pour toi Martin).

Voldemort (Max), merci de m'avoir suivie à Montpellier (c'était un choix bien meilleur que Lyon). Ça aurait été plus difficile de partir de Normandie sans toi. Je remercie ton banquier pour sa patience quant aux pertes de tes cartes bleues. Bravo pour ce que tu as accompli aux Petits Débrouillards, tu t'avères être finalement un acharné du travail.

### **Aux rencontres effectuées pendant l'internat :**

Merci à tous les internes du premier semestre de Carcassonne pour ces 6 mois géniaux ! Sans aucun doute l'une des meilleures périodes de ma vie en termes de rencontres. Kevin, c'était un plaisir de zoner avec toi dans le canapé pendant mes repos de garde et de faire les tests de Krom. Merci pour la bonne humeur de Marie, Hélène, Blanblan, Dodo et bravo à tous d'avoir supporté Célion Dion à chaque soirée de l'internat.

Mention spéciale pour ma team urgences colère ! Bélindark, tes histoires me manquent; Mama Zaza, j'ai hâte de venir voir votre domaine. Merci aux co-internes de stage : Quentin, merci d'avoir mis l'ambiance en diabéto et au GDR. Simon, merci d'être trash et de m'aider à embêter Lulu.

Mon Julia, ma grande folle ☺ Quelle belle rencontre à Narbonne, merci d'être toi <3. Merci pour ton soutien sans faille dans les moments difficiles, merci de me faire si souvent à manger. Merci pour tous ces fous rires et de m'accepter comme co-actrice principale de tes conneries. Je te souhaite du courage pour ta thèse, mais on sait très bien que ton véritable avenir se trouve dans les vidéos... PS : « je suis fière de ton rétablissement » (je sais que tu as la ref).

Lenou d'amour, une autre belle rencontre à Narbonne. Merci d'avoir tant bavé sur mes coussins, merci pour les vacances galère (Turkiki et surtout Ecuador) qui nous laissent tant de bons souvenirs. Hâte de repartir à l'aventure avec toi pour déclencher une nouvelle révolution.

Mon Ronflex, merci pour les chasses Pokémon dans Narbonne à la nuit tombée, pour les glaces partagées ensemble (et le vin des Estivales). N'oublie pas de faire des attaques plaquage si Benji ne te donne pas suffisamment à manger !

Ma Team Célib LGBT, merci pour toutes ces soirées folles ! Vous pensez qu'à 30 ans on a encore le droit d'aller au Rockstore ou Antirouille ? Pablo, pleins de belles choses se profilent pour toi et Ethan, bon courage pour apprendre le roumain et pour dompter les bisons. Ma Caro, j'aime te taquiner : tu sais très bien que le Mont Saint Michel est en Normandie. Content que tu restes ici finalement. Laeti, toi aussi j'aime t'embêter, mais tu sais que ce n'est que de l'amour. Je crois que tu seras la dernière à passer ta thèse finalement ! Garde bien ta meuf, elle est au top ;) Et merci à Xav, Laurène et Ethan d'avoir mis fin à cette Team Célib !

Mes schlagues : Lulu (oui Lulu, tu es dedans), Oriane, Vrouch, Cyp, Kevin, Moumou, Sarah BB, Yaya, Raide-A , sans oublier Jean-Bach' ! Merci de m'accepter pendant vos vacances

fouères... Merci à Vrouch de m'apprendre des nouveaux mots, merci à Kevin de relever le niveau de culture générale, merci à Cyp d'être un incroyable raleur-caseur, merci à Raide-A pour ce rire si communicatif, merci à Papa Yaya d'essayer de nous guider pendant les randos vélos (ce qui n'est pas toujours facile). Jean Bach', merci d'essayer de nous lever si tôt, mais il va falloir crier plus fort. Je t'ai réservé une place en CAP boulangerie.

Mes zouz, merci à vous toutes, j'ai hâte qu'on refasse des soirées entre meufs et qu'on finisse avec des soutifs sur la tête. Ma Lulu, arrête les paris, ton taux de réussite est au plus bas. J'espère qu'on trouvera un remède pour ta dépendance très sévère à la nicotine, mais en attendant, je veux bien t'aider à trouver des clopes. Merci à toi aussi pour ton soutien, merci d'avoir été ma co-interne à 2 reprises, c'était un pur régal ! Oriane, merci d'être si crédule (« ah bon ? »). Ne rentre pas en Bretagne, il y a des tonnes de beurre salé ici. Merci Moumou de clasher quand il le faut et d'endosser le rôle de la meuf solide du groupe. Sarah BB, je t'admire pour ta patience (je parle de ta patience avec Yaya bien sûr, pas d'Adam).

### **A mes anciens colocs :**

Marta, merci pour les soirées vins et les conseils en fermentation, merci d'être si bienveillante et joviale. Pablo, merci pour les parts de tarte dans le frigo, elles étaient toutes excellentes. Je vous souhaite de vivre pleins de belles aventures avec Lino.

DidiE avec un E pour les intimes, merci pour toutes tes histoires rocambolesques. Tu es une personne incroyable, ne l'oublie pas. Je ne t'oublie pas pour construire les plans de ma maison.

Rafouf, promis je viens bientôt voir si les tomates ont poussé dans le jardin de ta maman. Merci à toi pour ta bonne humeur dès le réveil !

Et enfin, mon Jason, mon surfeur, merci de partager ma vie au quotidien. Merci d'être aussi schlague que moi (et même plus que moi), d'accepter de marcher jusqu'à la nuit tombée pour ne pas dormir au refuge, de faire semblant de chasser les sangliers la nuit pour m'impressionner, de me faire rire et de contribuer à mon bonheur. J'ai hâte que l'on réalise ce qu'on s'est promis et que l'on aille sillonner le monde avec nos sacs à dos.

Et merci à tous ceux que je n'ai pas cité mais qui participe de près ou de loin à ma vie !

## Table des matières

ABRÉVIATIONS.....	25
INTRODUCTION .....	26
Partie I : les opiacés.....	26
1. Le système opioïde.....	26
2. Les opiacés licites et illicites .....	26
3. Le marché des opioïdes en Europe.....	27
4. Les saisies d’opiacés en Europe.....	28
5. La consommation d’antalgiques opiacés en France.....	28
6. Dépendance et surdoses liées aux opioïdes.....	28
Partie II : les traitements de substitution aux opiacés (TSO).....	30
1. Historique des TSO .....	30
2. Epidémiologie .....	30
3. Profil des patients sous TSO .....	30
4. Les deux traitements de substitution de la dépendance aux opiacés.....	31
Partie III : les médicaments antalgiques disponibles en France .....	38
1. Les antalgiques non opioïdes .....	38
2. Les antalgiques opioïdes faibles.....	38
3. Les antalgiques opioïdes forts.....	40
4. Les co-antalgiques .....	44
Partie IV : Douleur chez les patients substitués, une prise en charge complexe.....	45
1. Spécificités de la douleur chez les patients substitués.....	45
2. Prise en charge de la douleur chez les patients substitués.....	48
3. Les freins et croyances des professionnels de santé .....	56
MATERIEL ET METHODES .....	61
1. L’étude .....	61
2. Calcul du nombre de sujets nécessaires .....	61
3. Construction du questionnaire .....	61
4. Recueil des données .....	63
5. Analyse statistique .....	64
RÉSULTATS.....	65
1. Caractéristiques générales de la population d’étude .....	65
2. Caractéristiques de la patientèle .....	66

3. La prescription d'un TSO et d'un antalgique .....	66
4. Patient sous méthadone.....	69
5. Patient sous BHD.....	74
6. Résumé des analyses .....	79
7. Les freins à la prescription d'antalgique .....	80
8. Avis sur la formation .....	83
DISCUSSION .....	84
1. Validité de l'étude.....	84
2. Les résultats principaux .....	84
3. Les résultats secondaires.....	86
4. Pistes de recherche .....	88
CONCLUSION .....	89
BIBLIOGRAPHIE.....	90
ANNEXES.....	95
Annexe 1 : le document d'information de l'ANSM sur les risques liés à la MÉTHADONE.....	95
Annexe 2 : Opioid Risk Tool (ORT) .....	96
Annexe 3 : l'échelle POMI .....	97
Annexe 4 : le questionnaire.....	98
RESUME .....	112

## **ABRÉVIATIONS**

AIS : anti-inflammatoires stéroïdiens

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

BHD : Buprénorphine Haut Dosage

CDOM : Conseils Départementaux de l'Ordre des Médecins

CNOM : Conseil National de l'Ordre des Médecins

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CLUD : Comité de LUTte contre la Douleur

CMU-c : Couverture Maladie Universelle complémentaire

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

DCNC : Douleurs Chroniques Non Cancéreuses

IC95% : Intervalle de Confiance à 95%

LCD : Lutter Contre la Douleur

MOP : Mésusage aux Opioides de Prescription

MSO : Médicaments de Substitution aux Opioides

MTD : Méthadone

NPS : Nouveaux Produits de Synthèse

OEDT : Observatoire Européen des Drogues et Toxicomanie

OFDT : Observatoire Français des Drogues et Toxicomanie

POMI : Prescription Opioid Misuse Index

SNIIRAM : Système National d'Informations Inter-Régimes de l'Assurance Maladie

TSO : Traitement de Substitution aux Opiacés

URPS : Union Régionale des Professionnels de Santé

# **INTRODUCTION**

## **Partie I : les opiacés**

### **1. Le système opioïde**

Les peptides opioïdes endogènes produits naturellement au niveau du système nerveux central sont les enképhalines, endorphines et dynorphines. Ils sont les modulateurs de plusieurs fonctions, dont la nociception, la réponse au stress, le contrôle des réponses émotionnelles (anxiété, dépression), le système endocrinien et immunitaire, ...

Il existe 3 récepteurs membranaires opioïdes avec lesquels interagissent les opiacés exogènes et les opioïdes endogènes : mu ( $\mu$ ), delta ( $\delta$ ) et kappa ( $\kappa$ ).

#### **a. Le récepteur $\mu$**

Le récepteur  $\mu$  est divisé en 2 sous-types :  $\mu_1$  et  $\mu_2$ .

Le fait qu'un agoniste opioïde se fixe sur un récepteur  $\mu$  et active son sous-type  $\mu_1$  va entraîner des réactions responsables de l'analgésie spinale et supra spinale, d'une euphorie, d'un myosis, d'une bradycardie, hypothermie et rétention urinaire.

Le sous-type  $\mu_2$  a également une responsabilité dans l'analgésie spinale, mais aussi dans l'apparition d'une détresse respiratoire, d'une constipation et surtout d'une dépendance physique.

Le peptide endogène dynorphine a une très forte affinité pour les récepteurs  $\mu$ , tout comme la morphine. Les endorphines se lient également aux récepteurs  $\mu$ , mais avec une affinité moindre.

#### **b. Le récepteur $\delta$**

Le récepteur  $\delta$ , lorsqu'il est activé par un agoniste  $\delta$ , est impliqué dans les réactions d'analgésie spinale et supra spinale, la dépression respiratoire, la rétention urinaire et surtout dans le phénomène de dépendance.

#### **c. Le récepteur $\kappa$**

Le récepteur  $\kappa$  est divisé en 3 sous-types. :  $\kappa_1$ ,  $\kappa_2$  et  $\kappa_3$ . Ils sont impliqués dans l'analgésie spinale et supra spinale, la dysphorie, la sédation, l'apparition d'un myosis et ont un faible potentiel de dépendance.

### **2. Les opiacés licites et illicites**

Les opiacés constituent une famille de substances dérivées de l'opium, lui-même tiré de la culture du pavot. Leur produit de référence est la morphine, à partir de laquelle est produite l'héroïne (ou diacétylmorphine), qui existe sous deux formes : le sel (chlorhydrate), communément appelé « blanche », et la base, nommée « brune ».

Par rapport aux opiacés, le terme opioïde inclut également des molécules qui ont un effet de type morphinique, mais ne dérivent pas de la morphine et sont produites par synthèse.

En France, les opioïdes sont classés selon leur utilisation : (1)

- Les substances illicites produites de manière clandestine :
  - Opium et rachacha
  - Héroïne
  - NPS (Nouveaux Produits de Synthèse) opioïdes, dont les dérivés du fentanyl
- Les substances licites, ou médicaments, produites par les laboratoires pharmaceutiques :
  - Analgésiques opioïdes faibles : codéine, poudre d'opium et tramadol
  - Analgésiques opioïdes forts : morphine et sulfate de morphine, oxycodone, fentanyl
  - Médicaments de substitution aux opioïdes (MSO) : méthadone et Buprénorphine Haut Dosage (BHD)

### **3. Le marché des opioïdes en Europe**

L'héroïne est l'opioïde le plus répandu sur le marché européen des drogues, même son utilisation reste assez marginale.

Historiquement, deux formes d'héroïne importée sont disponibles en Europe, la plus courante étant l'héroïne brune (forme chimique « base »), produite essentiellement à partir de morphine extraite de pavots cultivés en Afghanistan. L'héroïne blanche (forme chlorhydrate), beaucoup plus rare et qui provenait d'Asie du Sud-Est dans le passé, peut désormais être également produite en Afghanistan ou dans les pays voisins.

Les autres opioïdes disponibles sur les marchés illicites en Europe incluent l'opium et les médicaments : morphine, méthadone, buprénorphine haut dosage, tramadol et divers dérivés du fentanyl (2). Il existe un marché noir bien installé de la BHD (4 euros le comprimé de 8 mg en moyenne en 2017). Celui de la méthadone reste plus étroit, relevant encore beaucoup de pratiques de dépannage (5 euros le flacon de 60 mg), du don ou de l'échange. Concernant le sulfate de morphine, les prix sont très hétérogènes géographiquement (7,50 euros la gélule de 200 mg, là où le produit circule). Un marché du tramadol émerge localement, alors que les opioïdes forts ne semblent pas concernés.

Les nouveaux opioïdes de synthèse sont achetés sur Internet, sur le web de surface comme les autres nouveaux produits de synthèse (NPS), mais aussi sur le darknet, contrairement aux autres familles de NPS. Ils s'en démarquent aussi par des prix de vente qui peuvent être très élevés, selon leur puissance et la disponibilité des molécules, jusqu'à plusieurs centaines d'euros pour un gramme (1).

#### **4. Les saisies d'opiacés en Europe**

Selon l'OEDT (Observatoire Européen des Drogues et Toxicomanie), en 2017, 5.4 tonnes d'héroïne ont été saisies en Europe. D'autres opioïdes ont été saisis dans les pays européens. Même si leurs quantités sont faibles par rapport aux saisies totales d'opioïdes, elles ont augmenté de façon marquée en 2017.

Les autres opioïdes les plus couramment saisis en 2017 sont notamment ceux utilisés à des fins thérapeutiques :

- Le tramadol : 13.8 kg, 0,1 litre et 118 935 898 comprimés
- La buprénorphine haut dosage : 0.1 kg, 0.01 litre et 58 682 comprimés
- La méthadone : 17,2 kg, 26,4 litres et 30 381 comprimés

En 2017, pour la deuxième année consécutive, des augmentations ont été signalées dans les quantités saisies de tramadol et de dérivés du fentanyl. En outre, les quantités d'opium et de morphine saisies en 2017 étaient également bien supérieures à celles de l'année précédente. (2)

#### **5. La consommation d'antalgiques opiacés en France**

Selon le rapport de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé) de 2017 (3), les antalgiques les plus consommés en France sont non opioïdes [paracétamol, aspirine et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)] (78%), suivis par les antalgiques opioïdes faibles (20%), dix fois plus consommés que les antalgiques opioïdes forts (2%).

Le pourcentage des opioïdes forts prescrits a doublé entre 2004 et 2017, avec une forte augmentation des prescriptions d'oxycodone et de fentanyl (4). Cette majoration d'utilisation des opioïdes forts s'explique essentiellement par l'élargissement de leur usage pour des douleurs non cancéreuses.

La plus large utilisation thérapeutique des médicaments opioïdes s'est accompagnée du développement de cas d'addiction et d'abus. Le tramadol, par exemple, est, en 2017, le deuxième produit le plus souvent objet d'ordonnances falsifiées en France (CEIP-A de Toulouse, 2018). Cependant, le niveau de prescription des opioïdes, notamment celui des opioïdes forts, reste, en France, très inférieur à celui qui a provoqué l'épidémie de décès et de dépendance en Amérique du Nord.

#### **6. Dépendance et surdoses liées aux opioïdes**

L'Europe a connu différentes vagues d'addiction à l'héroïne, la première ayant touché de nombreux pays occidentaux à partir du milieu des années 1970 et une deuxième ayant affecté d'autres pays, notamment ceux d'Europe centrale et orientale, du milieu à la fin des années 1990.

En 2017, en Europe, la prévalence de l'usage problématique d'opioïdes chez les adultes (de 15 à 64 ans) est estimée à 0,4 %, soit l'équivalent de 1,3 million d'usagers problématiques d'opioïdes. En France, en 2015, ce chiffre est estimé à 230 000, dont 78% seraient en traitement de substitution (1).

Selon l'OEDT, 82% des surdoses mortelles sont dues aux opioïdes. Depuis quelques années, la méthadone est le premier produit en cause (36 % des cas en 2016), passée devant l'héroïne (26 %). Les autres cas de surdoses se répartissent entre la BHD (10 %), la morphine (6 %) et les analgésiques opioïdes synthétiques (6 %) (CEIP-A Grenoble, 2018a).

Depuis 2015, les nouveaux opioïdes de synthèse sont plus visibles dans les signalements sanitaires. Entre 2012 et 2017, le réseau français d'addictovigilance a enregistré 8 intoxications, dont 2 décès, liés à la consommation volontaire d'analogues non médicamenteux du fentanyl. (1,2)

## **Partie II : les traitements de substitution aux opiacés (TSO)**

La substitution d'une dépendance est définie comme le remplacement d'une substance addictive et nocive par sa forme médicamenteuse, prescrite par un médecin. Cette dernière est moins néfaste. Dans le contexte de la dépendance aux opioïdes, la substitution par les opioïdes est aujourd'hui la seule démarche thérapeutique ayant démontré une utilité à long terme sur l'usage de la substance et ses conséquences négatives, ainsi qu'un effet préventif sur la transmission des maladies infectieuses.

### **1. Historique des TSO**

Les TSO (notamment la méthadone) existent dans de nombreux pays d'Europe depuis les années 1960-70, mais leur usage s'est généralisé dans les années 1990-2000 grâce à la volonté des professionnels sociaux qui ont lutté pour la reconnaissance de ces traitements, mais aussi pour faire face à l'augmentation des surdoses mortelles.

La buprénorphine (BHD) et la méthadone ont été introduits en France en 1995. Ils ont permis de réduire de nombreux dommages socio-sanitaires, liés en particulier à l'héroïne. Entre 1996 et 2003, la prévalence du VIH chez les usagers de drogues par injection a diminué de 40% à 20 % et les décès dus à des surdoses ont également diminué de 80% (de 465 à 89). (5)

### **2. Epidémiologie**

En France, le nombre de personnes recevant un traitement de substitution par BHD ou méthadone n'a cessé d'augmenter depuis 2011. En 2017, ce nombre était estimé à 180 000 personnes selon le rapport de l'OFDT (2), avec une proportion plus importante de patients recevant de la BHD.

### **3. Profil des patients sous TSO**

Les patients sous TSO sont majoritairement des hommes (77,7%), d'un âge moyen de 40,3 +/- 8,6 ans. Une co-infection par le VIH est associée dans 2,4 % des cas, et par le VHC dans 7,5 % des cas. Ils sont plus souvent exposés à des troubles d'utilisation de l'alcool (7,9%) et à des troubles psychiatriques (80,7%) par rapport à des personnes ne prenant pas de traitement de substitution ou d'opiacés. Il n'y a pas de différence significative en ce qui concerne l'infection par le VHB (0,3 % vs 0,4% ; p = 0,28). (6)

#### 4. Les deux traitements de substitution de la dépendance aux opiacés

##### a. Méthadone (MTD)

###### Caractéristiques pharmacodynamiques :

La méthadone est un opioïde synthétique. Son principe actif est le chlorhydrate de méthadone, un agoniste opiacé de synthèse qui agit principalement sur les récepteurs  $\mu$  (ce qui signifie qu'il mime l'action du ligand sur le récepteur  $\mu$ ). Le chlorhydrate de méthadone se présente sous forme sirop ou gélule.

Le chlorhydrate de méthadone a de multiples effets qui sont qualitativement et quantitativement semblables à ceux de la morphine. Il possède des propriétés analgésiques, antitussives et entraîne un syndrome de dépendance pharmacologique. Cependant, ses propriétés euphorisantes sont faibles.

###### Caractéristiques pharmacocinétiques :

Du fait de son caractère liposoluble, la méthadone administrée par voie orale est bien absorbée par le tube digestif. Elle subit un effet de premier passage hépatique.

La méthadone se lie à l'albumine et aux autres protéines plasmatiques essentiellement (son taux de fixation aux protéines plasmatiques est de 60 à 90%). Son pic plasmatique est atteint en 1 à 4h. Sa demi-vie après une administration orale unique est de 12 à 18 heures (moyenne de 15 heures). À noter qu'il existe de grandes variations interindividuelles concernant les concentrations plasmatiques.

Son métabolisme se fait au niveau hépatique où elle subit une N-déméthylation et une cyclisation sans conjugaison. Les métabolites sont inactifs.

La méthadone est excrétée par voie rénale par filtration glomérulaire puis subit une réabsorption rénale. Son excrétion urinaire est dose-dépendante et est la voie d'élimination principale. Après l'administration d'une dose unique orale de méthadone, 20% sont retrouvés dans les urines sous forme inchangées, 13% sous forme métabolisées. 20 à 40% sont également excrétées dans les fèces sous forme métabolisée via la bile. La méthadone peut aussi être retrouvée dans la sueur ou la salive.

###### Noms commerciaux :

La chlorhydrate de méthadone est commercialisée depuis 1996 en France sous le nom Méthadone AP-HP. Depuis 2019, elle est également commercialisée sous le nom de ZORYON<sup>®</sup> dans le traitement de fond des douleurs d'origine cancéreuse résistante aux autres opioïdes forts.

###### Mise en place du traitement dans le cadre d'une substitution aux opiacés : (7)

Le cadre de délivrance de la méthadone est très strict. L'instauration du traitement doit faire l'objet d'une prescription initiale par un médecin exerçant en Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) ou exerçant dans les services hospitaliers spécialisés dans les soins aux toxicomanes, et se fait sous forme de sirop. Le patient

doit se soumettre à une analyse d'urine qui vérifie une consommation récente d'opiacés et l'absence de prise de méthadone, afin d'éviter les doubles suivis médicaux avec prescription de méthadone. La méthadone est classée comme produit stupéfiant, sur liste I, et doit être prescrite sur une ordonnance sécurisée (spécifications de prescription fixées par l'arrêté du 31 Mars 1999).

La première dose quotidienne est habituellement de 20 à 30 mg selon le niveau de dépendance physique et doit être administrée au moins 6h après la dernière prise d'opiacés, afin d'éviter des surdoses. La posologie quotidienne est ensuite adaptée en fonction de la réponse clinique, des signes de surdosages ou de sevrage. La dose d'entretien est obtenue par augmentation de 10 mg par semaine et se situe habituellement entre 60 et 100 mg. Le traitement doit être délivré en une dose unique quotidienne.

#### Le relais par la forme gélule et au médecin traitant :

Après une période d'un an de prise du TSO sous forme sirop, si le patient est stable sur le plan médical et addictif, un relais par forme gélule peut être mis en place. Le médecin primo prescripteur pourra adresser, s'il le souhaite, le patient à son médecin traitant avec une ordonnance de délégation de prescription. Cette ordonnance devra mentionner, avec l'accord du patient, les noms du médecin et du pharmacien. (8)

#### L'arrêt du traitement :

Un arrêt brutal du traitement par méthadone entraîne l'apparition d'un syndrome de sevrage aux opiacés et une diminution de la tolérance acquise. En cas de reprise du traitement, les mêmes précautions doivent être prises que pour la mise en place du traitement (augmentation progressive de la posologie par paliers, ne pas reprendre à la dose lors de l'arrêt car il existe un risque de surdosage).

L'arrêt doit se faire par diminution progressive de la posologie de méthadone par paliers au moins hebdomadaires de 5 à 10 mg. Pendant cette période de diminution de dose, il est nécessaire d'être vigilant à toute reprise de l'intoxication, qui nécessitera un retour à la posologie antérieure, ceci dans un but de réduction des risques.

#### Les signes de sous-dosages :

Les signes évocateurs d'un sous-dosage sont les suivants :

- Persistance de signes de sevrage
- Envie de consommer (craving)
- Tendence à raccourcir le délai entre les prises et donc entre les dates de délivrance ou de consultation (demandes de chevauchements)
- Rapidité de la prise du traitement au réveil
- Mésusages
- Consommation d'autres substances
- Irritabilité surtout à distance de la prise du traitement
- Troubles du sommeil dont le réveil précoce

### Les risques :

Les risques liés à la méthadone sont principalement les abus, mésusages, et les surdoses accidentelles, notamment chez l'enfant. Un document d'information, disponible sur le site de l'ANSM, (Annexe 1) expliquant ces risques est à remettre aux patients lors de la primo-prescription, puis autant de fois que nécessaire. Afin de limiter les risques d'injection intraveineuse, un agent aux propriétés gélifiantes a été introduit dans la forme gélule.

### Les signes de surdosages :

Les signes de surdosage en méthadone sont les signes de surdosages en opiacés : myosis, bradypnée, dépression respiratoire, somnolence puis coma, œdème pulmonaire, hypotension artérielle, bradycardie, apnée.

Le traitement symptomatique de la dépression respiratoire et de l'hypotension artérielle doit faire appel aux mesures de réanimation. L'administration d'un antagoniste opiacé (naloxone - Nalscuc<sup>®</sup>) est indiquée dans le cadre d'un surdosage aux opiacés et à la méthadone.

### Les contre-indications :

- Âge inférieur à 15 ans
- Insuffisance respiratoire grave
- Hypersensibilité à la méthadone
- Traitement concomitant par un agoniste-antagoniste morphinique tel que buprénorphine, nalbuphine, pentazocine : diminution de l'effet par blocage compétitif des récepteurs avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage aux opiacés
- Traitement concomitant par sultopride : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe

## b. Buprénorphine Haut Dosage (BHD)

### Caractéristiques pharmacodynamiques :

Le principe actif de la BHD est le chlorhydrate de buprénorphine, un agoniste-antagoniste partiel des récepteurs opioïdes  $\mu$  et  $\kappa$  (effet plafond, forte affinité et faible activité intrinsèque).

L'effet agoniste partiel sur les récepteurs opioïdes  $\mu$  signifie que, seule, la BHD mime l'effet du ligand endogène, mais avec une efficacité moindre. Cependant, du fait de sa très haute affinité pour ces récepteurs, elle peut empêcher un agoniste pur de s'y fixer (morphine, héroïne ou méthadone notamment), ce qui lui confère un effet antagoniste par blocage des récepteurs.

Le caractère partiel de l'agonisme rend compte de deux situations cliniques particulières:

- Lorsqu'un patient consomme ou est traité au long cours par un agoniste complet des récepteurs opioïdes  $\mu$  (exemple : méthadone, héroïne), l'administration sublinguale, sans délai suffisant, de buprénorphine (a fortiori, s'il s'agit d'une injection intraveineuse) induit un syndrome de sevrage opioïde : la buprénorphine qui dispose d'une forte affinité pour les récepteurs opiacés « chasse » l'agoniste complet (par exemple la méthadone ou l'héroïne) des récepteurs et provoque un syndrome de sevrage, du fait de sa moindre activité intrinsèque auprès du récepteur.
- Lorsqu'un patient est traité au long cours par BHD, l'administration d'un agoniste complet des récepteurs opioïdes  $\mu$  (exemple : morphine), sans attendre le sevrage de buprénorphine, ne provoque pas de syndrome de sevrage mais réduit l'efficacité de l'agoniste complet. Chez ce type de patient, une douleur traumatique aiguë peut nécessiter un traitement par morphine qui, souvent, ne le soulage pas suffisamment en raison de la persistance de buprénorphine sur les récepteurs, du fait de leur plus grande affinité.

#### Caractéristiques pharmacocinétiques :

Les comprimés de chlorhydrate de buprénorphine doivent être pris par voie sublinguale. La biodisponibilité absolue de la buprénorphine est mal connue, mais a été estimée entre 15 et 30 %. Par voie orale, la buprénorphine subit une N-désalkylation et une glycuconjugaison dans l'intestin grêle et dans le foie par un important effet de premier passage. L'administration du médicament par voie orale est donc inappropriée.

Le pic de concentration plasmatique est obtenu 90 minutes après administration sublinguale. La demi-vie est de 2 à 5 heures.

L'élimination de la buprénorphine est bi ou tri-exponentielle, avec une longue phase d'élimination terminale de 20 à 25 heures, due pour partie à une réabsorption de la buprénorphine après hydrolyse intestinale du dérivé conjugué, et pour partie au caractère hautement lipophile de la molécule. La buprénorphine est essentiellement éliminée dans les fèces (70 %), le reste étant éliminé par les urines.

#### Noms commerciaux :

Le premier médicament contenant du chlorhydrate de buprénorphine est commercialisé en 1996 sous le nom de Subutex®. À partir de 2003, des génériques ont vu le jour en France.

Depuis 2012, cette molécule est commercialisée sous le nom de Suboxone®. Il s'agit d'une association buprénorphine-naloxone destinée à diminuer le risque de mésusage de la buprénorphine. En effet, la naloxone a une faible biodisponibilité par voie sublinguale, et seule la BHD agit. En revanche, en cas de mésusage par voie intraveineuse, la naloxone est suffisamment biodisponible pour effectuer son effet antagoniste pur sur les récepteurs opioïdes.

Depuis 2018, l'Orobupré® est commercialisé. Il s'agit d'un médicament contenant de la buprénorphine sous forme de lyophilisat oral à placer sous la langue, contrairement à la spécialité Subutex® qui est un comprimé sublingual. Le médicament Orobupré® n'est pas interchangeable avec d'autres spécialités de buprénorphine en raison d'une biodisponibilité différente.

#### Mise en place du traitement dans le cadre d'une substitution aux opiacés : (7)

Contrairement à la méthadone, les spécialités contenant de la BHD peuvent être initiées par tout médecin. Elles ne sont pas classées comme stupéfiant mais les conditions de prescription et de délivrance suivent en partie la réglementation des stupéfiants. Les spécialités à base de buprénorphine font également partie de la liste des médicaments concernés par l'arrêté du 1er avril 2008 pour lesquels l'inscription du nom du pharmacien sur les ordonnances est obligatoire ainsi que la mise en place d'un protocole de soins en cas de mésusage.

Avant l'instauration du traitement, il est utile, mais non obligatoire, d'effectuer une recherche urinaire de produits opiacés, de buprénorphine et de méthadone en accord avec le patient, afin de vérifier la réalité de la consommation d'opiacés et ne pas engager un patient naïf aux opiacés dans ce traitement. Il est également recommandé de réaliser un bilan hépatique et une recherche des hépatites virales.

La première prise du traitement se fera à l'apparition des signes de sevrage. Selon les produits, ils interviennent entre 8 heures et 48 heures après la dernière prise. Les signes de sevrage sont un larmoiement, une rhinorrhée, des frissons, des chauds/froids, des myalgies, des insomnies, de l'irritabilité, des signes d'anxiété et des troubles du sommeil, voire des insomnies. Ces signes sont aisément reconnus et signalés par le patient lui-même. Si la première prise de buprénorphine est trop proche de la dernière prise d'opiacé agoniste, il apparaît un syndrome de sevrage dû à l'effet antagoniste de la BHD.

La dose de la première prise de BHD tient compte des éléments recueillis pendant les entretiens préalables (ancienneté et importance des consommations d'opiacés, consommations concomitantes, comorbidités). La dose initiale recommandée est de 2 à 4 mg en une prise quotidienne. Une dose supplémentaire de 2 à 4 mg peut être administrée le premier jour en fonction des besoins individuels du patient. Il est à noter que le poids ou le genre n'est pas un facteur à prendre en compte pour le choix de la posologie. La posologie sera adaptée à chaque patient par paliers quotidiens de 2 à 4 mg jusqu'à disparition des signes de sevrage.

La posologie de stabilisation est destinée à supprimer le syndrome de sevrage mais aussi à réduire l'appétence aux opiacés (craving). Elle est généralement comprise entre 8 et 12 mg par jour et est atteinte en une à deux semaines. La posologie maximale recommandée dans l'autorisation de mise sur le marché est de 16 mg/jour.

Pendant le premier mois de traitement, il est recommandé de prescrire pour une durée maximale de 7 jours. Progressivement, la durée de prescription pourra atteindre 28 jours, au vu de l'observance et de l'absence de signes de mésusage. La prescription de BHD doit être effectuée sur ordonnance sécurisée. Il est souhaitable que la mention « premier mois de

traitement » soit inscrite sur l'ordonnance durant cette période initiale. La délivrance quotidienne par le pharmacien est recommandée les quatorze premiers jours avec, si possible, une prise sur place à la pharmacie. Il est nécessaire de rappeler au patient l'importance de la voie sublinguale qui constitue la seule voie efficace et bien tolérée pour l'administration de ce produit.

#### L'arrêt du traitement :

L'arrêt brutal de la BHD génère un syndrome de manque plus ou moins sévère différé dans le temps mais durable.

L'arrêt doit se faire par diminution des doses par paliers de 7 jours minimum. La mise à disposition de comprimés sublinguaux dosés respectivement à 0,4 mg, 2 mg et 8 mg permet une diminution progressive de la posologie. Le pharmacien devra être informé des conditions de l'arrêt du traitement.

Il est souhaitable de renforcer le suivi pendant et après l'arrêt du traitement afin d'identifier des situations à risques ou des rechutes. Il faut également prévenir le patient, qu'en cas de rechute, la tolérance à l'héroïne s'est réduite et que des décès par surdosages peuvent alors survenir.

#### Les signes de sous-dosages :

Les signes évocateurs d'un sous-dosage sont les suivants :

- Persistance de signes de sevrage
- Envie de consommer (craving)
- Tendance à raccourcir le délai entre les prises et donc entre les dates de délivrance ou de consultation (demandes de chevauchements)
- Rapidité de la prise du traitement au réveil
- Mésusages
- Consommation d'autres substances
- Irritabilité surtout à distance de la prise du traitement
- Troubles du sommeil dont le réveil précoce

#### Les risques :

Les risques liés à l'utilisation de la BHD sont essentiellement les abus et mésusages. L'autre risque est celui d'un syndrome de sevrage lors d'une prise de médicament inapproprié.

#### Les signes de surdosages :

Les propriétés d'agoniste partiel morphinique de la buprénorphine lui confèrent un index thérapeutique élevé. Le principal symptôme nécessitant une intervention médicale en cas de surdosage est la dépression respiratoire consécutive à une dépression du système nerveux central, car elle peut conduire à un arrêt respiratoire et à la mort. Les autres signes d'un surdosage sont notamment la sédation, le myosis, l'hypotension, les nausées et les vomissements.

En cas de surdosage, une prise en charge globale doit être instituée, comprenant une surveillance étroite de l'état respiratoire et cardiaque du patient. Un traitement symptomatique de la dépression respiratoire et des mesures standard de soins intensifs doivent être mis en place.

L'utilisation d'un antagoniste opioïde injectable (naloxone) est recommandée, malgré l'effet modeste qu'il peut exercer dans la suppression des symptômes respiratoires induits par la prise de buprénorphine, cette dernière étant fortement liée aux récepteurs morphiniques. En cas d'utilisation de la naloxone, la longue durée d'action de la buprénorphine doit être prise en compte afin de déterminer la durée de traitement et la surveillance médicale nécessaires pour supprimer les effets du surdosage. La naloxone peut être éliminée plus rapidement que la buprénorphine ; par conséquent, les symptômes de surdosage de la buprénorphine préalablement contrôlés par la naloxone peuvent réapparaître. Une perfusion continue peut s'avérer nécessaire.

Les contre-indications :

- Âge inférieur à 15 ans
- Hypersensibilité à la buprénorphine haut dosage ou à l'un des excipients
- Insuffisance hépatique sévère
- Insuffisance respiratoire sévère
- En cas d'intoxication alcoolique ou de delirium tremens
- En association avec la méthadone, les analgésiques morphiniques de palier III (diminution de l'effet antalgique du morphinique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage), la naltrexone et le nalméfène

## Partie III : les médicaments antalgiques disponibles en France

### 1. Les antalgiques non opioïdes

#### a. Le Paracétamol

Cette molécule aux propriétés antalgiques et antipyrétiques est largement utilisée dans le monde. Son mécanisme d'action suscite pourtant de nombreuses interrogations. Il semblerait que l'effet antalgique du paracétamol provienne de la métabolisation en p-aminophénol au niveau hépatique, puis en acide gras appelé 14Z-eicosa tétra énamide (AM404) par combinaison à l'acide arachidonique au niveau du système nerveux central (9). Le paracétamol, contrairement aux AINS, n'a pas ou peu d'action sur les cyclo-oxygénases (Cox) périphériques, ce qui explique son absence d'effet anti-inflammatoire.

Son métabolisme est essentiellement hépatique et son élimination rénale, sous forme de métabolites.

#### b. Les Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens : AINS

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont une classe de médicaments étendue. Ils agissent en bloquant la formation des prostaglandines, les substances responsables de l'inflammation. Ils ont des propriétés antalgiques, antipyrétiques et, à doses plus élevées, anti-inflammatoires. Ils sont disponibles sous plusieurs formes : orale, cutanée, injectable, intra-rectale.

L'action anti-inflammatoire se fait par l'inhibition de la Cox2, tandis que l'action anti-agrégante plaquettaire est liée à l'inhibition de la Cox1. L'action antipyrétique se fait directement par son action auprès de l'hypothalamus.

#### c. Le Néfopam

Le Néfopam (ou ACUPAN<sup>®</sup>) est un antalgique d'action central non morphinique. C'est un dérivé de la diphenhydramine, un anti-histaminique H1. Il possède des propriétés atropiniques, stimule les voies sérotoninergiques descendantes, inhibe la recapture pré-synaptique des catécholamines et stimule la libération de dopamine et du GABA. (10)

### 2. Les antalgiques opioïdes faibles

#### a. La poudre d'opium

La poudre d'opium est un mélange d'agonistes opioïdes naturels (codéine, morphine, ...). 10 mg de poudre d'opium contient 1 mg de morphine. Elle est disponible sous forme libération immédiate en association avec le paracétamol avec ou sans caféine.

Noms commerciaux (liste non exhaustive) : IZALGI 500 mg/25 mg gél<sup>®</sup> ; LAMALINE 30mg/10mg/300mg gél ou suppo<sup>®</sup> (avec caféine) ; COLCHIMAX cp<sup>®</sup> (12,5 mg de poudre d'opium pour 1 mg de Colchicine)

#### b. La codéine et dihydrocodéine

La codéine est un agoniste opioïde naturel métabolisé en morphine, ce qui lui procure un effet antalgique. Elle est disponible en association avec du paracétamol dans des formes à libération immédiate avec une posologie quotidienne maximale de 200 mg de codéine pour 2 à 4 g de paracétamol. Elle est également disponible en association avec de l'ibuprofène. La dihydrocodéine existe uniquement sous une forme à libération prolongée, avec une posologie maximale de 60mg/12h.

##### Noms commerciaux (liste non exhaustive) :

- Sous forme comprimé ou gélule : ALGICALM 400 mg/25 mg cp<sup>®</sup> ; ALGISEDAL cp<sup>®</sup> ; ANTARENE CODEINE 200 mg/30 mg cp pellic<sup>®</sup> ; ANTARENE CODEINE 400 mg/60 mg cp pellic<sup>®</sup> ; CLARADOL CODEINE 500 mg/20 mg cp séc<sup>®</sup> ; CODOLIPRANE 400 mg/20 mg cp séc adultes<sup>®</sup> ; DAFALGAN CODEINE 500/30 mg cp<sup>®</sup> ; TUSSIPAX 10 mg cp<sup>®</sup>
- Sous forme sirop : CODEDRILL sans sucre 0,1 % sol buv édulcorée à la saccharine<sup>®</sup> ; EUPHON sirop adulte<sup>®</sup> ; NEO-CODION sirop adulte<sup>®</sup> ; POLERY sirop adulte<sup>®</sup> ; PULMOSERUM sol buv<sup>®</sup> ; TUSSIPAX sirop<sup>®</sup>

#### c. Le Tramadol

Le tramadol est un agoniste opioïde synthétique et inhibiteur de recapture de noradrénaline et sérotonine. La dose maximale pouvant être prescrite est de 400 mg/jour. Il est disponible soit seul (en forme à libération immédiate ou prolongée), soit en association avec du paracétamol (libération immédiate ou retard) ou du kétoprofène.

##### Noms commerciaux (liste non exhaustive) :

- Tramadol seul : CONTRAMAL 50 mg, LP 100 mg, LP 150 mg, LP 200 mg en cp<sup>®</sup> ; CONTRAMAL 100 mg/ml sol buv<sup>®</sup> ; CONTRAMAL 100mg/2ml sol inj<sup>®</sup> ; MONOALGIC LP 100 mg, LP 200 mg, LP 300 mg cp<sup>®</sup> ; MONOCRIXO LP 100 mg, LP 150 mg, LP 200 mg gél<sup>®</sup> ; OROZAMUDOL 50 mg cp orodisp<sup>®</sup> ; TAKADOL 100 mg cp eff<sup>®</sup> ; TOPALGIC 50 mg cp<sup>®</sup> TOPALGIC LP 100 mg, LP 150 mg, LP 200 mg cp<sup>®</sup> ; TOPALGIC 100 mg/2 ml<sup>®</sup> ; TOPALGIC 100 mg/ml sol buv<sup>®</sup> ; TRAMADOL 50 mg, 100 mg cp ou cp eff<sup>®</sup> ; TRAMADOL LP 100 mg, LP 150 mg, LP 200 mg cp<sup>®</sup> ; ZAMUDOL LP 100 mg Gél<sup>®</sup> ; ZUMALGIC 100 mg cp eff<sup>®</sup>
- Tramadol associé au paracétamol : IXPRIIM 37,5 mg/325 mg cp eff ou pellic<sup>®</sup> ; ZALDIAR 37,5 mg/325 mg cp pellic<sup>®</sup>
- Tramadol associé à l'ibuprofène : SKUDEXUM 75 mg/25 mg cp pellic<sup>®</sup>

### 3. Les antalgiques opioïdes forts

#### a. La morphine

La morphine est un agoniste opioïde pur et naturel, sans effet plafond (une augmentation de la posologie s'accompagne donc d'un effet analgésique supplémentaire). La morphine se transforme en de nombreux métabolites, dont la morphine 6-glucuronide, plus active que la molécule mère.

Elle existe sous forme libération immédiate et libération prolongée. Son AMM concerne les douleurs persistantes intenses ou rebelles aux autres analgésiques.

#### Noms commerciaux (liste non exhaustive) :

- Forme injectable : MORPHINE (CHLORHYDRATE) 0.1 mg/ml, 1 mg/ml, 10 mg/ml, 20 mg/ml, 40 mg/ml sol inj<sup>®</sup> ; MORPHINE (SULFATE) 1 mg/ml, 50 mg/ml sol inj<sup>®</sup> ;
- ;
- Forme orale à libération immédiate : ACTISKENAN 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg gél<sup>®</sup> ; ORAMORPH 10 mg/5 ml, 30 mg/5ml, 100mg/5ml sol buv<sup>®</sup> ; ORAMORPH 20 mg/1 ml sol buv<sup>®</sup> ; SEVREDOL 10 mg Cpr pell<sup>®</sup>
- Forme orale à libération prolongée : MOSCONTIN LP 10 mg, LP 30 mg, LP 60 mg, LP 100 mg, LP 200 mg Cpr<sup>®</sup> ; SKENAN LP 10 mg, LP 30 mg, LP 60 mg, LP 100 mg, LP 200 mg gel<sup>®</sup>
- 

#### b. L'oxycodone

L'oxycodone est un agoniste opioïde semi-synthétique. Sa biodisponibilité est deux fois supérieure à celle de la morphine. Elle existe sous forme libération immédiate et libération prolongée.

#### Noms commerciaux (liste non exhaustive) :

- Forme injectable : OXYCODONE 1 mg/ml, 10 mg/ml, 50 mg/ml S perf<sup>®</sup>
- Forme orale à libération immédiate : OXYNORM 5 mg, 10 mg, 20 mg Gél<sup>®</sup> ; OXYNORMORO 5 mg, 10 mg, 20 mg Cp orodisp<sup>®</sup> ; OXYCODONE 5 mg, 10 mg, 20 mg Gél<sup>®</sup>
- Forme orale à libération prolongée : OXYCONTIN LP 5 mg, LP 10 mg, LP 15 mg, LP 20 mg, LP 30 mg, LP 40 mg, LP 60 mg, LP 80 mg Cpr pell<sup>®</sup> ; OXYCODONE LP 5 mg, LP 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg Cp pell<sup>®</sup>
- Forme orale avec de la naloxone : OXSYNIA LP 2.5mg/1.25 mg, LP 5mg/2.5 mg, LP 10 mg/5 mg, LP 15 mg/7.5mg, LP 20mg/10mg, LP 30 mg/15mg, LP 40mg/20mg LP Cp LP<sup>®</sup>

#### c. Le fentanyl

Le fentanyl est un agoniste opioïde synthétique, très liposoluble, 100 fois plus puissant que la morphine. Il se prescrit généralement en relai d'un traitement par antalgique opioïde

fort en voie orale, après stabilisation de la posologie. Le patch sera posé immédiatement après la dernière prise per os d'opioïde du fait d'un délai d'action de 12 à 18 h. Il sera changé toutes les 72 h.

La forme transmuqueuse à action rapide (10-15 minutes) est indiquée uniquement dans les douleurs cancéreuses, et toujours en association avec un traitement de fond par un antalgique opioïde fort (fentanyl patch, morphine ou oxycodone LP).

Noms commerciaux (liste non exhaustive) :

- Forme injectable : FENTANYL 500 µg S inj en ampoule<sup>®</sup> ; FENTANYL 100 µg/2 ml S inj<sup>®</sup>
- Forme buccale : ABSTRAL 100 µg, 200 µg, 300 µg, 400 µg, 600 µg, 800 µg Cp subl<sup>®</sup> ; ACTIQ 200 µg, 400 µg, 600 µg, 800 µg, 1200 µg, 1600 µg Cp avec applicateur buccal<sup>®</sup> ; BREAKYL 200 µg, 400 µg, 600 µg, 800 µg, 1200 µg Film orodisp<sup>®</sup> ; EFFENTORA 100 µg, 200 µg, 400 µg, 600 µg, 800 µg Cp buccogingiv<sup>®</sup> ; FENTANYL 100 µg, 200 µg, 400 µg, 600 µg Cp buccogingiv<sup>®</sup> ; ; RECIVIT 133 µg, 267 µg, 400 µg, 533 µg, 800 µg Cp subl<sup>®</sup>
- Forme nasale : INSTANYL 50 µg, 100 µg, 200 µg sol p pulv nasal<sup>®</sup> ; PECFENT 100 µg, 400 µg/pulvérisation S pulv nasal<sup>®</sup>
- Forme transdermique : DUROGESIC 12 µg/h, 25 µg/h, 50 µg/h, 75 µg/h, 100 µg/h Disp transderm<sup>®</sup> ; FENTANYL 25 µg/h, 50 µg/h, 75 µg/h, 100 µg/h Disp transderm<sup>®</sup> ; MATRIFEN 12 µg/h, 25 µg/h, 50 µg/h, 75 µg/h Disp transderm<sup>®</sup>

d. L'hydromorphone

L'hydromorphone est un agoniste opioïde semi-synthétique, disponible uniquement sous forme libération prolongée. Elle est indiquée dans les douleurs cancéreuses en cas d'inefficacité ou d'intolérance des autres antalgiques opioïdes forts.

Noms commerciaux : SOPHIDONE LP 4 mg, LP 8 mg, LP 16 mg, LP 24 mg Gél<sup>®</sup>

e. La buprénorphine

Cf partie spécifique dans "Les traitements de substitution aux opiacés"

La buprénorphine est plus puissante que la morphine mais son efficacité thérapeutique est moindre en raison du caractère partiel de l'agonisme. Cependant la liaison de la buprénorphine aux récepteurs  $\mu$  ( $\mu$ ) est si forte que la naloxone, en cas de surdosage, est peu efficace. La durée d'action de la buprénorphine est de 6 à 8 heures.

Le médicament TEMGESIC<sup>®</sup> est du chlorhydrate de buprénorphine administrée par voie sublinguale. C'est un agoniste partiel des récepteurs  $\mu$ . Son affinité importante pour ces récepteurs entraîne, à faibles doses, la libération d'autres molécules agonistes, préalablement complexées aux récepteurs  $\mu$ . Cette affinité explique également une puissance analgésique plus importante que celle de la morphine, malgré une activité intrinsèque plus faible. La dose

quotidienne est de 0,3 à 0,6 mg soit 1 à 2 comprimés par prise, en moyenne 3 fois par jour. Il possède une longue durée d'action, de 8 à 12 heures. Son inconvénient est un effet plafond proche de 5 à 10 mg par prise.

En raison de ses propriétés d'agoniste partiel, la buprénorphine ne doit pas être associée à la morphine dont elle antagonise l'action. Si l'on veut prescrire de la buprénorphine après de la morphine, il faudra attendre 4 à 5 heures, c'est-à-dire la fin de l'action de la morphine.

#### f. La méthadone

Cf partie spécifique dans "Les traitements de substitution aux opiacés"

La méthadone ayant une action antalgique, elle a reçu une AMM pour le traitement de fond des douleurs d'origine cancéreuse résistante aux autres opioïdes forts sous le nom de ZORYON®. Ce médicament est une option thérapeutique lors d'une rotation d'opioïde chez des patients pour lesquels les douleurs chroniques d'origine cancéreuse deviennent instables ou difficiles à soulager. (11)

#### g. Spécificités pour la prescription des opioïdes

##### i. Évaluer le risque de dépendance et mésusage

Les antalgiques opioïdes faibles ou forts peuvent provoquer, lorsqu'ils sont administrés de façon prolongée, un état de dépendance et de tolérance. Aussi, avant la mise en place de ces traitements, il est essentiel de repérer et d'évaluer les facteurs favorisant la survenue d'une dépendance/addiction.

Il est important de repérer le mésusage aux opioïdes de prescriptions (MOP), car sa survenue entraîne de nombreuses complications (sociales, psychologiques, physiques, ...), et en particulier un risque accru de décès par overdose (12–14).

Avant de prescrire un traitement par opiacés, il faut savoir repérer les facteurs de risque de mésusage (15). Le repérage rapide de facteurs de risque de MOP peut être effectué à l'aide d'instruments standardisés, par exemple l'Opioid Risk Tool (ORT) Annexe 2). Les premières études de validité (16,17) montrent l'intérêt de cet outil qui peut être systématisé du fait de sa brièveté et de sa facilité d'utilisation, même s'il n'est pas exhaustif. Il peut être facilement utilisé en consultation de médecine générale.

Il est également important de savoir repérer les signes de mésusage et de dépendance aux opiacés chez les patients déjà traités par opioïdes, ou lors de la phase de réévaluation du traitement. Le praticien peut se baser sur des éléments cliniques ou de l'interrogatoire, comme l'existence de signes de tolérance ou de sevrage, une augmentation rapide de la posologie du traitement, un non-respect de la prescription, ou encore le recours à plusieurs prescripteurs. Il existe des outils validés et adaptés à la consultation de médecine générale, comme le calcul du score de mésusage par l'échelle Prescription Opioid Misuse Index (POMI) (Annexe 3) (18).

La prise en charge d'un MOP repose sur des stratégies multidisciplinaires : réadaptation des médicaments antalgiques, arrêt progressif, mesures non-médicamenteuses contre la douleur, prise en charge des comorbidités psychiatriques, voire relais par buprénorphine ou méthadone

#### ii. Ajustement de la posologie

Il faut chercher, en augmentant progressivement la dose orale, la posologie individuelle antalgique sans la dépasser en se rappelant que la biodisponibilité de la morphine, son efficacité et la douleur elle-même sont très variables d'une personne à l'autre. Puis, éventuellement, passer aux formes à libération prolongée, en répartissant alors la posologie totale de la journée sur une ou deux prises, selon la spécialité choisie.

Il faut surveiller l'apparition d'une dépression respiratoire (tout à fait exceptionnelle par voie orale si la plus faible dose efficace a été recherchée).

#### iii. Risque de surdosage

L'utilisation d'antalgiques opioïdes peut être à l'origine d'un surdosage. La surdose dépend de l'opioïde consommé, de la dose, des consommations associées (alcool, benzodiazépines), de la voie d'administration (inhalation, injection, etc, ...). Elle peut être due à une dose trop forte ainsi qu'à une baisse de tolérance après une période d'arrêt (sortie d'hospitalisation ou de prison sont des situations à risque).

Dans un contexte de consommation d'opioïdes et compte tenu des risques d'aggravation de la situation, il faut penser à une surdose quand la personne présente :

- Des troubles de la conscience ou une inconscience
- Une respiration faible, irrégulière ou absente (fréquence respiratoire inférieure à 10/min)
- Un myosis
- Une cyanose des lèvres

L'overdose aux opioïdes est une urgence vitale. La naloxone est indiquée dans le traitement des surdoses aux opioïdes. Son délai d'action varie de quelques secondes à quelques minutes. Son effet est de courte durée (20-90 min). Les opioïdes ayant une durée d'action plus longue, il y a donc un risque d'effet rebond des opioïdes pouvant nécessiter une nouvelle administration de naloxone. Elle peut aussi entraîner un réveil brutal et induire un syndrome de manque si la dose s'avère trop élevée.

La naloxone en spray nasal et la naloxone en injection intramusculaire ont la même efficacité à posologies identiques.

#### 4. Les co-antalgiques

##### a. Les antispasmodiques

Les antispasmodiques sont généralement utilisés dans le cadre de douleurs abdominales de type spasmes douloureux. Certains ont des propriétés anticholinergiques et peuvent présenter des effets indésirables tels que sécheresse buccale, troubles de l'accommodation, confusion chez les personnes âgées.

##### b. Les Anti Inflammatoires Stéroïdiens (AIS)

Les AIS, dérivés du cortisol et de la cortisone, sont les corticoïdes. Ils sont particulièrement utiles en cancérologie et sont utilisés en cas de métastases et pour diminuer l'inflammation et l'œdème péri-tumoral. Leur action antalgique passerait par leur action anti inflammatoire.

##### c. Les antidépresseurs

Les antidépresseurs sont utilisés dans le traitement des douleurs d'origine neuropathique, mais ils peuvent également être utilisés comme co-antalgiques lorsque la douleur physique s'accompagne d'une dépression ou d'une anxiété.

##### d. Les anti-épileptiques

Les anti-épileptiques sont utilisés dans le traitement des douleurs d'origine neuropathique.

##### e. Les myorelaxants

Ils auraient un effet antalgique propre. Ils suppriment la composante douleur en rapport avec une contracture musculaire réflexe.

##### f. Les biphosphonates

Les biphosphonates sont des médicaments utilisés pour soulager certaines douleurs osseuses dans le cadre d'un cancer avec métastases osseuses. Ils préviennent ou ralentissent la destruction de l'os causée par des métastases.

## Partie IV : Douleur chez les patients substitués, une prise en charge complexe

### 1. Spécificités de la douleur chez les patients substitués

#### a. Les études sur la douleur des patients substitués

La douleur chronique est très présente chez les patients recevant un TSO, entre 37% et 61.3% selon les études suivantes.

En 2000, l'étude de Robert Jamison *et al* (19) montre que sur 248 patients traités par Méthadone, 152 présentent une douleur chronique, soit un taux de 61,3%. Dans la population générale, ce taux est à 22% en 1998 (20), et à 30 % en 2018.

En 2003, l'étude de Rosenblum *et al* (21) s'est intéressée aux caractéristiques des patients douloureux chroniques sous méthadone. Les facteurs de risque significatifs retrouvés étaient l'âge (OR 2.08; 95%, IC : 1.17-3.70), l'existence d'une maladie chronique (OR 1.88; 95%, IC : 1.07-3.29) et une maladie psychiatrique associée (OR 1.77; 95% IC : 1.06-2.97). Mais c'est la durée du traitement par méthadone (OR 2.23; 95% IC : 1.06-4.68) qui était le plus associée à des douleurs chroniques. Dans cette étude, ils ont également comparé la prévalence de la douleur chronique chez les patients sous méthadone aux patients dépendants à l'alcool et/ou la cocaïne. Même si la prévalence était de 24% dans le groupe alcool/cocaïne, le taux était significativement plus important dans le groupe méthadone, avec 37% de douleurs chroniques.

Les patients sous TSO ont souvent des douleurs d'intensité moyennes à fortes, voire très fortes. Une étude menée en 2003 par Peles *et al* (22) sur des patients substitués par de la méthadone (n = 170) a révélé 55,3% de douleurs chroniques (> 6 mois). En termes d'intensité, ces douleurs étaient à 12,8% légères, 40,4% modérées, 23,4% sévères et 23,4% très sévères. La durée de la symptomatologie douloureuse était corrélée avec son intensité et significativement associée avec les posologies de méthadone qui étaient d'autant plus élevées que les douleurs étaient anciennes.

La première étude française pour estimer la douleur chez les patients sous TSO (buprénorphine et méthadone) a été réalisée en 2003 par Delorme *et al* (23). La prévalence de la douleur aiguë a été estimée à 42 % et celle de la douleur chronique à 33,2 % sans différence significative entre BHD et méthadone. Les taux sont plus faibles que ceux retrouvés dans les études américaines ou australiennes, mais ceci s'explique par des effectifs étudiés assez faibles et des populations hétérogènes dans les études précédentes.

Les facteurs de risque significativement associés à une douleur chronique étaient l'âge et l'anxiété. Globalement, 18,5 % des patients étaient atteints de douleur chronique depuis moins de 1 an, 35,2 % entre 1 à 5 ans et 46,3 % plus de 5 ans. La moitié des patients douloureux chroniques souffraient de dorsalgies/lombalgies chroniques et 36,1 % de douleurs aux membres inférieurs. L'intensité moyenne de la douleur sur l'EVA était de  $4,9 \pm 2,3$  (min : 1 - max : 10) et parmi les patients douloureux chroniques, 25 % présentaient une douleur légère, 54 % une douleur modérée et 21 % une douleur sévère.

J.Delorme (24) montre dans une seconde étude, menée entre 2015 et 2016, que prévalence de la douleur chronique est presque 4 fois plus élevée chez les patients dépendants, 31,1 % [28,0–34,9] vs 8,6 % [7,08–10,7] que chez les patients en population générale. Quant à la prévalence de la douleur chronique chez les patients traités par méthadone, elle a été estimée à 23,3 % et celle des patients traités par BHD à 38,4 %.

#### b. L'impact psychosocial des douleurs

Dans l'étude française de J.Delorme citée ci-dessus (23), il est montré une consommation plus importante de substances illicites chez les patients douloureux chroniques, dans un but déclaré de soulagement de la douleur, comparativement aux patients non douloureux : le cannabis (15 % vs 4 %,  $p < 0,0001$ ), la cocaïne (3 % vs 0,3 %,  $p = 0,0009$ ), et la morphine de rue (3 % vs 0,3 %,  $p = 0,0009$ ).

En dehors des substances illicites, les patients douloureux chroniques consomment également plus de médicaments à visée antalgique (morphine (11,2 % vs 3,2 %,  $p = 0,0003$ ), tramadol (20,2 % vs 7,9 %,  $p = 0,0006$ )) et plus de benzodiazépines (24,3 % vs 10,3 %,  $p < 0,0001$ ).

Il existe également un risque de suicide plus important chez les patients douloureux sous TSO (25), ce qui est également le cas dans la population générale.

#### c. Le phénomène d'hyperalgésie induite par les opioïdes (HIO)

La morphine a été découverte en 1804 par Friedrich Sertürner, mais son entrée dans l'arsenal thérapeutique ne s'est faite qu'à partir de 1822, grâce à la publication de la première édition du *Formulaire* de François Magendie (26). La morphine était sous forme de sels de morphine, à base d'acétate de morphine, que Magendie appelait "gouttes calmantes".

Une des premières personnes à s'interroger sur les effets secondaires de la morphine était Clifford Allbutt (27), en 1870. Il avait observé des phénomènes de douleurs permanentes avec des besoins croissants d'antalgiques, une irritabilité et des symptômes de dépression chez 9 de ses patients recevant de la morphine hypodermique au long cours, et encourageait les recherches sur ce sujet.

En 1880, M. Rossbach (28) observait également des phénomènes opposés à ceux des médicaments antalgiques opioïdes, à savoir une hyperesthésie, des névralgies, une irritabilité, de l'agitation chez les sujets dépendants aux opioïdes. Ce sont les premières observations d'un effet paradoxal des opiacés, que Liang et al (29) qualifieront d'hyperalgésie induite par les opioïdes (ou HIO) en 2006.

Il existe de nombreuses études comparant les seuils de tolérance à la douleur chez les patients présentant une addiction aux opiacés. Depuis plus d'un siècle, les études ont démontré un seuil de tolérance à la douleur plus faible lors de la prise d'opiacés.

En 2015, Compton et al (30) ont mis en évidence un seuil de tolérance à la douleur plus bas chez les patients prenant de l'héroïne ou des TSO, en comparaison avec la population générale. Un test de douleur standardisé (avec une épreuve au froid et une stimulation

électrique) était soumis aux participants du groupe “témoin” et du groupe “héroïne-TSO”. Les analyses ont montré que les “témoins” ont toléré le bain de glace environ 2 fois plus longtemps que les participants “héroïne-TSO” : groupe Méthadone : 14,75 secondes ; groupe BHD : 18,57 secondes et groupe témoin : 41,54 secondes. Concernant le test de stimulation électrique, il n’y a pas eu de différence significative.

En 2008, l’étude JL Hay *et al* (31) avait également mis en évidence des temps de tolérance à l’épreuve au froid significativement inférieurs pour les patients du groupe “douleurs chroniques non cancéreuses traités par méthadone ou morphine”, “patients sous méthadone sans douleurs chroniques”, par rapport au groupe témoin. Le temps de tolérance à la douleur pour les patients ayant des douleurs chroniques était de 18,1 +/- 2,6 sec pour ceux prenant de la morphine, et de 19,7 +/- 2,3 sec pour ceux prenant de la méthadone. Ce temps était de 18,9 +/- 1,9 sec pour les patients sous méthadone sans douleur chronique, alors qu’il était de 30,7 +/- 3,9 sec chez les patients natifs de méthadone ou d’opioïdes. Il n’y avait pas de différence significative entre les différents groupes pour le test de stimulation électrique et le test des monofilaments de Von Frey [stimulation mécanique (32)].

En 2001, l’étude de Doherty *et al* (33) montre que les seuils de détection et de tolérance à la douleur thermique chez des patients ayant un traitement au long cours par méthadone sont significativement inférieurs à ceux des sujets contrôles. Ceci se vérifie également lorsque les tests d’épreuve au froid sont réalisés lors du pic plasmatique de méthadone. Bien qu’ils réagissent aux changements de concentration de méthadone dans le plasma, les patients sous méthadone au long cours sont nettement hyperalgiques lors de l’épreuve du froid.

Une étude (34) sur 4 patients non dépendants aux opioïdes a montré qu’un sevrage précipité par l’administration de naloxone, après une dose unique d’opiacés (sulfate de morphine ou hydromorphone), entraînait une diminution du seuil de douleur et de tolérance lors de l’épreuve du froid (douleur thermique). Ces données fournissent la preuve d’une hyperalgésie de sevrage après une dose aiguë unique d’opioïdes chez des patients non dépendants.

L’hyperalgésie induite par les opioïdes est un mécanisme complexe mettant en jeu le système pro-nociceptif par l’intermédiaire des récepteurs opioïdes de type  $\mu$  (MOR), des récepteurs glutamatergiques NMDA, des récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>3</sub> des voies descendantes issues du tronc cérébral (RVM), la dynorphine spinale et les cellules microgliales (35). L’hyperalgésie induite par les opioïdes varie en fonction de l’opioïde testé, de la voie d’administration, de la dose administrée et du rythme d’administration (36).

#### d. Le phénomène de tolérance

La tolérance aux opioïdes n’est pas complètement comprise par les scientifiques, mais il semblerait qu’elle soit liée à une désensibilisation des systèmes anti nociceptifs lors d’une administration chronique d’opioïdes, conduisant à une diminution progressive de l’effet

antalgique avec une même posologie, et la nécessité d'augmenter la posologie pour retrouver l'effet antalgique initial (37–39).

## 2. Prise en charge de la douleur chez les patients substitués

Une mauvaise prise en charge de la douleur chez les patients substitués peut avoir comme conséquences un recours aux produits illicites, à l'automédication par des médicaments parfois inappropriés, ou encore un déséquilibre du traitement de substitution.

À ce jour, il n'existe pas de recommandations officielles pour le traitement de la douleur aiguë chez les patients substitués. Quelques auteurs ont cependant proposé des stratégies thérapeutiques.

Nous ne traiterons ici que les douleurs aiguës nociceptives.

### a. Recommandations générales

Tout d'abord, il faut rappeler que chaque patient nécessite une prise en charge individualisée. Devant une plainte douloureuse, il est nécessaire d'interroger le patient et de procéder à un examen clinique, de s'aider si nécessaire d'examen complémentaires, afin d'aboutir à un diagnostic et une prise en charge adaptée.

Une prise en charge efficace implique, en outre, une collaboration entre les différents professionnels de santé impliqués dans le suivi de ces patients, et reste fondamentale afin de protéger cette population vulnérable des conséquences sanitaires négatives liées à une douleur insuffisamment soulagée.

Un prérequis essentiel est de croire le patient afin d'instaurer une relation de confiance. Devant une plainte douloureuse chez un patient dépendant aux opiacés, il faut penser à évaluer d'éventuelles co-addictions ou un mésusage du traitement, et bien entendu éliminer un syndrome de manque, comme décrit dans le tableau ci-dessous (tableau 1).

---

#### **PRÉREQUIS : CROIRE LE PATIENT**

---

- ① **Décrire précisément la douleur** (intensité avec EVA, caractéristiques, ancienneté, évolution...)

---

- ② **Éliminer un syndrome de manque en opiacés** (sous-dosage en MSO ?)

---

- ③ **Rechercher une étiologie à traiter** (examen clinique minutieux ; prescrire des examens complémentaires si nécessaire) ± solliciter un avis de spécialiste (neurologue, rhumatologue, dentiste...) ou d'un Centre d'évaluation et de traitement de la douleur (CETD).

---

- ④ **Évaluer psychologiquement le patient** (éléments dépressifs, anxieux, psychotiques...)

---

- ⑤ **Identifier les co-addictions actives et un mésusage de MSO ou d'antalgiques** (héroïne, morphine, codéine...)

---

- ⑥ **Rechercher les contre-indications à certains traitements** (insuffisance hépatite, insuffisance rénale, gastrite, etc.)

---

*Tableau 1 : recommandations générales dans la prise en charge de la douleur par excès de nociception chez les patients dépendants aux opioïdes traités par MSO (40)*

## **b. Recommandations médicamenteuses**

### **i. Le maintien du TSO**

Une chose importante à savoir est que le traitement substitutif n'est pas antalgique à la dose habituelle. La substitution est considérée comme le traitement de base du patient que l'on ne modifie pas.

D'une manière générale, le principe est de maintenir la posologie du TSO et d'y associer une analgésie multimodale adaptée à l'intensité de la douleur et incluant des mesures non médicamenteuses, des antalgiques non opioïdes et/ou opioïdes si nécessaire (40–44). Il faut également prendre en compte les phénomènes de tolérance et d'hyperalgésie induite par les opioïdes. Il est donc parfois nécessaire d'administrer des doses d'opioïdes plus fortes que pour la population générale.

Une autre stratégie est de fractionner la dose du TSO et parfois d'en augmenter la dose (jusqu'à 25%) mais les auteurs n'utilisent pas tous cette méthode.

### **ii. Présentation des stratégies antalgiques selon les auteurs**

Il n'existe pas de recommandations officielles concernant la prise en charge médicamenteuse des patients traités par TSO.

Les différents auteurs ayant émis des stratégies thérapeutiques s'accordent sur plusieurs points :

- Une prise en charge multimodale et l'utilisation d'approches non pharmacologiques (40–44)
- La prescription d'un antalgique non opioïde de palier 1 pour une douleur d'intensité faible (40–44)
- Éviter la prescription d'antalgiques opioïdes faibles quel que soit le TSO (40–43)
- Une stratégie différente selon le TSO compte tenu de leur pharmacologie différente pour les douleurs modérées à fortes
- Éviter la prescription d'antalgiques agonistes et antagonistes mixtes qui peuvent déplacer l'opioïde de substitution (TSO) du récepteur  $\mu$  (mu) et induire un syndrome de sevrage : pentazocine, nalbuphine, butorphanol (40–42)
- Lors de la prescription d'opioïdes forts, préférer les formes à libération immédiate et par voie per os si possible (40,42–44)

Le tableau ci-dessous (*tableau 2*) est une proposition de stratégies thérapeutiques issue de l'étude de Mialou et al en 2010 (40).

**Tableau II. Deuxième étape : stratégies pharmacologiques (15, 17-20).**

<b>DOULEUR AIGUË (DURÉE &lt; 3 MOIS)</b>	
<b>EVA ≤ 3</b>	<b>Douleur légère</b>
Stratégie 1	Paracétamol (3-4 g/jour) ou AINS (kétoprofène 50 mg x 3/jour)
Stratégie 2	Meopa (N <sub>2</sub> O/O <sub>2</sub> , 50/50) ou lidocaïne crème/patch en prévention de la douleur liée aux soins
<b>EVA = 4-6</b>	<b>Douleur modérée</b>
Stratégie 1	Néfopan (60 à 120 mg/j) per os ± paracétamol ou AINS
Stratégie 2	Fractionner la dose de méthadone/buprénorphine (4 prises/jour) ± augmenter la dose totale
Stratégie 3	Fractionner la dose de méthadone/buprénorphine en associant à chaque prise paracétamol (/6 h) ou AINS (/12 h) ou néfopam (/6 h)
<b>EVA ≥ 7</b>	<b>Douleur sévère</b>
Stratégie 1 (méthadone)	Augmenter progressivement et fractionner (/6 h) la dose de méthadone
Stratégie 2 (méthadone)	Idem + associer des interdoses de morphine (10 mg) ou fentanyl (100 µg) à libération immédiate sur une courte durée
Stratégie 3 (buprénorphine)	Arrêter la buprénorphine/initier de la morphine à libération immédiate (/4 h) pour titration, à convertir rapidement en forme libération prolongée (/12 h)

*Tableau 2 : recommandations générales dans la prise en charge de la douleur par excès de nociception chez les patients dépendants aux opioïdes traités par MSO par Mialou et al (40)*

La figure 1 ci-dessous est une proposition de stratégie de gestion de la douleur aiguë chez les patients sous TSO par Netgen (42).

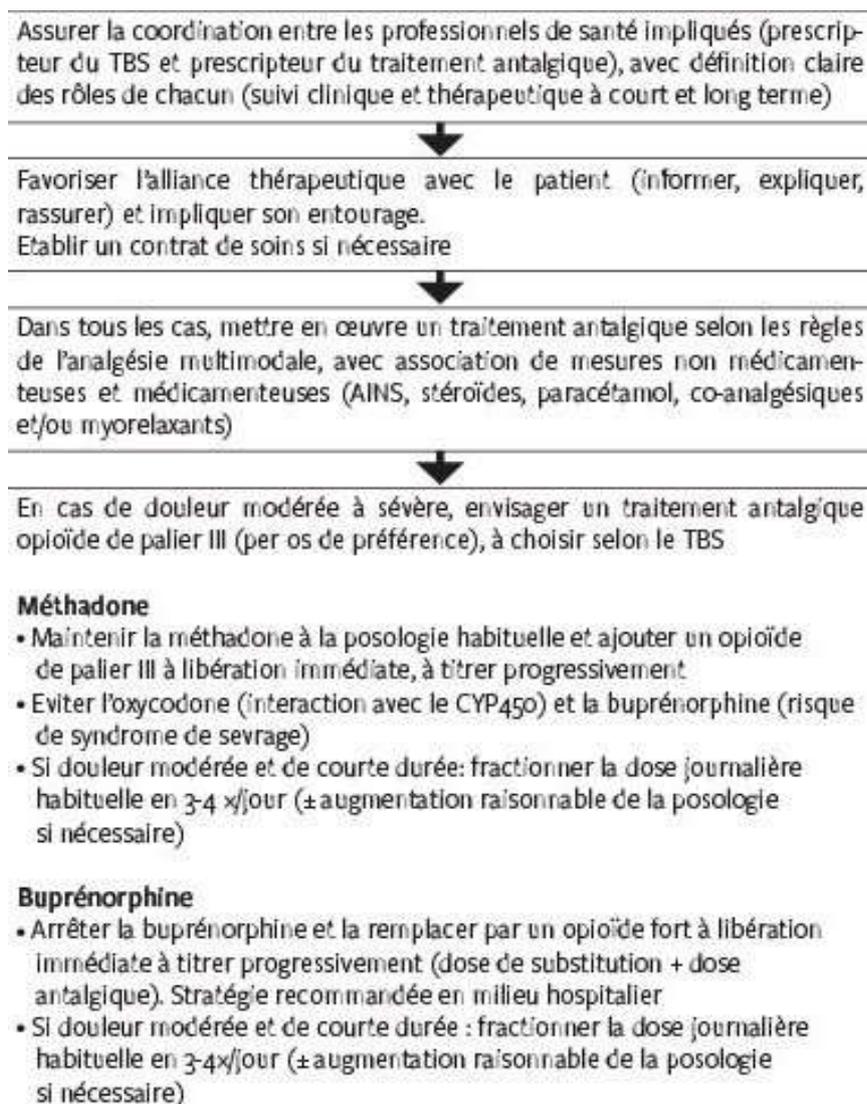
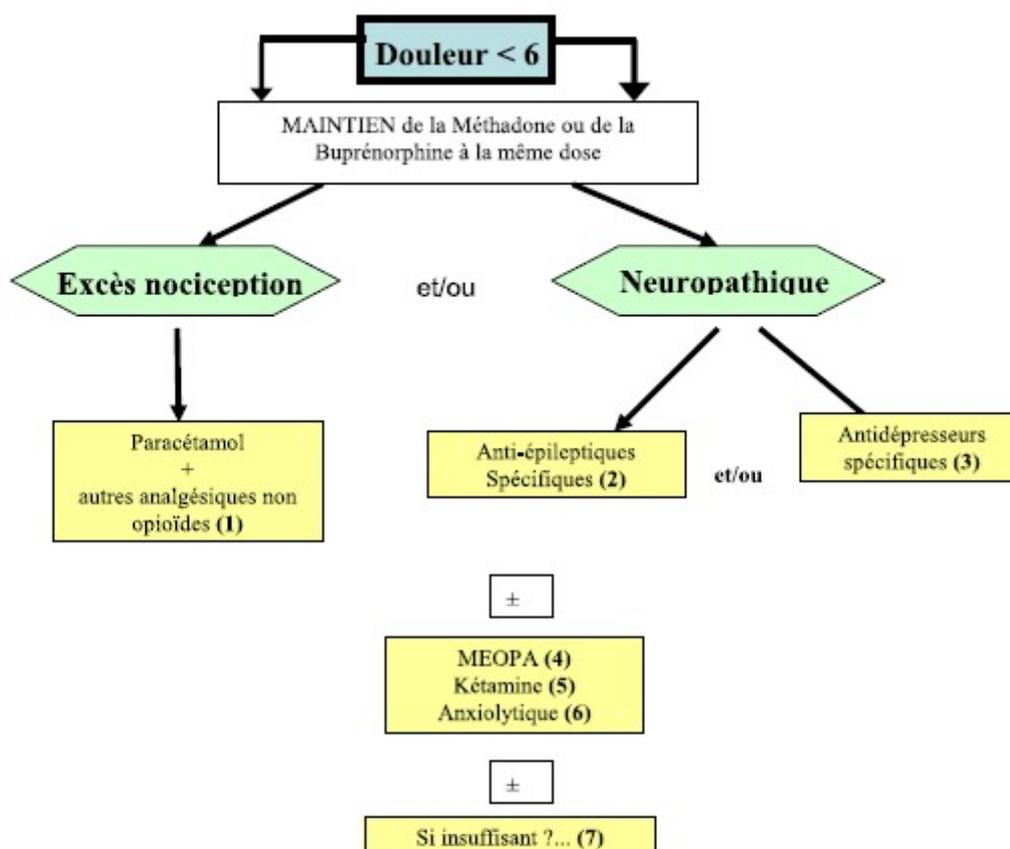


Figure 1 : algorithme de prise en charge globale de la douleur aiguë nociceptive chez les patients sous TSO (42)

En 2013, le Comité de Lutte contre la Douleur (CLUD) du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse a émis un protocole de prise en charge des douleurs faibles à modérées, et fortes, chez les patients substitués par un TSO (43). Les figures ci-dessous résument l’algorithme décisionnel, avec d’une part la prise en charge lors d’une douleur faible à modérée, puis lors une douleur forte.



**(1) Autres analgésiques selon le contexte et dans le cadre d’une analgésie multimodale :**

- les AINS
- les myorelaxants périphériques
- les spasmolytiques
- les corticoïdes
- le néfopam (per os) si analgésie insuffisante et absence de contexte étiologique
- Anesthésie Loco Régionale à privilégier en périopératoire

**(2) Gabapentine (NEURONTIN®) Prégabaline (LYRICA®)**

*Figure 2 : algorithme de prise en charge du CLUD de Toulouse des douleurs faibles à modérées de patients substitués par buprénorphine ou méthadone pour une pharmacodépendance majeure aux opiacés (43)*

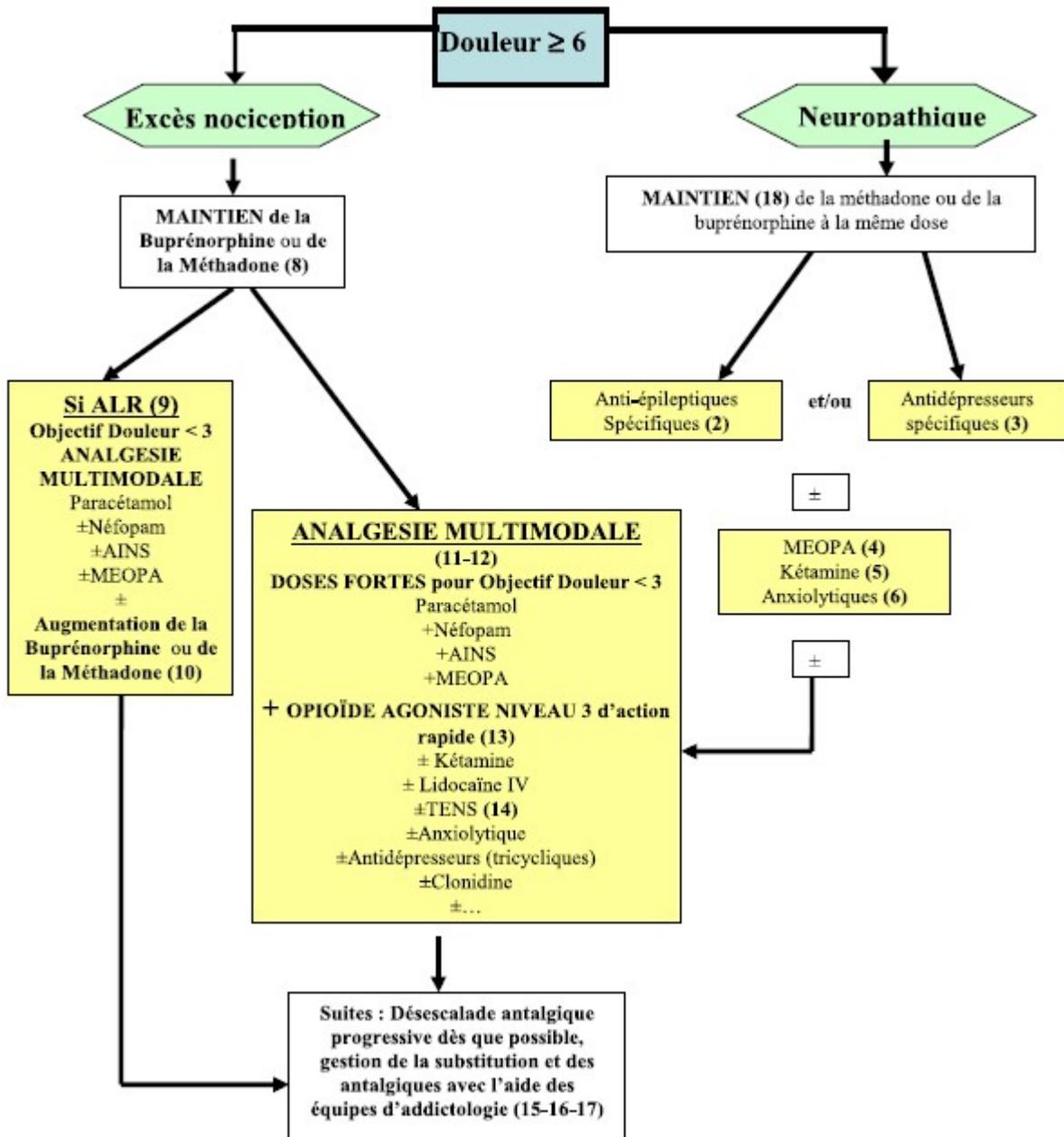


Figure 3 : algorithme de prise en charge du CLUD de Toulouse des douleurs fortes de patients substitués par buprénorphine ou méthadone pour une pharmacodépendance majeure aux opiacés (43)

Une autre proposition stratégique est celle d'Alford et al (44) présentée ci-dessous (tableau 3) :

### Recommendations for Treating Acute Pain in Patients Receiving Opioid Agonist Therapy\*

#### Addiction treatment issues

Reassure patient that addiction history will not prevent adequate pain management.

Continue the usual dose (or equivalent) of OAT.

Methadone or buprenorphine maintenance doses should be verified by the patient's methadone maintenance clinic or prescribing physician.

Notify the addiction treatment program or prescribing physician regarding the patient's admission and discharge from the hospital and confirm the time and amount of last maintenance opioid dose.

Inform the addiction treatment maintenance program or prescribing physician of any medications, such as opioids and benzodiazepines, given to the patient during hospitalization because they may show up on routine urine drug screening.

#### Pain management issues

Relieve patient anxiety by discussing the plan for pain management in a nonjudgmental manner.

Use conventional analgesics, including opioids, to aggressively treat the painful condition.

Opioid cross-tolerance and patient's increased pain sensitivity will often necessitate higher opioid analgesic doses administered at shorter intervals.

Write continuous scheduled dosing orders rather than as-needed orders.

Avoid using mixed agonist and antagonist opioids because they may precipitate an acute withdrawal syndrome.

#### If the patient is receiving methadone maintenance therapy and requires opioid analgesics

Continue methadone maintenance dose.

Use short-acting opioid analgesics.

#### If the patient is receiving buprenorphine maintenance therapy and requires opioid analgesics, 4 options are available and should be chosen on the basis of the anticipated duration of pain, treatment setting, and response to the chosen option

Continue buprenorphine maintenance therapy and titrate short-acting opioid analgesics (for pain of short duration only).

Divide buprenorphine dose to every 6–8 hours.

Discontinue buprenorphine maintenance therapy and use opioid analgesics. Convert back to buprenorphine therapy when acute pain no longer requires opioid analgesics.

If the patient is hospitalized, discontinue buprenorphine therapy, treat opioid dependence with methadone at 20–40 mg, and use short-acting opioid analgesics to treat pain. Have naloxone available at the bedside. Discontinue methadone therapy and convert back to buprenorphine therapy before hospital discharge (for inpatients only).

\*

These recommendations are applicable only for patients receiving OAT who require opioid analgesics. OAT = opioid agonist therapy.

*Tableau 3 : recommandations d'Alford et al pour le traitement des douleurs aiguës chez les patients sous TSO (44)*

### iii. Stratégie antalgique : résumé

#### ● Patients traités par méthadone :

Rappel : la méthadone est un agoniste pur des récepteurs opioïdes  $\mu$  ( $\mu$ ). Du fait d'une plus faible affinité des antalgiques opiacés faibles pour les récepteurs  $\mu$  que la méthadone, il n'est pas conseillé de prescrire à but antalgique du tramadol, codéine ou de la poudre d'opium chez un patient traité par méthadone. La morphine peut être utilisée chez les patients traités par méthadone.

Voici un récapitulatif des stratégies proposées par les auteurs :

#### **Douleurs d'intensité légères (EVA $\leq 3$ ) :**

- Maintien de la méthadone ET antalgiques non opioïdes de palier 1 (40,41,43,44)

#### **Douleurs d'intensité modérées (EVA 4-6) :**

- Maintien de la méthadone ET antalgiques non opioïdes de palier 1 et/ou 2 (41–44)
- Fractionnement de la méthadone  $\pm$  augmentation des doses (40,42,43)
- Fractionnement de la méthadone + antalgiques non opioïdes de palier 1 et/ou 2 (40)

**Douleurs d'intensité fortes (EVA  $\geq 7$ ) :**

- Maintien de la méthadone ET antalgiques opioïdes forts (palier 3) à libération immédiate +/- antalgiques non opioïdes (41–44)
- Fractionnement de la méthadone + augmentation des doses +/- antalgiques opioïdes forts (de type morphine à libération immédiate) (40)

- **Patients traités par buprénorphine :**

Rappel : la buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs opioïdes mu et possède une affinité particulièrement élevée pour ces récepteurs. Compte tenu de cette grande affinité, la buprénorphine sera difficilement déplaçable de son récepteur et l'administration concomitante d'antalgiques opioïdes ne sera que très partiellement voire pas du tout efficace. De plus, la buprénorphine peut avoir une activité antagoniste par blocage des récepteurs kappa si un agoniste opioïde lui est associé ; il n'est donc pas conseillé de prescrire des opiacés chez un patient traité par buprénorphine, afin d'éviter la survenue d'un syndrome de sevrage.

Voici un récapitulatif des stratégies proposées par les auteurs :

**Douleurs d'intensité légères (EVA  $\leq 3$ ) :**

- Maintien de la buprénorphine ET antalgiques non opioïdes de palier 1 (40–43)

**Douleurs d'intensité modérées (EVA 4-6) :**

- Maintien de la buprénorphine ET antalgiques non opioïdes de palier 1 et/ou 2 (40,41,43)
- Fractionnement de la BHD  $\pm$  augmentation des doses (40,42–44)
- Fractionnement de la BHD + antalgiques non opioïdes de palier 1 et/ou 2 (40)

**Douleurs d'intensité fortes (EVA  $\geq 7$ ) :**

- En milieu hospitalier de préférence : arrêt de la BHD et remplacement par un opioïde antalgique fort à libération immédiate à titrer progressivement (dose de substitution + dose antalgique) en s'aidant des équivalences de conversion des morphiniques (40,42,44)
- En milieu hospitalier de préférence : arrêt de la BHD, remplacement par MTD pour le traitement de la dépendance et traitement antalgique par opioïdes forts à libération immédiate (41,44)
- Si la douleur prévue est de faible durée : maintien de la BHD et antalgie par titration par opioïdes forts d'action rapide (morphine) (42,43)
- Stratégie discutée : Fractionnement de la BHD +/- antalgiques opioïdes forts (morphine) (44)

### 3. Les freins et croyances des professionnels de santé

La prise en charge de patients souffrant de douleurs chroniques et nécessitant des antalgiques opioïdes peut s'avérer compliquée et parfois stressante, surtout pour des médecins peu expérimentés, avec une crainte de mésusage du traitement et une crainte d'induire une addiction (45). Ces craintes peuvent entraîner une non-prescription d'un antalgique opioïde, ou le recours à un antalgique non opioïde (46,47), et ceci est d'autant plus vrai depuis la crise des opioïdes aux Etats-Unis, ayant entraîné une peur des opioïdes chez les professionnels de santé (48,49).

La prise en charge des douleurs chez les patients substitués représente un défi encore plus complexe pour les professionnels de santé, d'autant plus qu'il existe des freins à la prescription d'antalgiques chez cette population de patients, et certaines idées reçues (Figure 4) (43,46,50). Certains médecins se sont déclarés insatisfaits de leur formation en ce qui concerne la prescription d'opioïdes et de leur prise en charge concernant les patients dépendants aux opioïdes (51,52).

Les patients substitués déclarent également des situations où ils se sont dit perturbés par le fait que les soignants n'étaient pas en capacité de gérer leur état douloureux (52), qu'ils ne se sentaient pas écoutés et par un manque de compréhension de la part des soignants (53). Un autre point mis en avant a été le fait de mentir pour obtenir une prescription d'antalgiques opioïdes, afin d'éviter de donner une impression d'abus aux soignants (54).

Les principales idées reçues sont les suivantes :

- ces patients ne connaissent pas la douleur ;
- ils n'ont pas besoin d'opiacés car ils reçoivent déjà des doses importantes de morphiniques ;
- les traitements antidouleurs ne fonctionnent pas chez les patients substitués ;
- on ne peut pas prescrire légalement davantage de traitements ;
- les traitements de la douleur entraînent inévitablement des rechutes.

Alors qu'en fait,

- les patients sous traitement de substitution aux opiacés (TSO) font l'expérience de la douleur ;
- ils connaissent à la fois la tolérance aux opiacés et l'hyperalgésie, comme le prouvent des scores plus élevés concernant la douleur ;
- leur douleur par excès de nociception répond aux traitements opiacés et ils ont besoin d'opiacés de base (dette en opiacés) ;
- ils nécessitent de plus fortes doses (« dette » en opiacés et tolérance), une fréquence et une durée d'administration plus élevée.

*Figure 4 : les principales idées reçues des professionnels de santé sur les patients substitués par TSO (50)*

a. Des prescriptions antalgiques plus faibles chez les patients substitués

Les études montrent des prescriptions d'antalgiques plus faibles pour les patients sous TSO que ceux de la population générale.

Concernant les patients sous Méthadone présentant une douleur modérée à forte, l'étude française de Nordmann et al (25), déjà citée plus haut, a montré que 47-55% de ces patients ne recevaient aucun traitement pour la douleur. Les patients traités recevaient essentiellement des antalgiques non-opioïdes.

En 2015, l'étude de J. Delorme (55) basée sur les données du SNIIRAM (Système National d'Informations Inter-Régimes de l'Assurance Maladie) a permis une étude de grande ampleur concernant les prescriptions antalgiques des patients sous TSO au long cours, en tenant compte de certaines caractéristiques telles que le genre, l'âge, la présence de maladie chronique et les autres prescriptions médicamenteuses. L'étude portait sur 2 groupes : le groupe "TSO" de 67 173 patients, sous Méthadone (33%) ou sous BHD (67%), en comparaison à un groupe contrôle de 67 173 patients.

Le tableau ci-dessous montre que les antalgiques non opioïdes étaient significativement plus prescrits au groupe TSO qu'au groupe contrôle, avec une prescription majoritaire de paracétamol et d'AINS, alors que le Néfopam était très peu prescrit. En revanche, les antalgiques opioïdes étaient significativement moins prescrits pour le groupe TSO (47.8 vs. 68.0%,  $p < 0.0001$ ), qu'il s'agisse des opioïdes forts ou faibles. Le tramadol était l'antalgique opioïde le plus prescrit, bien que sa compétition avec les médicaments TSO auprès des récepteurs opioïdes le rende peu efficace.

En termes d'équivalence de dose de morphine orale, le groupe contrôle s'était fait prescrire 1800 mg contre 968 mg pour le contrôle TSO ( $p < 0,001$ ). Dans le groupe TSO, les facteurs associés à une prescription d'antalgiques opioïdes étaient le fait d'être une femme (OR : 1.13 [1.03–1.24]), de prendre un traitement par Méthadone (OR : 1.36 [1.23–1.50]), d'avoir un trouble psychiatrique (OR : 1.49 [1.33–1.67]), une co-infection VHC (OR : 1.21[1.02–1.43]) et un trouble de l'usage de l'alcool (OR: 1.48 [1.26–1.74]). (Tableau 4)

	Groupe TSO DCNC N = 8,499 % (N)	Groupe contrôle DCNC N = 1,989 % (N)	P-value
<b>Prescriptions d'antalgiques opioïdes</b>	47.8 (4,065)	68.0 (1,352)	< 0.0001
<b>Opioïdes forts</b>	4.6 (394)	8.5 (169)	< 0.0001
<i>Fentanyl</i>	0.6 (49)	1.4 (28)	< 0.0001
<i>Morphine</i>	3.2 (273)	5.2 (103)	< 0.0001
<i>Oxycodone</i>	1.3 (106)	3.4 (67)	< 0.0001
<b>Opioïdes faibles</b>	46.1 (3,921)	65.4 (1,300)	< 0.0001
<i>Codéine</i>	19.0 (1,618)	32.1 (638)	< 0.0001
<i>Tramadol</i>	28.3 (2,403)	39.7 (790)	< 0.0001
<i>Opium</i>	13.0 (1107)	21.4 (425)	< 0.0001
<b>Prescription d'antalgiques non opioïdes exclusivement</b>	52.2 (4,434)	32.0 (637)	< 0.0001
<i>AINS</i>	35.8 (3,044)	20.7 (412)	< 0.0001
<i>Paracetamol</i>	48.0 (4,073)	29.1 (579)	< 0.0001
<i>Nefopam</i>	1.6 (132)	0.4 (8)	< 0.0001
<i>Triptans</i>	8.1 (687)	10.0 (200)	0.004

Tableau 4 : Comparaison des prescriptions d'antalgiques entre les patients sous TSO avec des douleurs chroniques non cancéreuses (TSO DCNC) et les patients du groupe contrôle (DCNC contrôle) (55)

#### b. Le risque de mésusage

Il arrive que certains médecins ne prescrivent pas d'antalgiques opioïdes en raison d'une crainte d'un mésusage du traitement prescrit (51). Pourtant, le fait de sous-traiter la douleur peut avoir des conséquences graves sur la santé du patient. De plus, le fait de ne pas traiter une douleur ou de ne la soulager que partiellement va possiblement entraîner des mésusages du traitement à but antalgique, ou des rechutes avec la consommation de substances illicites.

#### c. La crainte d'une rechute

Une préoccupation commune des médecins est que l'utilisation d'antalgiques opioïdes peut entraîner une rechute vers la consommation de drogues (44). Cependant, dans les études, rien n'indique que l'utilisation des antalgiques opioïdes, lorsqu'ils sont indiqués, augmente les taux de rechute chez ces patients (56,57)

Si l'on considère l'expérience des patients sous méthadone avec une douleur chronique, le stress induit par une douleur non soulagée serait susceptible d'être un facteur déclenchant une rechute (53), en plus de favoriser l'isolement social.

#### d. Le risque d'overdose

Une autre crainte est celle d'overdose et de détresse respiratoire lors de l'addition d'un antalgique opioïde au traitement de substitution (44). Pourtant, les études cliniques et les expériences empiriques n'ont pas montré de preuves relatives à cette crainte. Il semblerait que la douleur aiguë soit un antagoniste naturel de la dépression respiratoire et de la dépression du système nerveux central (SNC) (58,59). De plus, le phénomène de tolérance aux opioïdes s'applique pour les effets secondaires sur le système respiratoire et SNC (60,61).

#### e. La crainte d'une manipulation

La douleur étant subjective, il est difficile de juger de son authenticité. Les professionnels de santé manifestent parfois des inquiétudes quant à la légitimité d'une demande pour un antalgique, d'autant plus si le patient est dépendant aux opioïdes, et craignent d'être manipulés par les patients afin d'obtenir une prescription (44,52).

Une évaluation clinique minutieuse des preuves objectives de la douleur est une méthode pour diminuer le risque d'être manipulé par un patient à la recherche de médicaments. De plus, les patients substitués par de la méthadone ou de la buprénorphine reçoivent généralement des doses de traitement qui bloquent la plupart des effets euphoriques des opioïdes coadministrés, diminuant théoriquement la probabilité d'opioïdes d'abus analgésique (62,63).

Un autre aspect qui peut renforcer la crainte des professionnels de santé est l'attitude des patients substitués. En effet, il peut arriver qu'ils aient peur d'être stigmatisés, d'avoir peur d'être sous-traités en antalgiques, ou que leur traitement de substitution soit diminué ou suspendu (53).

#### f. Le traitement TSO procure une analgésie suffisante

Une croyance du corps médical et paramédical est que le traitement de substitution procure une analgésie suffisante, basée sur le fait que la méthadone et la buprénorphine sont utilisés dans le traitement des douleurs chroniques et ont une activité pharmacologique antalgique puissante (44).

La méthadone et la buprénorphine ont, certes, une activité antalgique puissante, mais la durée de cette activité antalgique est de 4 à 8 heures, alors que l'activité de suppression des signes de sevrage en opioïdes est de 24 à 48 heures. Étant donné que les patients reçoivent généralement leur traitement de substitution toutes les 24 heures, il est aisé de comprendre qu'un soulagement de la douleur, même partiel, a une durée d'action assez courte.

Les autres points essentiels à prendre en compte et expliquant un manque d'effet analgésique du traitement substitutif sont les phénomènes de tolérance et d'hyperalgésie induite par les opioïdes (*déjà évoqués plus haut*).

La tolérance aux opioïdes peut expliquer que des patients substitués par un TSO nécessitent souvent des doses plus élevées et plus fréquentes d'analgésiques opioïdes pour un contrôle adéquat de la douleur. Par ailleurs, le phénomène d'hyperalgésie induite par les opioïdes peut expliquer qu'un traitement opioïde ne soit pas totalement efficace du point de vue antalgique.



## **MATERIEL ET METHODES**

### **1. L'étude**

Il s'agissait d'une enquête épidémiologique descriptive, prospective sur une durée de 3 mois, allant du 16 Novembre 2020 au 16 Février 2021.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer les prescriptions des médecins généralistes en termes de prise en charge de la douleur chez les patients sous TSO.

Les objectifs secondaires étaient d'analyser si certains déterminants pouvaient modifier la prise en charge de la douleur des patients sous TSO, et plus particulièrement :

- Certains critères socio-démographiques (sexe, âge)
- Une formation spécifique en addictologie, soins palliatifs ou douleur
- Le ressenti quant à la prescription de TSO et d'antalgiques chez les patients sous TSO
- L'existence de freins à la prescription d'opioïdes chez les patients substitués par TSO

Les critères d'inclusion étaient :

- Être un médecin généraliste de l'ancienne région Languedoc-Roussillon exerçant au moins en partie en mode libéral
- Être un médecin généraliste ayant terminé l'internat (installé ou remplaçant)

Les critères d'exclusion étaient :

- Autres spécialités que les médecins généralistes
- Médecins généralistes n'ayant pas terminé l'internat
- Médecins généralistes exerçant uniquement sur le mode salarié

### **2. Calcul du nombre de sujets nécessaires**

Le nombre de réponses nécessaires au questionnaire était de 97 pour une proportion p-chapeau estimée de 0.5, avec une marge d'erreur de 10 et un niveau de confiance de 5 %.

### **3. Construction du questionnaire**

Le questionnaire a été élaboré sur une période de plusieurs mois, par l'intermédiaire de l'application "Google Forms". Il a été soumis à plusieurs médecins généralistes et médecins addictologues ne participant pas à l'étude. Plusieurs modifications ont été effectuées après la période de test, ce qui a permis d'obtenir un questionnaire plus fluide et plus pertinent. (Questionnaire en annexe 4)

Le questionnaire comportait 24 questions dont 3 questions filtres (questions numéros 7, 16 et 21). La proposition “autre” était présente 15 fois, favorisant ainsi l’expression du médecin si une proposition de réponse avait été omise. La proposition “je ne sais pas” était présente 14 fois, afin de favoriser une réponse à chaque question posée. 6 questions jugées comme essentielles pour l’analyse statistique étaient à réponse obligatoire (questions 1, 2, 4, 6, 7 et 9), et concernaient principalement les parties I et II (description de la population étudiée et de la patientèle)

a. Partie I : description de la population étudiée

La première partie du questionnaire concernait les données socio-démographiques de la population étudiée, en particulier :

- Le sexe
- L’âge
- Le nombre d’années depuis la fin de l’internat
- La formation en rapport avec l’addictologie ou la douleur
- Le milieu d’exercice
- Le département d’exercice
- Le mode d’exercice (la réponse “activité de remplacement” à la question 7 faisait passer à la partie III, question 11)

b. Partie II : caractéristiques de la patientèle

Cette partie interrogeait les médecins (hormis les remplaçants) sur :

- La proportion de patients ayant une CMU-c dans leur patientèle
- Le nombre de patients sous TSO
- Le type de traitement TSO majoritairement prescrit : Buprénorphine haut dosage ou Méthadone

c. Partie III : la prescription du traitement de substitution

Cette partie composée de 2 questions avait pour but d’interroger le médecin sur son ressenti quant à la prescription d’un TSO, et d’un antalgique chez un patient prenant un TSO.

d. Partie IV : Patient sous Méthadone

Cette partie du questionnaire était divisée en 3 sous-parties nommées partie IV-1 (patient sous Méthadone - douleur d’intensité faible), partie IV-2 (patient sous Méthadone - douleur d’intensité modérée) et partie IV-3 (patient sous Méthadone - douleur d’intensité forte). L’intensité de la douleur était définie à l’aide de l’échelle numérique, cotée de 0 (aucune douleur) à 10 (douleur insupportable).

Chacune de ces sous-parties était structurée de la même manière :

- Une première question nommée A interrogeait le médecin sur ses habitudes de prescriptions d’antalgiques dans une situation donnée

- La deuxième question nommée B interrogeait le médecin sur son attitude vis à vis du TSO dans la même situation

Les propositions de réponse étaient identiques pour chaque sous-partie, afin d'éviter au répondeur une lecture fastidieuse de toutes les propositions de réponse. Dans le cas où aucune des propositions de réponse n'était considérée comme satisfaisante par le répondeur, une réponse "autre" avait été ajoutée. Une proposition "je ne sais" pas avait aussi été ajoutée.

À la fin de la partie IV-3, la question 16 était une question filtre :

- Si le médecin optait pour la réponse "Oui", il passait à la partie V : patient sous Buprénorphine BHD
- Si le médecin optait pour la réponse "Non" (prescriptions identiques), il passait à la partie VI. En effet, on considérait que les réponses étaient identiques pour la partie MÉTHADONE et BHD.

e. Partie V : Patient sous Buprénorphine BHD

Cette partie suivait une construction identique à la partie précédente, à la seule différence que le médecin était interrogé pour une prescription concernant un patient sous BHD à la place de la Méthadone.

f. Partie VI : les freins à la prescription

L'avant dernière partie du questionnaire avait pour but d'évaluer les éventuelles réticences des médecins généralistes à prescrire des antalgiques dits "forts".

La question 21 était une question filtre. Le fait de répondre "Non" entraînait un passage à la partie VII, question 23.

g. Partie VII : la formation

La dernière partie du questionnaire interrogeait les médecins généralistes sur leur avis et besoin en formation concernant la prise en charge de la douleur chez les patients substitués par un TSO. Elle comportait 2 questions.

#### **4. Recueil des données**

Pour conserver l'anonymat, les questionnaires ont été envoyés par voie électronique (mail) aux médecins généralistes par l'intermédiaire des CDOM (Conseils Départementaux de l'Ordre des Médecins) de l'ancienne région Languedoc-Roussillon. Les CDOM ont été contactés par email et par téléphone pendant le mois de Novembre 2020, lorsque le questionnaire a été finalisé.

Une demande de diffusion a également été faite en Novembre 2020 auprès de l'URPS (Union Régionale des Professionnels de Santé) d'Occitanie. Compte tenu de la pandémie de SARS-CoV2 en cours, l'URPS Occitanie n'a pas eu le temps d'étudier mon dossier avant la date

de clôture du recueil des données. Le questionnaire n'a donc pas pu être transmis par cet intermédiaire.

Les avantages de cette méthode d'administration des questionnaires par internet étaient la conservation de l'anonymat, un délai de mise en œuvre rapide et une liberté de répondre au moment jugé le plus opportun. En revanche, avec cette méthode, il y avait un risque d'incompréhension ou de compréhension erronée d'une question, et un risque de réponse partielle aux questionnaires. La participation à ce questionnaire était basée sur le volontariat. Aucune participation n'était obligatoire.

Les CDOM de l'ancienne région Languedoc-Roussillon ont répondu favorablement à ma demande. Le CDOM des Pyrénées Orientales (66) a diffusé le questionnaire à 476 médecins généralistes, celui de Lozère (48) à 46 médecins généralistes, celui de l'Aude (11) à 536 médecins généralistes, celui du Gard (30) à 645 médecins et celui de l'Hérault (34) à 1146 médecins généralistes.

Les données ont été recueillies à l'aide de l'application Google Forms. L'application génère un tableur convertible en Excel, ce qui a constitué la base de données.

## **5. Analyse statistique**

Le questionnaire a été diffusé à 2849 médecins généralistes de l'ancienne région Languedoc-Roussillon. Il y a eu 118 réponses, soit un taux de réponse de 4,14 %. Tous les questionnaires recueillis étaient complets et ont été inclus dans l'étude.

La base de données a été travaillée sur le logiciel Excel, qui a également permis de faire une partie de l'analyse statistique. En ce qui concerne les tests statistiques d'hypothèse, nous avons utilisé le site « BiostaTGV ». Les analyses de variables qualitatives ont été effectuées à l'aide du test de Chi<sup>2</sup>, ou à l'aide du test de Fischer quand l'effectif théorique était inférieur à 5.

Pour les analyses concernant les associations, nous avons utilisé le site « Medcalc » pour calculer les Odds ratio avec la méthode Woolf, ou alors le test de Fischer quand cela était nécessaire. Dans le cadre de ces tests, un p-value inférieur à 0,05 était considéré comme une association statistiquement significative entre les variables.

## RÉSULTATS

### 1. Caractéristiques générales de la population d'étude

Les caractéristiques de la population étudiée sont regroupées dans le tableau 5 ci-dessous. Les médecins des zones semi-rurales et ceux exerçant dans le département de l'Hérault étaient les plus représentés dans cette étude. Une majorité de médecins généralistes de l'ancienne région Languedoc-Roussillon n'avait pas de formation spécifique en ce qui concerne la douleur, l'addictologie ou les soins palliatifs. Il y avait plus de femmes que d'hommes ayant répondu au questionnaire.

<b>Caractéristiques des médecins interrogés</b>		N=118	%
<b>Sexe</b>			
	Un homme	52	44%
	Une femme	66	56%
<b>Age</b>			
	Moins de 40 ans	50	42%
	Plus de 40 ans	68	58%
<b>Nombre d'années depuis la fin de l'internat</b>			
	Moins de 10 ans	52	44%
	Plus de 10 ans	66	56%
<b>Milieu d'exercice</b>			
	Rural (< 2000 habitants)	16	14%
	Semi rural (2000 - 10 000 habitants)	58	49%
	Urbain (> 10 000 habitants)	44	37%
<b>Département d'exercice</b>			
	Aude (11)	14	12%
	Gard (30)	32	27%
	Hérault (34)	52	44%
	Lozère (48)	5	4%
	Pyrénées Occidentales (66)	15	13%
<b>Mode d'exercice</b>			
	Activité de remplacement	14	12%
	Activité libérale : cabinet de groupe	45	38%
	Activité libérale : seul(e) en cabinet	18	15%
	Activité mixte libérale et hospitalière	9	8%
	Maison de santé pluri-professionnelle	32	27%
<b>Formation spécifique</b>			
	Aucune formation	100	85%
	DIU ou Capacité ou DESC (douleur, addictologie ou soins palliatifs)	8	7%
	Internat avec stage en addictologie ou algologie /centre de la douleur	6	5%
	Réseau de santé portant sur les hépatites et VIH	4	3%

Tableau 5 : caractéristiques générales de la population étudiée

## 2. Caractéristiques de la patientèle

Le tableau 6 ci-dessous représente les caractéristiques de la patientèle des médecins installés (les remplaçants ont été exclus de cette analyse). La plupart des médecins déclaraient avoir dans leur patientèle entre 1 et 5 patients sous TSO, avec une majorité de patients sous buprénorphine. 20 médecins déclaraient ne pas suivre de patient sous TSO.

<b>Proportion patients bénéficiaires CMU-c</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
0 - 25 %	79	76%
25 - 50 %	12	12%
50 - 75 %	5	5%
75 - 100 %	2	2%
Je ne sais pas	6	6%
<b>Nombre de patients sous TSO</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Aucun patient sous TSO	20	19%
1 - 5 patients TSO	56	54%
Plus de 5 patients TSO	28	27%
<b>Traitement TSO des patients</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
50% BHD - 50 % Méthadone	24	23%
Buprénorphine	43	41%
Méthadone	13	13%
Je ne sais pas	4	4%
Pas de suivi de patients sous TSO	20	19%
<b>Total général</b>	<b>104</b>	<b>100%</b>

Tableau 6 : caractéristiques de la patientèle des médecins (remplaçants exclus)

## 3. La prescription d'un TSO et d'un antalgique

### a. A l'aise avec la prescription d'un TSO

Concernant la prescription d'un TSO chez un patient, presque la moitié des répondants se sont dits « non à l'aise » (tableau 7).

Les analyses ont mis en évidence que le fait d'avoir au moins 1 patient sous TSO dans sa patientèle (remplaçants exclus de l'analyse) était associé à une déclaration « à l'aise » du médecin (p-value : 0.044 ; Odds Ratio : 3.2637 ; IC95% [1.0102 ; 12.5431]).

En revanche, une absence de formation était plus souvent associée à une déclaration « non à l'aise » de la part du médecin interrogé par rapport à ceux ayant eu une formation en addictologie, douleur et/ou soins palliatifs (p-value : 0.004 ; Odds Ratio : 4.9693 ; IC95% [1.427 ; 22.23]).

Être à l'aise avec la prescription de TSO						
Caractéristiques	Oui		Non		Total N	p-value
	N	%	N	%		
<b>Sexe</b>						<b>0,015</b>
<b>Un homme</b>	<b>31</b>	<b>59%</b>	<b>21</b>	<b>41%</b>	<b>52</b>	
Moins de 40 ans	8	50%	8	50%	16	0,375
Plus de 40 ans	23	64%	13	36%	36	
<b>Une femme</b>	<b>24</b>	<b>36%</b>	<b>42</b>	<b>64%</b>	<b>66</b>	
Moins de 40 ans	11	32%	23	68%	34	0,609
Plus de 40 ans	13	41%	19	59%	32	
<b>Formation</b>						<b>0,004</b>
Aucune formation	41	41%	59	59%	100	
Formation	14	78%	4	22%	18	
<b>Total (remplaçants inclus)</b>	<b>55</b>	<b>47%</b>	<b>63</b>	<b>53%</b>	<b>118</b>	
<b>Nb de patients TSO</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>		<b>0,044</b>
Au moins 1	44	52%	40	48%	84	
Aucun	5	25%	15	75%	20	
<b>Total (remplaçants exclus)</b>	<b>49</b>	<b>47%</b>	<b>55</b>	<b>53%</b>	<b>104</b>	

Tableau 7 : caractéristiques des médecins selon leur réponse à la question 11

b. A l'aise avec la prescription d'un antalgique chez un patient sous TSO

A la question 12 « En général, vous sentez-vous à l'aise avec la prescription d'ANTALGIQUES chez les patients substitués par un TSO ? », 71% des médecins interrogés ont répondu « Non ».

L'analyse des caractéristiques des médecins a mis en évidence que le fait d'avoir au moins 1 patient sous TSO dans sa patientèle était significativement associé au groupe « à l'aise avec la prescription d'antalgiques chez des patients sous TSO » (p-value : 0.030 ; Odds Ratio : 5.1984 ; IC95% [1.1208 ; 49.2152]) (tableau 8)

Être à l'aise avec la prescription d'antalgiques chez les patients sous TSO						
Caractéristiques	Oui		Non		Total N	p-value
	N	%	N	%		
<b>Sexe</b>						
<b>Un homme</b>	<b>20</b>	<b>38%</b>	<b>32</b>	<b>62%</b>	<b>52</b>	
Moins de 40 ans	5	31%	11	69%	16	0,548
Plus de 40 ans	15	42%	21	58%	36	
<b>Une femme</b>	<b>14</b>	<b>21%</b>	<b>52</b>	<b>79%</b>	<b>66</b>	
Moins de 40 ans	2	5%	32	96%	34	
Plus de 40 ans	12	37%	20	63%	32	0,002
<b>Formation</b>						NS*
Aucune formation	25	25%	75	75%	100	
Formation	9	50%	9	50%	18	
<b>Total (remplaçants inclus)</b>	<b>34</b>	<b>29%</b>	<b>84</b>	<b>71%</b>	<b>118</b>	
<b>Nombre de patients sous TSO</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>		<b>0,030</b>
Au moins 1	31	37%	53	63%	84	
Aucun	2	10%	18	90%	20	
<b>Total (remplaçants exclus)</b>	<b>33</b>	<b>32%</b>	<b>71</b>	<b>68%</b>	<b>104</b>	

(NS\* : non significatif ; intervalle de confiance comprenant le chiffre 1)

Tableau 8 : caractéristiques des médecins selon leur réponse à la question 12

#### 4. Patient sous méthadone

##### a. Douleur d'intensité faible chez un patient sous MTD

Nous avons interrogé les médecins sur leur attitude thérapeutique dans ce cas de figure en 2 sous-questions : premièrement, leur attitude quant à la prescription d'un antalgique (aucune prescription, antalgiques de palier 1, antalgiques de palier 2 non opioïdes, antalgiques de palier 2 opioïdes, antalgiques opioïdes de palier 3, ou autre), et deuxièmement, leur attitude vis-à-vis du TSO (maintien, augmentation, diminution, arrêt, fractionnement, ou autre).

Pour l'analyse des résultats suivants concernant l'attitude thérapeutique du médecin, nous avons classé les données en 2 catégories selon les réponses aux 2 sous-questions de chaque cas clinique :

- **Prescription adaptée** : le sujet interrogé a eu une attitude thérapeutique qui correspond aux propositions des auteurs pour les 2 sous-questions
- **Prescription non adaptée** : le sujet interrogé a eu une prescription qui ne correspond pas aux propositions des auteurs pour l'une des 2 sous-questions ou pour les 2 sous-questions.

Lorsqu'un patient traité par méthadone présente une douleur aiguë nociceptive d'intensité faible ( $EN < 3$ ), les auteurs préconisent la stratégie suivante : **maintien de la méthadone (à la même posologie sans fractionnement) ET antalgiques non opioïdes de palier 1 (paracétamol, AINS)**.

Le tableau 9 ci-dessous a permis l'analyse des prescriptions aux 2 sous-questions 13 pour patient sous MTD avec une douleur d'intensité faible ( $EN < 3$ ). La plupart des médecins interrogés (80%, soit  $n=94$ ) ont eu une attitude que les auteurs considèrent comme « adaptée ».

<b>Prescription pour MTD douleur d'intensité faible (<math>EN &lt; 3</math>)</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Adaptée</b>	<b>94</b>	<b>80%</b>
Maintien de la MTD ET antalgique palier 1	94	80%
<b>Non adaptée</b>	<b>24</b>	<b>20%</b>
Augmentation de la MTD et antalgique non opioïde palier 1 +/- 2	2	2%
Fractionnement de la MTD et opioïde de palier 3	1	1%
Fractionnement de la MTD et antalgique palier 1	2	2%
Maintien de la MTD et prescription d'un opioïde de palier 2	3	3%
Maintien de la MTD et prescription d'un palier 1 et d'un palier 2 non opioïde	4	3%
Maintien de la MTD sans prescription antalgique associée	2	2%
Avis spécialisé ou ne sait pas	10	8%
<b>Total général</b>	<b>118</b>	<b>100%</b>

Tableau 9 : prescription des médecins interrogés pour un patient sous MTD présentant une douleur aiguë nociceptive d'intensité faible ( $EN < 3$ )

- Analyse des caractéristiques de la population étudiée :

L'analyse des caractéristiques de la population étudiée (tableau 10) a permis de mettre en évidence une association entre le fait d'avoir une prescription dite « adaptée » et un âge inférieur à 40 ans (Odds ratio 4.73 ; IC95% [1.4348 ; 20.4995]).

Il n'y avait pas de différence significative concernant le sexe, la formation ou l'existence de freins à la prescription d'antalgiques opioïdes de palier 3.

Les milieux, modes ou départements d'exercice n'ont pas mis en évidence de différence significative, et ce pour tous les cas cliniques, et n'ont donc pas été introduits aux tableaux suivants pour que la lecture soit facilitée.

MTD douleur d'intensité faible		Prescription				Total N	p-value
		Adaptée		Non adaptée			
		N	%	N	%		
<b>Sexe</b>							0,114
	Un homme	38	73%	14	27%	52	
	Une femme	56	85%	10	15%	66	
<b>Age</b>							<b>0,005</b>
	Moins de 40 ans	46	92%	4	8%	50	
	Plus de 40 ans	48	70%	20	30%	68	
<b>Formation</b>							0,116
	Aucune formation	77	77%	23	23%	100	
	Formation	17	95%	1	5%	18	
<b>A l'aise avec prescription TSO</b>							0,144
	Non pour les 2	47	75%	16	25%	63	
	Oui pour au moins 1	47	85%	8	15%	55	
<b>A l'aise avec antalgiques et TSO</b>							0,583
	Non pour les 2	68	81%	16	19%	84	
	Oui pour au moins 1	26	76%	8	24%	34	
<b>Freins à la prescription d'opioïdes forts</b>							0,064
	Oui	82	83%	17	17%	99	
	Non	12	63%	7	37%	19	
<b>Total général</b>		<b>94</b>	<b>79%</b>	<b>24</b>	<b>21%</b>	<b>118</b>	

Tableau 10 : caractéristiques de la population étudiée pour un patient sous MTD avec une douleur aigue nociceptive d'intensité faible (EN <3)

b. Douleur d'intensité modérée (EN 4-5) chez un patient sous MTD

Lorsqu'un patient traité par méthadone présente une douleur aiguë nociceptive d'intensité moyenne (EN 4-5), les auteurs préconisent ces différentes stratégies :

- **Maintien de la méthadone** (à la même posologie sans fractionnement) **ET antalgiques non opioïdes de palier 1 et/ou 2**
- **Fractionnement de la méthadone ± augmentation des doses**
- **Fractionnement de la méthadone ET antalgiques non opioïdes de palier 1 et/ou 2**

Pour ce cas clinique, la majorité des médecins ont eu une prescription dite « adaptée », correspondant aux stratégies proposées par les auteurs. Le détail des prescriptions est représenté dans le tableau 11 ci-dessous.

<b>MTD douleur d'intensité modérée (EN 4-5)</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Adaptée</b>	<b>63</b>	<b>53%</b>
Fractionnement de la MTD et antalgiques non opioïde de palier 1 +/- 2	8	7%
Fractionnement de la MTD et augmentation de la posologie	2	2%
Maintien du TSO et antalgiques non opioïde de palier 1 +/- 2	53	45%
<b>Non adaptée</b>	<b>55</b>	<b>47%</b>
Augmentation MTD sans fractionner	8	7%
Maintien MTD sans prescription antalgique associée	1	1%
Prescription d'un opioïde de palier 2	14	12%
Prescription d'un opioïde de palier 3	1	1%
Avis spécialisé ou ne sait pas	31	26%
<b>Total général</b>	<b>118</b>	<b>100%</b>

*Tableau 11 : prescription des médecins interrogés pour un patient sous MTD présentant une douleur aiguë nociceptive d'intensité modérée (EN 4-5)*

- Analyse des caractéristiques de la population étudiée :

L'analyse des caractéristiques de la population étudiée n'a mis en évidence de différence significative.

c. Douleur d'intensité forte (EVA  $\geq$  6) chez un patient sous MTD

Lorsqu'un patient traité par méthadone présente une douleur aiguë nociceptive d'intensité forte (EN  $\geq$  6), les auteurs préconisent ces 2 stratégies :

- **Maintien de la méthadone (à la même posologie sans fractionnement) ET antalgiques opioïdes forts (palier 3) à libération immédiate +/- antalgiques non opioïdes**
- **Fractionnement de la méthadone ET augmentation des doses +/- antalgiques opioïdes forts (de type morphine à libération immédiate)**

Le tableau 12 ci-dessous nous montre que la proportion de prescription dite « adaptée » est faible pour ce cas clinique, contrairement à la proportion de prescription dites « non adaptée » ou de demande d'avis spécialisé.

MTD douleur d'intensité forte	n	%
<b>Adaptée</b>	<b>15</b>	<b>13%</b>
Fractionnement de la MTD ET augmentation des doses +/- opioïdes palier 3	8	7%
Maintien de la MTD + opioïde de palier 3 +/- antalgiques non opioïdes	7	6%
<b>Non adaptée</b>	<b>103</b>	<b>87%</b>
Augmentation de la MTD sans fractionner	13	11%
Diminution de la MTD	2	2%
Fractionnement de la MTD sans augmentation de la posologie	5	4%
Maintien de la MTD à la même posologie sans opioïde de palier 3 associé	17	14%
Prescription d'un opioïde de palier 2	14	12%
Avis spécialisé ou ne sait pas	52	44%
<b>Total général</b>	<b>118</b>	<b>100%</b>

Tableau 12 : prescription des médecins interrogés pour un patient sous MTD présentant une douleur aiguë nociceptive d'intensité forte (EN  $\geq$  6)

- Analyse des caractéristiques de la population étudiée :

L'étude a montré une association entre la formation et la prescription (tableau 13). En effet, l'existence d'une **formation** (en addictologie, douleur ou soins palliatifs) était associée à une prescription dite « **adaptée** » (p-value : 0.011 ; Odds Ratio : 4.9555 IC95% [1.2283 ; 19.1348]). En revanche, il n'existait pas de différence significative entre une formation de type « DESC ou capacité » et les autres formations (p-value : 0.321).

Le fait de **ne pas se sentir à l'aise avec une prescription de TSO** était associé à une prescription dite « **non adaptée** » (p-value : 0.010 ; Odds Ratio : 5.5044 ; IC95% [1.3723 ; 32.2203]).

Le fait de ne pas se sentir à l'aise avec une prescription d'antalgiques chez des patients sous TSO n'a pas montré de différence significative avec la prescription.

Le fait de déclarer des **freins à la prescription d'antalgiques opioïdes** chez les patients sous TSO était associé à une prescription dite « **inadaptée** » (p-value : 0.015 ; Odds ratio : 4.5316 ; IC95% [1.1345 ; 17.2514]).

MTD douleur d'intensité forte	Prescription					p-value
	<u>Adaptée</u>		<u>Non adaptée</u>		Total N	
	N	%	N	%		
<b>Sexe</b>						0,828
	Un homme	7	13%	45	87%	52
	Une femme	8	12%	58	88%	66
<b>Age</b>						0,357
			%			
	Moins de 40 ans	8	16%	42	84%	50
	Plus de 40 ans	7	10%	61	90%	68
<b>Formation</b>						<b>0,011</b>
	Aucune formation	9	9%	91	91%	100
	Formation	6	33%	12	67%	18
<b>A l'aise avec TSO</b>						<b>0,010</b>
	Non pour les 2	3	4%	60	96%	63
	Oui pour au moins 1	12	22%	43	78%	55
<b>A l'aise avec antalgiques et TSO</b>						0,128
	Non pour les 2	8	9%	76	91%	84
	Oui pour au moins 1	7	20%	27	80%	34
<b>Freins à la prescription d'opioïdes</b>						<b>0,015</b>
	Oui	9	9%	90	91%	99
	Non	6	31%	13	69%	19
<b>Total général</b>		<b>15</b>	<b>13%</b>	<b>103</b>	<b>87%</b>	<b>118</b>

Tableau 13 : caractéristiques de la population étudiée pour un patient sous MTD avec une douleur aigue nociceptive d'intensité forte (EN > 6)

## 5. Patient sous BHD

### a. Douleur d'intensité faible (EN < 3) chez un patient sous BHD

Lorsqu'un patient traité par buprénorphine présente une douleur aiguë nociceptive d'intensité faible (EN < 3), les auteurs préconisent la stratégie suivante : **Maintien de la buprénorphine (à la même posologie sans fractionnement) ET antalgiques non opioïdes de palier 1.**

La majorité des médecins interrogés a eu une attitude thérapeutique dite « adaptée ». Le tableau 14 ci-dessous présente les différentes prescriptions des médecins interrogés.

<b>BHD douleur d'intensité faible</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Adapté</b> : Maintien de la BHD ET antalgique palier 1	<b>95</b>	<b>81%</b>
<b>Inadapté</b>	<b>23</b>	<b>19%</b>
Fractionnement de la BHD + antalgiques de palier 1	3	3%
Maintien de la BHD + antalgiques non opioïde de palier 1 ET 2	4	3%
Maintien de la BHD sans prescription antalgique associée	1	1%
Prescription d'un <u>opioïde</u> de palier 2	4	3%
Avis spécialisé ou ne sait pas	11	9%
<b>Total général</b>	<b>118</b>	<b>100%</b>

Tableau 14 : prescription des médecins interrogés pour un patient sous BHD présentant une douleur aiguë nociceptive d'intensité faible (EN < 3)

- Analyse des caractéristiques de la population étudiée :

L'analyse des caractéristiques de la population étudiée pour un patient sous BHD avec une douleur d'intensité faible (tableau 15) a mis en évidence une association entre un **âge inférieur à 40 ans** et une prescription dite « **adaptée** » ( $p = 0,025$  ; Odds Ratio : 3.2101 ; IC95% [1.0371 ; 11.9804]).

« **Ne pas se sentir à l'aise avec la prescription de TSO** » était significativement associé à une prescription dite « **non adaptée** » ( $p\text{-value} = 0.009$  ; Odds Ratio : 3.9555 ; IC95% [1.2788 ; 14.7698]).

BHD douleur d'intensité faible		Prescription				Total n	p-value
		Adaptée		Non adaptée			
		n	%	n	%		
<b>Sexe</b>							0,382
	Un homme	40	77%	12	23%	52	
	Une femme	55	83%	11	17%	66	
<b>Age</b>							<b>0,025</b>
	Moins de 40 ans	45	90%	5	10%	50	
	Plus de 40 ans	50	74%	18	26%	68	
<b>Formation</b>							<b>NS*</b>
	Aucune formation	77	77%	23	23%	100	
	Formation	18	100%	0	0%	18	
<b>A l'aise pour TSO</b>							<b>0,009</b>
	Non pour les 2	45	71%	18	29%	63	
	Oui pour au moins 1	50	91%	5	9%	55	
<b>A l'aise antalgiques et TSO</b>							0,454
	Non pour les 2	66	79%	18	21%	84	
	Oui pour au moins 1	29	85%	5	15%	34	
<b>Total général</b>		<b>95</b>	<b>81%</b>	<b>23</b>	<b>19%</b>	<b>118</b>	

NS\* : non significatif (effectifs trop faibles pour un résultat significatif)

*Tableau 15 : caractéristiques de la population étudiée pour un patient sous BHD avec une douleur aiguë nociceptive d'intensité faible (EN <3)*

## b. Douleur d'intensité modérée (EN 4-5) chez un patient sous BHD

Lorsqu'un patient traité par buprénorphine présente une douleur aiguë nociceptive d'intensité modérée (EN 4-5), les auteurs préconisent ces 3 différentes stratégies :

- **Maintien de la buprénorphine (à la même posologie sans fractionnement) ET antalgiques non opioïdes de palier 1 et/ou 2**
- **Fractionnement de la BHD ± augmentation des doses**
- **Fractionnement de la BHD ET antalgiques non opioïdes de palier 1 et/ou 2**

Le tableau 16 ci-dessous montre que la majorité des médecins interrogés ont eu une attitude globale dite « adaptée » pour la prise en charge d'un patient sous BHD avec une douleur d'intensité modérée.

<b>BHD douleur d'intensité modérée (EN 4-5)</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Adaptée</b>	<b>66</b>	<b>56%</b>
Fractionnement de la BHD + antalgiques non opioïdes de palier 1 et/ou 2	7	6%
Fractionnement de la BHD ± augmentation des doses	3	3%
Maintien de la BHD ET antalgiques non opioïdes de palier 1 et/ou 2	56	47%
<b>Non adaptée</b>	<b>52</b>	<b>44%</b>
Augmentation de la BHD sans fractionner	10	8%
Prescription d'un <u>opioïde de palier 2</u>	16	14%
Avis spécialisé ou ne sait pas	26	22%
<b>Total général</b>	<b>118</b>	<b>100%</b>

*Tableau 16 : prescription des médecins interrogés pour un patient sous BHD présentant une douleur aiguë nociceptive d'intensité modérée (EN 4-5)*

- Analyse des caractéristiques de la population étudiée :

L'analyse des caractéristiques de la population étudiée n'a mis en évidence de différence significative.

### c. Douleur d'intensité forte (EN ≥ 6) chez un patient sous BHD

Lorsqu'un patient traité par buprénorphine présente une douleur aiguë nociceptive d'intensité forte (EN ≥ 6), les auteurs préconisent ces stratégies :

- **En milieu hospitalier de préférence : arrêt de la BHD et remplacement par un opioïde antalgique fort à libération immédiate à titrer progressivement (dose de substitution + dose antalgique) en s'aidant des équivalences de conversion des morphiniques**
- **En milieu hospitalier de préférence : arrêt de la BHD, remplacement par MTD pour le traitement de la dépendance et traitement antalgique par opioïdes forts à libération immédiate**
- **Si la douleur prévue est de faible durée : maintien de la BHD et antalgie par titration par opioïdes forts d'action rapide (morphine)**
- **Stratégie discutée : Fractionnement de la BHD +/- antalgiques opioïdes forts (morphine)**

Le tableau 17 ci-dessous résume les différentes prescriptions des médecins interrogés. Le taux de prescription dite « non adaptée » représente une très grande majorité des réponses, et seulement 9% des réponses sont dites « adaptées ».

BHD douleur d'intensité forte (EN ≥6)	n	%
<b>Adaptée</b>	<b>11</b>	<b>9%</b>
Arrêt de la BHD et remplacement par un opioïde de palier 3	4	3%
Maintien de la BHD + opioïde de palier 3 +/- antalgiques palier 1	7	6%
<b>Non adaptée</b>	<b>107</b>	<b>91%</b>
Augmentation et fractionnement de la BHD + antalgiques non opioïdes de palier 1 +/- 2	6	5%
Diminution de la BHD + opioïde de palier 3	2	2%
Maintien de la BHD + antalgiques non opioïdes de palier 1 +/- 2	19	16%
Prescription d'un opioïde de palier 2	16	14%
Augmentation de la BHD + antalgiques non opioïdes de palier 1 +/- 2	11	9%
Augmentation de la BHD et opioïde de palier 3	2	2%
Augmentation de la BHD sans prescription associée	1	1%
Avis spécialisé ou ne sait pas	50	42%
<b>Total général</b>	<b>118</b>	<b>100%</b>

Tableau 17 : prescription des médecins interrogés pour un patient sous BHD présentant une douleur aiguë nociceptive d'intensité forte (EN ≥ 6)

- Analyse des caractéristiques de la population étudiée :

L'analyse des caractéristiques de la population étudiée (tableau 18) a mis en évidence une association forte entre l'existence d'une **formation** et une prescription dite « **adaptée** » pour un patient sous BHD avec une douleur d'intensité forte (p-value : 0.0015 ; Odds Ratio : 9.1952 ; IC95% [2.0092 ; 44.6943]). Il n'y avait pas de différence significative entre une formation de type « DESC ou capacité » et les autres formations (p-value = 1).

Des prescriptions dites « **non adaptées** » étaient fortement associées au fait de **ne pas se sentir à l'aise avec une prescription de TSO** (p-value : 0.0026 ; Odds Ratio : 13.5326 ; IC95% [1.8109 ; 605.4977]) et au fait de **ne pas se sentir à l'aise avec une prescription d'antalgiques chez des patients sous TSO** (p-value : 0.012 ; Odds Ratio : 5.0991 ; IC95% [1.1891 ; 25.6517]).

Une prescription dite « **inadaptée** » était associée à la **déclaration de freins à la prescription d'opioïdes forts** pour ce cas clinique (p-value : 0.015 ; Odds Ratio : 4.5316 ; IC95% [1.1345 ; 17.2514]).

BHD douleur forte	Prescription				Total N	p-value
	Adaptée		Non adaptée			
	N	%	N	%		
<b>Sexe</b>						0,057
Un homme	8	15%	44	85%	52	
Une femme	3	4%	63	96%	66	
<b>Age</b>						0,114
Moins de 40 ans	2	4%	48	96%	50	
Plus de 40 ans	9	13%	59	87%	68	
<b>Formation</b>						<b>0,0015</b>
Aucune formation	5	5%	95	95%	100	
Formation	6	33%	12	67%	18	
<b>A l'aise avec TSO</b>						<b>0,0026</b>
Non pour les 2	1	1%	62	99%	63	
Oui pour au moins 1	10	18%	45	82%	55	
<b>A l'aise avec antalgiques et TSO</b>						<b>0,012</b>
Non pour les 2	4	5%	80	95%	84	
Oui pour au moins 1	7	21%	27	79%	34	
<b>Freins prescriptions opioïdes</b>						<b>0,015</b>
Oui	5	5%	94	95%	99	
Non	6	31%	13	69%	19	
<b>Total général</b>	<b>11</b>	<b>9%</b>	<b>107</b>	<b>91%</b>	<b>118</b>	

Tableau 18: caractéristiques de la population étudiée pour un patient sous BHD avec une douleur aiguë nociceptive d'intensité forte (EN >6)

## 6. Résumé des analyses

Le tableau 19 ci-dessous résume les prescriptions dites « adaptées » ou « non adaptées » selon le type de TSO et l'intensité de la douleur. Il n'y a pas de différence significative entre les 2 types de TSO, à savoir MTD et BHD, en fonction de l'intensité de la douleur.

Prescription	Adaptée		Non adaptée		p-value
	N	%	N	%	
Douleur faible					
MTD	94	80%	24	20%	0,870
BHD	95	81%	23	19%	
Douleur modérée					
MTD	63	53%	55	47%	0,694
BHD	66	56%	52	44%	
Douleur forte					
MTD	15	13%	103	87%	0,405
BHD	11	9%	107	91%	

Tableau 19 : tableau comparatif des prescriptions selon le type de TSO et l'intensité de la douleur

## 7. Les freins à la prescription d'antalgique

### a. Question 20 : Douleur chez les patients substitués par un TSO

Les réponses à la question 20 « Selon vous, la douleur chez le patient substitué par TSO » sont représentées dans la figure 5 ci-dessous. Moins de la moitié des médecins interrogés ont répondu correctement, en optant pour la proposition « la douleur est plus fréquente que dans la population générale ».

Le fait de répondre « **la douleur est moins fréquente que dans la population générale** » était associé significativement à un **âge supérieur à 40 ans** (p-value : 0.011 ; Odds Ratio : 4.7654 IC 95% [1.2506 ; 27.1104]) et à une **fin d'internat depuis plus de 10 ans** (p-value : 0.010 ; Odds Ratio : 5.1631 ; IC95% [1.3555 ; 29.3862]. Il n'y avait pas de différence significative en fonction du sexe (p-value : 0.080), ni de la formation (p-value : 1).

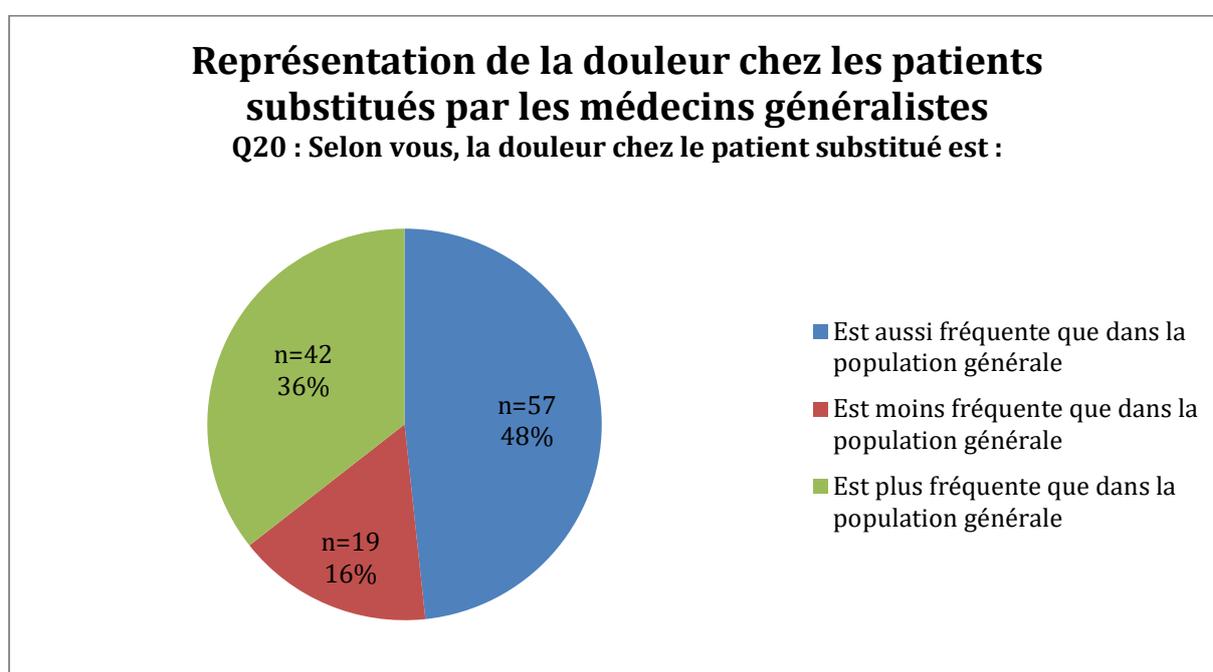


Figure 5 : réponses à la question 20

### b. Question 21 : réticence à la prescription d'opiacés forts (palier 3) chez les patients substitués par un TSO

A la question n°21, 84% (n=99) des 118 médecins interrogés ont déclaré être plus réticent à prescrire des antalgiques opioïdes forts (ou palier 3) chez un patient substitué par TSO que pour un patient non substitué.

L'analyse des caractéristiques de la population (tableau 26) a montré que **l'absence de formation** était significativement associée à une déclaration de **réticence à la prescription d'opiacés forts** (palier 3) chez des patients substitués (p-value : 0.009 ; Odds Ratio : 4.5828 ; IC95% [1.2568 ; 16.2048]).

Le fait de **se déclarer comme n'étant pas à l'aise avec la prescription d'antalgiques chez des patients sous TSO** était significativement associé à une présence de réticence à la prescription d'opiacés forts (p-value : 0.0001 ; Odds Ratio : 7.8658 IC95% [2.4443 ; 28.4972]).

		Réticence à la prescription d'opiacés forts				Total N	p-value
		<u>Non</u>		<u>Oui</u>			
		N	%	N	%		
<b>Sexe</b>							0,751
	Un homme	9	17%	43	83%	52	
	Une femme	10	15%	56	85%	66	
<b>Age</b>							0,122
	Moins de 40 ans	5	10%	45	90%	50	
	Plus de 40 ans	14	21%	54	79%	68	
<b>Formation</b>							<b>0,009</b>
	Aucune formation	12	12%	88	88%	100	
	Formation	7	39%	11	61%	18	
<b>A l'aise pour prescription TSO</b>							0,136
	Non pour les 2	7	11%	56	89%	63	
	Oui pour au moins 1	12	22%	43	78%	55	
<b>A l'aise pour antalgiques et TSO</b>							<b>0,0001</b>
	Non pour les 2	6	7%	78	93%	84	
	Oui pour au moins 1	13	38%	21	62%	34	
<b>Total général</b>		<b>19</b>	<b>16%</b>	<b>99</b>	<b>84%</b>	<b>118</b>	

Tableau 20 : caractéristiques de la population étudiée en fonction de la réticence à la prescription d'opiacés forts (palier 3)

L'analyse des caractéristiques de la patientèle des médecins interrogés (remplaçants exclus) a montré une association significative (tableau 21) entre l'**absence de réticence à la prescription d'opiacés forts** (palier 3) et un **nombre de patients sous TSO supérieur à 5** (p-value : 0.0003 ; Odds Ratio : 7.3565 ; IC95% [2.1453 ; 27.9565]).

		Réticence à la prescription d'opiacés forts (palier 3)				Total N	p-value
		<u>Non</u>		<u>Oui</u>			
		N	%	N	%		
<b>Nombre de patients sous TSO</b>							<b>0,0003</b>
	De 0 à 5 patients TSO	6	8%	70	92%	<b>76</b>	
	Plus de 5 patients TSO	11	39%	17	61%	<b>28</b>	
<b>Total général</b>		<b>17</b>	<b>16%</b>	<b>87</b>	<b>84%</b>	<b>104</b>	

Tableau 21 : caractéristiques de la patientèle des médecins selon la réticence à la prescription d'opiacés forts (palier 3) chez des patients sous TSO

Parmi les raisons évoquées par ces 99 médecins déclarant des freins à la prescription d'opiacés forts (palier 3) :

- La proposition RECHUTE (« Il existe un risque de rechute lors de la prescription d'antalgiques opiacés chez un patient déjà sous TSO ») a été majoritairement choisie
- La proposition « Autre » a apporté 2 nouvelles raisons : 7 médecins ont évoqué une COMPETITION pour les récepteurs du SNC entre les traitements de substitution aux opiacés et entre le traitement antalgique opioïde fort (palier 3), et 4 médecins ont déclarés un MANQUE DE CONNAISSANCE sur la gestion de la douleur chez les patients substitués.

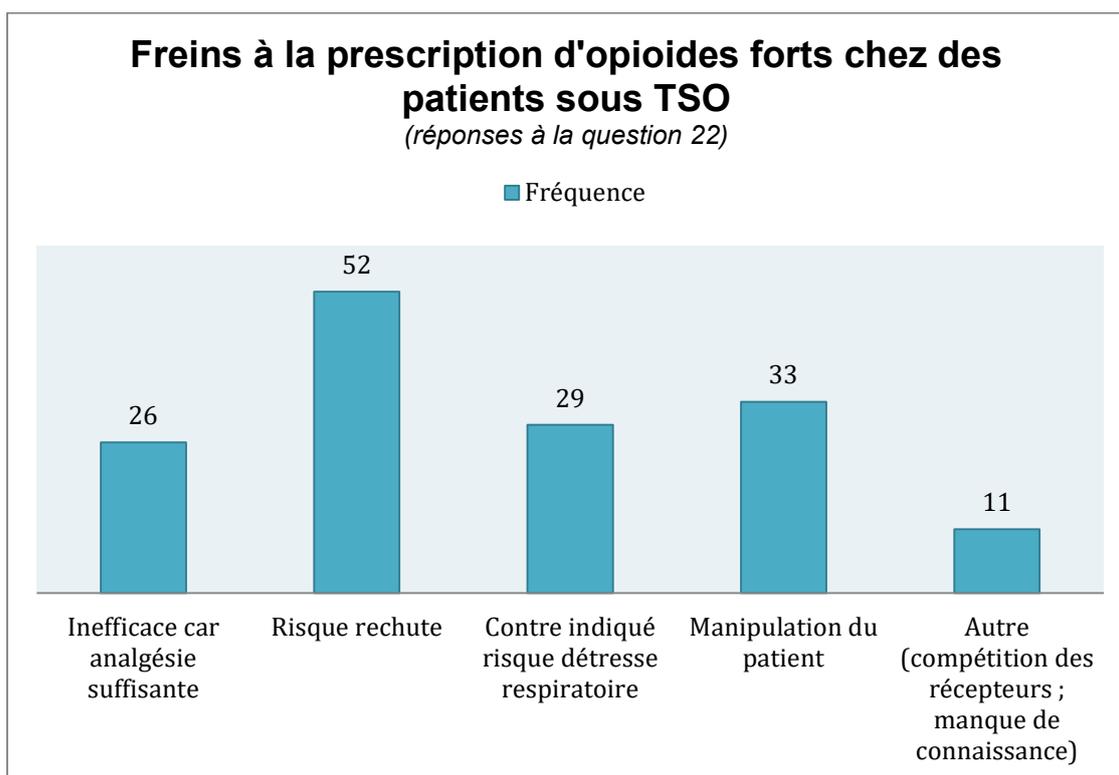


Figure 6 : réponses à la question 22

## **8. Avis sur la formation**

Concernant la formation, sur les 118 médecins interrogés, 92% (n=109) se considèrent insuffisamment formés à la prise en charge de la douleur aigue nociceptive chez les patients sous TSO et 75% (n=89) et aimeraient recevoir une formation spécifique sur ce sujet.

## **DISCUSSION**

### **1. Validité de l'étude**

#### a. Les forces de l'étude

Il s'agit d'une étude originale, traitant un sujet ayant fait l'objet de peu de thèses de médecine générale.

Tous les questionnaires reçus ont été inclus dans l'étude.

Il y avait peu de questions fermées dans ce questionnaire, la proposition « autre » étant souvent proposée afin d'éviter un biais de réponse.

#### b. Les limites de l'étude

Le taux de réponse de l'étude était de 4,14% (118 réponses), taux insuffisant pour représenter la population des médecins généralistes. Ce faible nombre de réponses a pu nous empêcher de mettre en évidence des liens significatifs dans notre analyse de données.

Le manque de réponse au questionnaire pouvait être dû à la longueur de celui-ci (24 questions en 6 à 7 minutes), à la période d'envoi (Novembre à Février, période de vacances scolaires et surcharge de travail avec l'épidémie de Sars CoV-2) ou à un manque d'intérêt pour le sujet.

Il existait vraisemblablement un biais de sélection dans cette étude, la population ayant répondu au questionnaire pouvant être différente de celle n'ayant pas répondu au questionnaire.

Il y avait un biais de mesure car l'étude était basée sur des faits déclaratifs, et non sur l'étude des prescriptions des médecins.

### **2. Les résultats principaux**

Notre étude avait pour but de décrire les stratégies thérapeutiques des médecins généralistes de l'ancienne région Languedoc-Roussillon lors de la prise en charge d'un patient sous TSO (Méthadone ou Buprénorphine) avec une douleur aiguë nociceptive d'intensité faible, moyenne, puis forte.

Pour les douleurs d'intensité faible, la majorité des médecins généralistes interrogés ont eu des prescriptions conformes aux recommandations des auteurs, sans différence entre la BHD ou la MTD, alors que pour les douleurs d'intensité moyenne, seulement la moitié des médecins ont eu des prescriptions conformes. En ce qui concerne la prise en charge des douleurs d'intensité forte chez les patients substitués, une très faible proportion des médecins interrogés avait eu une prescription dite conforme.

#### Douleurs d'intensité faible :

Dans notre étude, les pratiques des médecins interrogés sur la prise en charge de patients douloureux sous TSO étaient conformes aux recommandations des auteurs pour les douleurs d'intensité faible avec l'utilisation majoritaire d'antalgiques de niveau 1 (87% pour

MTD – 86% pour BHD) et le maintien du traitement de substitution à la même posologie sans fractionner la dose totale (87% pour MTD et BHD).

4% des médecins ont opté pour un antalgique de palier 1 associé à un antalgique non opioïde de palier 2 (Nefopam). Cette stratégie était discutable, mais les auteurs la préconisent plutôt pour une douleur d'intensité modérée, ce qui rejoint la stratégie recommandée pour la prise en charge des douleurs aiguës nociceptives d'intensité faible de la population générale (64).

Le fait que la formation n'influe pas sur la prescription « adaptée » ou non peut s'expliquer par une prise en charge assez simple en ce qui concerne cette douleur d'intensité faible, et une stratégie similaire à la prise en charge d'un patient douloureux sans TSO. En effet, le premier réflexe devant une plainte douloureuse d'intensité faible est de prescrire un antalgique de palier 1, peu importe si le patient est sous TSO.

#### Douleurs d'intensité modérée :

Pour les douleurs d'intensité modérée, un peu plus de la moitié des médecins ont eu une attitude thérapeutique conforme aux recommandations des auteurs (53% pour MTD ; 56% pour BHD). Comparé aux douleurs d'intensité faible, il y a une nette diminution du taux de prescription « adaptée ». Presque un quart des médecins interrogés ont répondu « je ne sais pas » ou « avis spécialisé » reflétant un manque de connaissance pour ce type de prise en charge, ou un manque d'intérêt.

Les antalgiques opioïdes de palier 2 (ou opioïdes faibles) ont plus souvent été prescrits pour ces cas cliniques (15% pour MTD - 12% pour BHD) alors que cette prescription n'est pas recommandée par les différents auteurs en association avec un TSO. Il faut garder en tête la compétition au niveau des récepteurs opioïdes entre les antalgiques opioïdes de palier 2 (tramadol, codéine, opium) et le TSO : l'administration de cette molécule peut provoquer chez le patient un syndrome de sevrage (dans le cadre de l'association avec BHD), ou alors une inefficacité de l'effet antalgique.

Pour un patient de la population générale avec une douleur aiguë nociceptive d'intensité moyenne, les recommandations sont d'utiliser des antalgiques de palier 1 en association avec des antalgiques opioïdes de palier 2. Les médecins ayant prescrit des antalgiques opioïdes faibles (ou palier 2) dans notre étude étaient moins formés en addictologie, douleur et soins palliatifs que les médecins ayant utilisé une stratégie différente. Nous pouvons donc émettre l'hypothèse que les médecins ayant prescrits des antalgiques opioïdes de palier 2 dans notre questionnaire ont appliqué les connaissances qu'ils avaient pour la population générale, sans connaître cette compétition au niveau des récepteurs. Ces données nous laissent penser qu'une formation spécifique permettrait de mieux prendre en charge ces patients douloureux.

La stratégie utilisant le fractionnement du TSO (+/- augmentation de la posologie) était très peu choisie par les médecins interrogés. Le TSO peut être considéré comme le traitement de base que l'on ne modifie pas.

### Douleurs d'intensité forte :

Le taux de prescriptions dites « adaptées » aux recommandations des auteurs était assez faible pour les douleurs d'intensité fortes (13% pour MTD – 9% pour BHD). Les médecins ont très souvent sollicités un « avis spécialisé » ou répondu « je ne sais pas ». Ceci peut s'expliquer par le fait que les médecins généralistes prennent moins souvent en charge des patients avec des douleurs aiguës nociceptives d'intensité forte, car ses patients se présentent généralement aux urgences afin d'avoir un soulagement rapide de cette douleur, ou, s'ils consultent un médecin généraliste, ils sont très souvent adressés dans un service d'urgence afin de définir l'étiologie de cette douleur.

Pour cette intensité de douleur, l'existence d'une formation spécifique en addictologie, soins palliatifs ou prise en charge de la douleur était associée à une prescription « adaptée ». Les médecins ayant eu des prescriptions « inadaptées » avaient plus souvent déclaré des freins à la prescription d'opioïdes forts, en évoquant majoritairement des craintes sur un risque de rechute. Le fait de ne pas se sentir à l'aise avec une prescription de TSO était associé à une prescription dite « non adaptée » pour les douleurs fortes. Plus de 40% des médecins interrogés pour ces cas cliniques ont répondu « avis spécialisé » ou « je ne sais pas », ce qui reflète de nouveau un manque de connaissance, renforcé par le manque d'aisance concernant la prise en charge de ces patients.

## **3. Les résultats secondaires**

### a. Caractéristiques de la population étudiée

Les femmes étaient légèrement sur-représentées dans notre étude (56% contre 44% d'hommes), ce qui peut correspondre à un reflet de la féminisation de la profession, comme le confirment les données du CNOM (Conseil National de l'Ordre des Médecins), avec 50,4% de femmes médecins généralistes en activité régulière en 2020 contre 39,2% en 2010 (65).

En termes de conditions d'exercice, les catégories les plus représentées étaient les cabinets de groupe (38%) et les MSP (27%), ce qui correspond à la tendance de regroupement des médecins généralistes.

La majorité des médecins interrogés n'avait pas de formation spécifique en addictologie, douleur ou soins palliatifs.

### b. Caractéristiques de la patientèle

La plupart des médecins déclaraient avoir dans leur patientèle entre 1 et 5 patients sous TSO, avec une majorité de patients sous buprénorphine, ce qui correspondait aux données de la littérature en ce qui concerne la médecine générale (6).

### c. Freins et croyances

Notre étude révèle que 53% des médecins interrogés se sont déclarés comme n'étant pas à l'aise avec la prescription de TSO et 71% comme n'étant pas à l'aise avec la prescription d'antalgiques chez les patients sous TSO. Ce taux élevé, retrouvé dans l'étude de Marie Audigié

en 2017 (66), peut s'expliquer par l'existence d'idées reçues et de freins à la prescription d'antalgiques chez cette population de patients.

En effet, dans notre étude, 84% des médecins ont déclaré avoir des freins à la prescription d'opioïdes forts pour les patients sous TSO.

Parmi les médecins déclarant avoir des freins à la prescription d'antalgiques opioïdes forts (ou palier 3) chez les patients sous TSO, le risque de rechute était évoqué de manière majoritaire, tout comme dans l'étude de Marie Audigié (66), alors qu'il n'existe pas, à ce jour, de preuves d'une augmentation des rechutes lors de la prescription d'antalgiques opiacés, lorsque cette prescription est indiquée (56). Au contraire, il est montré qu'une mauvaise prise en charge de la douleur chez ces patients peut entraîner des automédications, des comorbidités psychiatriques et augmente le risque de rechute (19,53,67,68).

La seconde idée reçue évoquée est une tentative de manipulation de la part du patient pour obtenir une quantité plus importante d'opioïdes. Cette crainte est souvent évoquée dans les études similaires interrogeant les médecins (66), mais a également été réfutée par d'autres articles (68). Cette crainte de manipulation peut être interprétée par les patients comme un manque d'empathie, ayant pour possibles conséquences une automédication ou un manque de confiance dans les professionnels de santé (53).

La troisième idée reçue de notre étude est un risque de détresse respiratoire lors de l'administration d'antalgiques opioïdes forts en association avec le traitement TSO. Il est vrai qu'il existe des interactions médicamenteuses, et que, théoriquement, ce risque existe, mais il n'a jamais été montré lorsqu'il est prescrit dans le cadre d'une douleur justifiant un tel traitement. En effet, il existe une tolérance croisée aux opioïdes qui fait fortement diminuer ce risque, et demande, au contraire, des doses plus élevées d'antalgiques opioïdes que pour la population générale afin de soulager une douleur (62). L'utilisation continue d'un opioïde diminue l'effet euphorisant de celui-ci (63).

La quatrième idée reçue est que le TSO permet une analgésie suffisante et qu'un traitement supplémentaire ne sera pas efficace. Pourtant, si l'on connaît les caractéristiques pharmacologiques, on sait que les TSO pris de manière quotidienne permettent une analgésie de 4 à 6 heures seulement. Un traitement antalgique est donc nécessaire dans le cadre de l'apparition d'une douleur.

En dehors de l'existence de freins et idées reçues, il paraît important de souligner un manque de connaissance quant à l'existence d'une hyperalgésie induite par les TSO et des caractéristiques de la douleur des patients sous TSO. Seulement 36% des médecins ont répondu correctement à la question 20 en optant pour la proposition « la douleur chez le patient substitué par TSO est plus fréquente que dans la population générale ». Dans l'étude de Chalan-Latou de 2017 (69), ce taux était également de 36% pour les médecins et internes de médecine générale de la région Midi-Pyrénées. 16% des médecins interrogés dans notre étude ont déclaré que la douleur était moins fréquente pour les patients sous TSO que pour la population générale. Ceci souligne de nouveau un manque de formation sur le sujet de la prise en charge de la douleur chez les patients sous TSO.

Les médecins n'ayant pas de formation spécifique étaient plus réticents que les autres à prescrire des opioïdes forts (ou palier 3). Cette opiophobie, décrite dans la littérature (47–49,68), associée à un manque d'aisance pour la prise en charge des patients sous TSO et de leur douleur, entraîne une prise en charge inadéquate de la douleur chez ces patients. Pourtant, le médecin généraliste est un médecin de premier recours et il peut être amené à prendre en charge ces patients. Il paraît donc important de former les médecins généralistes afin qu'ils se sentent plus à l'aise, qu'ils aient moins de freins à la prescription d'antalgiques opioïdes, tout ceci dans un but de meilleure prise en charge du patient.

#### **d. Désir de formation**

Au terme du questionnaire, 92% des médecins interrogés ont jugés leur formation sur la prise en charge de la douleur chez les patients sous TSO comme étant non satisfaisante et 75% avaient un désir de formation sur ce sujet.

Il semblerait donc intéressant de proposer des formations sur ce sujet, ou de répertorier des sites de recommandations, afin d'améliorer la prise en charge de nos patients sous TSO. Il est toujours possible de demander un avis dans un centre spécialisé, mais ceci entraîne parfois un retard de prise en charge.

#### **4. Pistes de recherche**

Notre étude a permis de mettre en évidence des lacunes dans les stratégies de prise en charge de la douleur aiguë nociceptive chez les patients TSO, avec parfois des prescriptions pouvant entraîner de graves interactions médicamenteuses ou des syndromes de sevrage en opiacés. Il paraît nécessaire de renforcer les connaissances des médecins généralistes en ce qui concerne les interactions des TSO avec les autres antalgiques, de lutter contre les idées reçues afin de réduire les freins aux prescriptions d'opioïdes forts lorsque ceux-ci sont indiqués.

Une solution pour aider les médecins généralistes dans leur prescription pourrait se présenter sous forme d'un algorithme de prise en charge, en ligne (sous le même principe que le site « Antibioclic »), selon le type de TSO et l'intensité de la douleur, et présentant les différentes stratégies de prescription possible, tout en rappelant les contre-indications et interactions avec les antalgiques.

## **CONCLUSION**

La prise en charge de la douleur est un enjeu de santé publique de plus en plus important en France. Les patients sous TSO ont des douleurs plus fréquentes que la population générale, du fait d'une hyperalgésie induite par les opioïdes et d'une tolérance aux opioïdes. Les médecins généralistes sont les médecins de premier recours et ont un rôle central dans la prise en charge de la douleur chez ces patients. Notre objectif était de décrire les stratégies thérapeutiques des médecins généralistes de l'ancienne région Languedoc-Roussillon chez ces patients sous TSO avec une douleur aiguë nociceptive.

Il s'agissait d'une étude descriptive transversale sous forme de questionnaires envoyés aux MG du Languedoc-Roussillon via les CDOM (Conseils de l'Ordre des Médecins Départementaux) du 16/11/2020 au 16/02/2021.

Notre étude a inclus 118 questionnaires. Les prescriptions des médecins étaient adaptées pour la prise en charge de patients sous TSO avec une douleur aiguë nociceptive d'intensité faible, mais seulement la moitié des prescriptions étaient adaptées pour une douleur d'intensité modérée. Pour les douleurs fortes, une très faible proportion des médecins interrogés a eu une prescription adaptée. L'existence d'une formation spécifique était significativement associée à une prescription adaptée pour les douleurs fortes. Il existait des freins à la prescription d'opiacés chez les patients sous TSO chez 84% des MG interrogés et la plupart des médecins ne semblaient pas connaître le phénomène d'hyperalgésie aux opiacés. La majorité des MG se sont déclarés comme n'étant pas à l'aise avec les prescriptions chez les patients sous TSO. 92% des MG se considèrent insuffisamment formés dans ce domaine.

Il paraît nécessaire de former les médecins à la prise en charge de la douleur chez les patients sous TSO, et de faire connaître les interactions possibles entre les opioïdes et les TSO et de lutter contre les craintes des professionnels de santé quant à la prescription d'opioïdes forts lorsque ceci est justifié.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Cadet-Taïrou A, Néfau T, Janssen É. Héroïne et autres opioïdes. 2019;5.
2. Rapport européen sur les drogues: Tendances et évolutions en 2019. 2019. :100.
3. Etat des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques. ANSM 2017. :52.
4. Chenaf C, Kaboré J-L, Delorme J, Pereira B, Mulliez A, Zenut M, et al. Prescription opioid analgesic use in France: Trends and impact on morbidity–mortality. *Eur J Pain*. 2019;23(1):124-34.
5. Emmanuelli J, Desenclos J-C. Harm reduction interventions, behaviours and associated health outcomes in France, 1996–2003. *Addiction*. 2005;100(11):1690-700.
6. Brisacier A-C. L'objectif du tableau de bord annuel « Traitements de substitution aux opiacés » réalisé par l'OFDT est de rassembler sur ce sujet les chiffres les plus récents émanant de différentes sources et de les présenter de manière synthétique. :17.
7. Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution. *Presse Médicale*. oct 2004;33(18):41-7.
8. METHADONE AP-HP, sirop et gélules - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 17 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychoactifs/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/METHADONE-AP-HP-sirop-et-gelules>
9. Kerckhove N, Mallet C, François A, Boudes M, Chemin J, Voets T, et al. Ca(v)3.2 calcium channels: the key protagonist in the supraspinal effect of paracetamol. *Pain*. avr 2014;155(4):764-72.
10. 506\_nefopam\_-  
\_Acupan\_ou\_autre.\_Avec\_du\_recul\_\_risques\_et\_efficacite\_moins\_evalues\_que\_pour\_d\_\_aut  
res\_antalgiques.pdf [Internet]. [cité 12 janv 2021]. Disponible sur: [http://www.bichat-larib.com/bichat\\_bibliotheque\\_articles/506\\_nefopam\\_-  
\\_Acupan\\_ou\\_autre.\\_Avec\\_du\\_recul\\_\\_risques\\_et\\_efficacite\\_moins\\_evalues\\_que\\_pour\\_d\\_\\_aut  
res\\_antalgiques.pdf?numero\\_etudiant=](http://www.bichat-larib.com/bichat_bibliotheque_articles/506_nefopam_-<br/>_Acupan_ou_autre._Avec_du_recul__risques_et_efficacite_moins_evalues_que_pour_d__aut<br/>res_antalgiques.pdf?numero_etudiant=)
11. CT-17786\_ZORYON\_PIC\_INS\_Avis2\_CT17786.pdf [Internet]. [cité 25 janv 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17786\\_ZORYON\\_PIC\\_INS\\_Avis2\\_CT17786.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17786_ZORYON_PIC_INS_Avis2_CT17786.pdf)
12. Miller NS, Swiney T, Barkin RL. Effects of Opioid Prescription Medication Dependence and Detoxification on Pain Perceptions and Self-Reports. *Am J Ther*. oct 2006;13(5):436-44.
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*. juin 2015;24(4):308-14.
14. Hartwell EE, Pfeifer JG, McCauley JL, Moran-Santa Maria M, Back SE. Sleep disturbances and pain among individuals with prescription opioid dependence. *Addict Behav*. 1 oct 2014;39(10):1537-42.
15. Pergolizzi JV, Gharibo C, Passik S, Labhsetwar S, Taylor R, Pergolizzi JS, et al. Dynamic risk factors in the misuse of opioid analgesics. *J Psychosom Res*. juin 2012;72(6):443-51.

16. Cheatle MD, Compton PA, Dhingra L, Wasser TE, O'Brien CP. Development of the Revised Opioid Risk Tool to Predict Opioid Use Disorder in Patients with Chronic Non-Malignant Pain. *J Pain Off J Am Pain Soc.* juill 2019;20(7):842-51.
17. Webster LR, Webster RM. Predicting aberrant behaviors in opioid-treated patients: preliminary validation of the Opioid Risk Tool. *Pain Med Malden Mass.* déc 2005;6(6):432-42.
18. Knisely JS, Wunsch MJ, Cropsey KL, Campbell ED. Prescription Opioid Misuse Index: A brief questionnaire to assess misuse. *J Subst Abuse Treat.* 1 déc 2008;35(4):380-6.
19. Jamison RN, Kauffman J, Katz NP. Characteristics of Methadone Maintenance Patients with Chronic Pain. *J Pain Symptom Manage.* 1 janv 2000;19(1):53-62.
20. Gureje O, Von Korff M, Simon GE, Gater R. Persistent Pain and Well-being: A World Health Organization Study in Primary Care. *JAMA.* 8 juill 1998;280(2):147.
21. Rosenblum A, Joseph H, Fong C, Kipnis S, Cleland C, Portenoy RK. Prevalence and characteristics of chronic pain among chemically dependent patients in methadone maintenance and residential treatment facilities. *JAMA.* 14 mai 2003;289(18):2370-8.
22. Peles E, Schreiber S, Gordon J, Adelson M. Significantly higher methadone dose for methadone maintenance treatment (MMT) patients with chronic pain. *Pain.* févr 2005;113(3):340-6.
23. Delorme J, Bertin C, Delage N, Eschalié A, Ardid D, Authier N, et al. Prevalence of chronic pain in opioid-maintained patients using the capture-recapture method: a nationwide population-based study. *Pain.* 21 juill 2020;
24. Delorme J. Évaluation de la douleur et du mésusage de la buprénorphine et de la méthadone chez les patients dépendants aux opioïdes substitués [Internet] [These de doctorat]. Clermont Auvergne; 2019 [cité 13 nov 2020]. Disponible sur: <http://theses.fr/2019CLFAS023>
25. Nordmann S, Vilotitch A, Lions C, Michel L, Mora M, Spire B, et al. Pain in methadone patients: Time to address undertreatment and suicide risk (ANRS-Methaville trial). *PLoS ONE.* 17 mai 2017;12(5):e0176288.
26. Magendie François. Formulaire pour la préparation et l'emploi de plusieurs nouveaux médicaments: tels que la morphine, la codéine, l'acide prussique, la strychnine, la vératrine,... / par F. Magendie,.. 9e édition. Paris: Méquignon-Marvis; 1836. xi+438.
27. Allbutt C. On the abuse of hypodermic injections of morphia. [cité 18 nov 2020]; Disponible sur: <http://publikationen.uni-frankfurt.de/frontdoor/index/index/year/2008/docId/9551>
28. Rossbach MJ. Ueber die Gewöhnung an Gifte. *Arch Für Gesamte Physiol Menschen Tiere.* 1 déc 1880;21(1):213-25.
29. Liang D-Y, Liao G, Wang J, Usuka J, Guo Y, Peltz G, et al. A genetic analysis of opioid-induced hyperalgesia in mice. *Anesthesiology.* mai 2006;104(5):1054-62.
30. Compton P, Canamar CP, Hillhouse M, Ling W. Hyperalgesia in heroin dependent patients and the effects of opioid substitution therapy. *J Pain Off J Am Pain Soc.* avr 2012;13(4):401-9.
31. Hay JL, White JM, Bochner F, Somogyi AA, Semple TJ, Rounsefell B. Hyperalgesia in Opioid-Managed Chronic Pain and Opioid-Dependent Patients. *J Pain.* 1 mars 2009;10(3):316-22.
32. Chaplan SR, Bach FW, Pogrel JW, Chung JM, Yaksh TL. Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. *J Neurosci Methods.* juill 1994;53(1):55-63.

33. Dovern M, White JM, Somogyi AA, Bochner F, Ali R, Ling W. Hyperalgesic responses in methadone maintenance patients. *Pain*. 1 févr 2001;90(1-2):91-6.
34. Compton P, Athanasos P, Elashoff D. Withdrawal hyperalgesia after acute opioid physical dependence in nonaddicted humans: a preliminary study. *J Pain*. 1 nov 2003;4(9):511-9.
35. Roedel L-A, Le Coz G-M, Gavériaux-Ruff C, Simonin F. Opioid-induced hyperalgesia: Cellular and molecular mechanisms. *Neuroscience*. 3 déc 2016;338:160-82.
36. Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology*. mars 2006;104(3):570-87.
37. Pan ZZ. Mechanisms of Opioid Tolerance. In: Zhuo M, éditeur. *Molecular Pain* [Internet]. New York, NY: Springer; 2007 [cité 13 janv 2021]. p. 413-22. Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/978-0-387-75269-3\\_30](https://doi.org/10.1007/978-0-387-75269-3_30)
38. Hayhurst CJ, Durieux ME. Differential Opioid Tolerance and Opioid-induced Hyperalgesia: A Clinical Reality. *Anesthesiology*. 1 févr 2016;124(2):483-8.
39. Athanasos P, Smith CS, White JM, Somogyi AA, Bochner F, Ling W. Methadone maintenance patients are cross-tolerant to the antinociceptive effects of very high plasma morphine concentrations. *Pain*. févr 2006;120(3):267-75.
40. Mialou M, Kauffmann J, Richard B, Llorca PM, Courty P, Authier N. Stratégies antalgiques et médicaments de substitution aux opiacés. 2010;3.
41. Laprevote V, Geoffroy P, Rolland B, Leheup B, Di Patrizio P, Cottencin O, et al. Gestion des traitements de substitution aux opiacés lorsqu'un antalgique est indiqué. *Presse Médicale*. 1 juill 2013;42:1085-90.
42. Netgen. Gestion de la douleur aiguë chez les patients sous traitements de substitution aux opioïdes [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 14 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2018/RMS-N-612/Gestion-de-la-douleur-aigue-chez-les-patients-sous-traitements-de-substitution-aux-opioides>
43. CLUD CHU Toulouse. douleur\_et\_toxicomanes\_substitues [Internet]. [cité 14 janv 2021]. Disponible sur: [https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/39\\_douleur\\_et\\_toxicomanes\\_substitues\\_v3.pdf](https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/39_douleur_et_toxicomanes_substitues_v3.pdf)
44. Alford D, Compton P, Samet J. Acute Pain Management for Patients Receiving Maintenance Methadone or Buprenorphine Therapy. *Ann Intern Med*. 1 févr 2006;144:127-34.
45. Jamison RN, Sheehan KA, Scanlan E, Matthews M, Ross EL. Beliefs and attitudes about opioid prescribing and chronic pain management: survey of primary care providers. *J Opioid Manag*. déc 2014;10(6):375-82.
46. Wolfert MZ, Gilson AM, Dahl JL, Cleary JF. Opioid Analgesics for Pain Control: Wisconsin Physicians' Knowledge, Beliefs, Attitudes, and Prescribing Practices. *Pain Med*. 1 mars 2010;11(3):425-34.
47. Razouki Z, Khokhar BA, Philpot LM, Ebbert JO. Attributes, Attitudes, and Practices of Clinicians Concerned with Opioid Prescribing. *Pain Med Malden Mass*. 1 oct 2019;20(10):1934-41.
48. Menendez ME, Mellema JJ, Ring D. Attitudes and self-reported practices of hand surgeons regarding prescription opioid use. *Hand N Y N*. déc 2015;10(4):789-95.
49. Krashin D, Murinova N, Ballantyne J. Management of Pain With Comorbid Substance Abuse. *Curr Psychiatry Rep*. 28 juill 2012;14:462-8.
50. Courty P, Authier N. Douleur chez les patients dépendants aux opiacés. *Presse Médicale*. 1 déc 2012;41(12, Part 1):1221-5.

51. Keller CE, Ashrafioun L, Neumann AM, Van Klein J, Fox CH, Blondell RD. Practices, perceptions, and concerns of primary care physicians about opioid dependence associated with the treatment of chronic pain. *Subst Abuse*. 2012;33(2):103-13.
52. Merrill JO, Rhodes LA, Deyo RA, Marlatt GA, Bradley KA. Mutual mistrust in the medical care of drug users: the keys to the « narc » cabinet. *J Gen Intern Med*. mai 2002;17(5):327-33.
53. Karasz A, Zallman L, Berg K, Gourevitch M, Selwyn P, Arnstein J. The experience of chronic severe pain in patients undergoing methadone maintenance treatment. *J Pain Symptom Manage*. 1 nov 2004;28(5):517-25.
54. St Marie B. Health Care Experiences when Pain Substance Use Disorder Coexist: “Just Because I’m an Addict Doesn’t Mean I Don’t Have Pain. *Pain Med Malden Mass*. déc 2014;15(12):2075-86.
55. Delorme J, Chenaf C, Bertin C, Riquelme M, Eschalier A, Ardid D, et al. Chronic Pain Opioid-Maintained Patients Receive Less Analgesic Opioid Prescriptions. *Front Psychiatry* [Internet]. 23 juill 2018 [cité 11 déc 2020];9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6065119/>
56. Kantor TG, Cantor R, Tom E. A study of hospitalized surgical patients on methadone maintenance. *Drug Alcohol Depend*. sept 1980;6(3):163-73.
57. Manfredi PL, Gonzales GR, Cheville AL, Kornick C, Payne R. Methadone analgesia in cancer pain patients on chronic methadone maintenance therapy. *J Pain Symptom Manage*. févr 2001;21(2):169-74.
58. Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, Adler JA, Ballantyne JC, Davies P, et al. Clinical Guidelines for the Use of Chronic Opioid Therapy in Chronic Noncancer Pain. *J Pain*. févr 2009;10(2):113-130.e22.
59. Eriator I. Narcotic analgesics for chronic pain management. *Curr Rev Pain*. 1 déc 1998;2(4):193-200.
60. Inturrisi CE. Clinical pharmacology of opioids for pain. *Clin J Pain*. août 2002;18(4 Suppl):S3-13.
61. Davies JE. The pharmacological basis of therapeutics. *Occup Environ Med*. août 2007;64(8):e2.
62. Jones BE, Prada JA. Drug-seeking behavior during methadone maintenance. *Psychopharmacologia*. 1975;41(1):7-10.
63. DOLE VP, NYSWANDER ME, KREEK MJ. Narcotic Blockade. *Arch Intern Med*. 1 oct 1966;118(4):304-9.
64. Segura L, Clud I. Bureau CLUD Dr E. VIEL Chef de service J. DELONCA CETD. :4.
65. [cnom\\_atlas\\_demographie\\_medicale\\_2020\\_tome1.pdf](#).
66. Audigié M. Le médecin généraliste face à la douleur aiguë des patients sous traitement de substitution aux opiacés: état des lieux des représentations, des ressentis et des pratiques dans les Alpes-Maritimes. :92.
67. Bounes V, Palmaro A, Lapeyre-Mestre M, Roussin A. Long-term consequences of acute pain for patients under methadone or buprenorphine maintenance treatment. *Pain Physician*. déc 2013;16(6):E739-747.
68. Morgan JP. American opiophobia: customary underutilization of opioid analgesics. *Adv Alcohol Subst Abuse*. Fall-1986 Winter 1985;5(1-2):163-73.

69. Chalan-Latou B. Connaissances et stratégies thérapeutiques dans la prise en charge de la douleur aiguë des patients traités par médicament de substitution aux opiacés : enquête transversale auprès d'un échantillon de médecins généralistes et internes en médecine générale en Midi-Pyrénées [Internet] [exercice]. Université Toulouse III - Paul Sabatier; 2017 [cité 15 nov 2020]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/1908/>

## ANNEXES

### Annexe 1 : le document d'information de l'ANSM sur les risques liés à la MÉTHADONE

Votre médecin vous a prescrit de la méthadone sous forme de gélule. Comme le sirop que vous preniez précédemment, ce médicament vous est destiné, et à vous seulement.

**Attention aux enfants :** Le risque de décès est très important en cas d'ingestion accidentelle.

Depuis la mise à disposition de la méthadone en gélules, plusieurs cas d'intoxication ont été rapportés chez des enfants laissés sans surveillance et ayant ingéré, dans la majorité des cas, une gélule préalablement sortie de son emballage.

**Ainsi, pour éviter tout risque d'accident :**

- tenez toujours votre traitement hors de portée et de vue des enfants,
- ne sortez jamais à l'avance les gélules de leur emballage,
- ne prenez pas votre médicament devant les enfants.

Par ailleurs, la prise de ce médicament peut également avoir des conséquences graves, voire mortelles pour les adultes n'ayant pas l'habitude de consommer des opiacés.

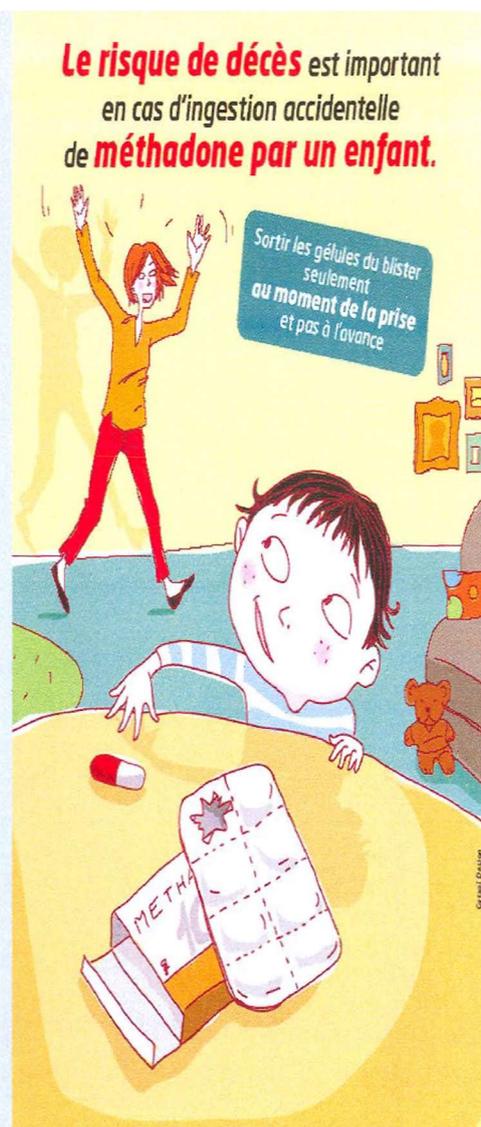
**Si vous pensez qu'un enfant ou un adulte a pris accidentellement une ou des gélules de Méthadone, contactez IMMEDIATEMENT un service d'urgence : 15 (SAMU), 18 (POMPIERS) ou 112 (TOUTES URGENCES médicales, incendie, sécurité).**

Essayer de garder la personne éveillée jusqu'à l'arrivée des secours.

La période critique se situe 1 à 4 heures après la prise. Les signes d'intoxication ne surviennent pas immédiatement après une prise et leur absence, en cas de prise avérée ou suspectée, ne doit pas être considérée comme rassurante.

Chaque gélule contient des agents gélifiants qui rendent très difficile sa transformation en un liquide injectable. En cas de tentative d'injection, vous prenez le risque de détériorer vos veines, et de mettre votre vie en danger.

En cas de mésusage, votre médecin pourra suspendre la prescription de ces gélules de méthadone et vous prescrire à nouveau le sirop de méthadone ou un autre traitement de substitution.



Annexe 2 : Opioid Risk Tool (ORT)



ECHELLE ORT : EVALUATION DU RISQUE DE MÉSUSAGE AVANT PRESCRIPTION D'UN ANTALGIQUE OPIOÏDE (16,17)

Antécédent familial d'abus d'une substance :			Antécédent personnel d'abus d'une substance :		
	Femme	Homme		Femme	Homme
Femme					
Homme					
Alcool	1	3	Alcool	3	
Drogues illicites	2		Drogues illicites	4	4
Autre	4	4	Médicaments d'ordonnance	5	5
Âge (sujet de 16 ans à 45 ans)			TROUBLE PSYCHOLOGIQUE		
	1	1			
	Femme	Homme		Femme	Homme
Antécédent de violence sexuelle pendant l'enfance	3	0	Trouble de l'attention, trouble bipolaire, trouble obsessionnel compulsif, schizophrénie	2	2
			Dépression	1	1
Score :			Score :		

Faire la somme des points pour les 5 questions selon le genre du patient. Si le score est compris entre 0 et 3, le risque est faible ; si le score est compris entre 4 et 7, le risque est modéré ; si le score est > 7, le risque est élevé.

Un score modéré à élevé n'est pas une contre-indication à la prescription d'un antalgique opioïde si celui-ci est indiqué dans cette douleur modérée à sévère. En revanche, une surveillance régulière à chaque consultation est recommandée avec par exemple l'échelle POMI.



## ECHELLE POMI : DÉPISTAGE DU MÉSUSAGE DES ANTALGIQUES OPIOIDES (18)

ANTALGIQUE(S) OPIOÏDE(S) CONCERNÉ(S) PAR CES QUESTIONS : codéine, tramadol, poudre d'opium, morphine, oxycodone, fentanyl, hydromorphone	Oui	Non
--	-----	-----

Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) anti-douleur en QUANTITÉ PLUS IMPORTANTE, c'est-à-dire une quantité plus élevée que celle qui vous a été prescrite ?

Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) anti-douleur PLUS SOUVENT QUE PRESCRIT (S) sur votre ordonnance, c'est-à-dire réduit le délai entre deux prises ?

Avez-vous déjà eu besoin de faire RENOUELER VOTRE ORDONNANCE de ce/ces médicament(s) anti-douleur PLUS TÔT QUE PRÉVU ?

Avez-vous déjà eu la SENSATION DE PLANER OU RESENTI UN EFFET STIMULANT après avoir pris ce/ces médicament(s) anti-douleur ?

Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) anti-douleur parce que vous étiez contrarié(e), c'est-à-dire pour SOULAGER OU SUPPORTER DES PROBLÈMES AUTRES QUE LA DOULEUR ?

Avez-vous déjà CONSULTÉ PLUSIEURS MÉDECINS, y compris aux urgences, pour obtenir plus de ce/ces médicament(s) anti-douleur ?

Score :

Compter 1 point par réponse positive. Faire la somme des réponses positives. Si le score est 2, il est possible que vous présentiez un usage à risque de ce traitement antalgique. Il est recommandé d'en parler avec votre médecin traitant ou votre pharmacien en cas d'automédication.

## Annexe 4 : le questionnaire

**État des lieux des pratiques des médecins généralistes de l'ancienne région Languedoc-Roussillon concernant la prise en charge de la douleur aiguë nociceptive chez les patients sous traitement de substitution aux opiacés (TSO) en 2020-2021**

Chères consœurs, chers confrères,

Je me permets de vous solliciter dans le cadre de mon travail de thèse pour le Doctorat de Médecine Générale.

Ce travail concerne vos pratiques habituelles dans la prise en charge de la douleur aiguë nociceptive chez les patients substitués pour une addiction aux opiacés.

Le médecin généraliste est le médecin de premier recours concernant la prise en charge des douleurs, et il est également sollicité pour la gestion du traitement de substitution (introduction ou renouvellement). La prise en charge des patients substitués peut parfois s'avérer complexe, et elle l'est d'autant plus lorsqu'une prise en charge de la douleur s'y associe. Il me semble donc important de faire un état des lieux des pratiques des médecins, afin d'identifier les facteurs influençant cette prise en charge.

Le questionnaire dure environ 6-7 minutes, et est complètement anonyme.

Il s'adresse aux médecins généralistes ayant une activité libérale (même partielle) en Languedoc-Roussillon.

**ATTENTION** : merci de ne remplir le questionnaire qu'une seule fois par personne. Pensez à envoyer vos réponses à la fin du questionnaire.

Je vous remercie pour votre temps précieux.

Virginie LACAISSE

## **Partie I : Description de la population étudiée**

1. Vous êtes : *(une seule réponse possible)*

- Une femme
- Un homme
- Je ne souhaite pas le préciser

2. Votre âge en années : *(une seule réponse possible)*

- <30 ans
- 31 - 40 ans
- 41 - 50 ans
- 51 - 60 ans
- 61 - 70 ans
- > 70 ans

3. Depuis combien d'années avez-vous terminé l'internat ? *(une seule réponse possible)*

- Moins de 5 ans
- Entre 6 et 10 ans
- Entre 11 et 20 ans
- Entre 21 et 30 ans
- Plus de 30 ans

4. Avez-vous reçu une formation spécifique en rapport avec la douleur ou l'addictologie ?  
*(plusieurs réponses possibles)*

- DIU ou Capacité ou DESC douleur
- DIU ou Capacité ou DESC addictologie
- DIU ou Capacité ou DESC soins palliatifs
- Stage d'internat en addictologie
- Stage d'internat en algologie / centre de la douleur
- Activité professionnelle en CSAPA ou CAARUD
- Participation à un réseau de santé portant sur les addictions, toxicomanie, hépatite ou VIH
- Non
- Autre : .....

5. Actuellement, quel est votre milieu d'exercice principal ? *(une seule réponse possible)*

- Rural (< 2000 habitants)
- Semi rural (2000-10 000 habitants)
- Urbain (> 10 000 habitants)

6. Actuellement, quel est le département où vous exercez la majorité de votre activité ? *(une seule réponse possible)*

- Ariège (09)
- Aude (11)
- Aveyron (12)
- Gard (30)
- Haute Garonne (31)
- Gers (32)
- Hérault (34)
- Lot (46)
- Lozère (48)
- Hautes Pyrénées (65)
- Pyrénées Orientales (66)
- Tarn (81)
- Tarn et Garonne (82)

7. Actuellement, quel est votre mode d'exercice principal ? (une seule réponse possible)

- Activité de remplacement (*cette réponse fait passer directement à la partie III- question 11*)
- Activité libérale : seul(e) en cabinet
- Activité libérale : cabinet de groupe
- Maison de santé pluriprofessionnelle
- Activité mixte libérale et hospitalière
- Autre : .....

## **Partie II : Caractéristiques de la patientèle**

8. Quelle est la proportion de patients CMU-c (Couverture Maladie Universelle Complémentaire) dans votre patientèle ? *(une seule réponse possible)*

- 0 - 25 %
- 25 - 50 %
- 50 - 75 %
- 75 - 100 %
- Je ne sais pas

9. Combien de patients sous TSO Traitement de Substitution aux Opiacés : Méthadone ou Buprénorphine (= BHD, Subutex<sup>®</sup>, Suboxone<sup>®</sup>, Orobupré<sup>®</sup>) avez-vous dans votre patientèle ? *(une seule réponse possible)*

- 0
- De 1 à 5
- De 6 à 10
- De 11 à 20
- De 21 à 50
- De 51 à 100
- Plus de 100

10. La majorité de vos patients sous TSO sont traités par : *(une seule réponse possible)*

- Buprénorphine (Buprénorphine Haut Dosage BHD, Subutex<sup>®</sup>, Suboxone<sup>®</sup>, Orobupré<sup>®</sup>)
- Méthadone
- 50% Buprénorphine (Buprénorphine Haut Dosage BHD, Subutex<sup>®</sup>, Suboxone<sup>®</sup>, Orobupré<sup>®</sup>) - 50 % Méthadone
- Je ne sais pas

### **Partie III : La prescription de Traitement de Substitution**

11. En général, vous sentez-vous à l'aise avec la prescription de TSO ? (*plusieurs réponses possibles*)

- Oui pour Méthadone
- Oui pour Buprénorphine (BHD, Subutex®, Suboxone®, orobupré®)
- Non pour les 2

12. En général, vous sentez-vous à l'aise avec la prescription d'ANTALGIQUES chez les patients substitués par un TSO ? (*plusieurs réponses possibles*)

- Oui pour Méthadone
- Oui pour Buprénorphine (BHD, Subutex®, Suboxone®, orobupré®)
- Non pour les 2

## Partie IV-1 : Patient sous MÉTHADONE - douleur d'intensité faible

*Pour chaque cas clinique, la douleur est considérée comme une douleur aiguë nociceptive.*

*L'intensité de la douleur est évaluée grâce à l'échelle numérique (EN) cotée de 0 (douleur absente) à 10 (douleur maximale imaginable).*

*On distingue donc 3 "niveaux" de douleur :*

*- douleur d'intensité faible : EN de 1 à 3*

*- douleur d'intensité modérée : EN de 4 à 5*

*- douleur d'intensité forte : EN supérieure ou égale à 6 (les douleurs insupportables avec EN de 8 à 10 ne sont pas traitées dans ce questionnaire).*

*Pour chaque cas clinique, il vous sera demandé votre prise en charge d'une part en ce qui concerne l'antalgie selon le niveau de douleur, et d'autre part, si vous modifiez le traitement TSO.*

*Afin de faciliter vos réponses, les propositions de réponse sont identiques pour chaque énoncé.*

13A. Quelle est votre prise en charge dans le cas suivant : Patient sous MÉTHADONE - douleur d'intensité faible ? (*plusieurs réponses possibles*)

- Pas de prescription antalgique
- Antalgiques de palier 1 type paracétamol +/- AINS
- Antalgiques de palier 2 non opioïdes type Nefopam
- Antalgiques de palier 2 opioïdes faibles type paracétamol codéiné, tramadol, poudre d'opium
- Antalgiques de palier 3 opioïdes forts
- Avis spécialisé
- Je ne sais pas
- Autre : .....

13B. Dans ce cas (patient sous MÉTHADONE, douleur d'intensité faible), quelle est votre prescription concernant le TSO ? (*plusieurs réponses possibles*)

- J'arrête le TSO
- Je diminue la posologie TSO
- Je maintiens la même posologie de TSO
- J'augmente la posologie du TSO
- Je fractionne les prises du TSO
- Je demande un avis spécialisé
- Je ne sais pas
- Autre : .....

## **Partie IV-2 : Patient sous MÉTHADONE - douleur d'intensité modérée**

14A. Quelle est votre prise en charge dans le cas suivant : Patient sous MÉTHADONE - douleur d'intensité modérée ? (*plusieurs réponses possibles*)

- Pas de prescription antalgique
- Antalgiques de palier 1 type paracétamol +/- AINS
- Antalgiques de palier 2 non opioïdes type Nefopam
- Antalgiques de palier 2 opioïdes faibles type paracétamol codéiné, tramadol, poudre d'opium
- Antalgiques de palier 3 opioïdes forts
- Avis spécialisé
- Je ne sais pas
- Autre : .....

14B. Dans ce cas (patient sous MÉTHADONE, douleur d'intensité modérée), quelle est votre prescription concernant le TSO ? (*plusieurs réponses possibles*)

- J'arrête le TSO
- Je diminue la posologie TSO
- Je maintiens la même posologie de TSO
- J'augmente la posologie du TSO
- Je fractionne les prises du TSO
- Je demande un avis spécialisé
- Je ne sais pas
- Autre : .....

### **Partie IV-3 : Patient sous MÉTHADONE - douleur d'intensité forte**

15A. Quelle est votre prise en charge dans le cas suivant : Patient sous MÉTHADONE - douleur d'intensité forte ? (*plusieurs réponses possibles*)

- Pas de prescription antalgique
- Antalgiques de palier 1 type paracétamol +/- AINS
- Antalgiques de palier 2 non opioïdes type Nefopam
- Antalgiques de palier 2 opioïdes faibles type paracétamol codéiné, tramadol, poudre d'opium
- Antalgiques de palier 3 opioïdes forts
- Avis spécialisé
- Je ne sais pas
- Autre : .....

15B. Dans ce cas (patient sous MÉTHADONE, douleur d'intensité forte), quelle est votre prescription concernant le TSO ? (*plusieurs réponses possibles*)

- J'arrête le TSO
- Je diminue la posologie TSO
- Je maintiens la même posologie de TSO
- J'augmente la posologie du TSO
- Je fractionne les prises du TSO
- Je demande un avis spécialisé
- Je ne sais pas
- Autre : .....

16. Si le patient/la patiente avait été sous BHD (Buprénorphine) au lieu de la MÉTHADONE, est-ce que vos prescriptions auraient été différentes ?

BHD = Buprénorphine : Subutex<sup>®</sup>, Suboxone<sup>®</sup>, Orobu<sup>®</sup>

(*une seule réponse possible*)

- Oui
- Non (*cette réponse fait passer directement à la partie VI - question 20*)

## **Partie V-1 : Patient sous BHD - douleur faible**

17A. Quelle est votre prise en charge dans le cas suivant : Patient sous BHD - douleur d'intensité faible ? (*plusieurs réponses possibles*)

- Pas de prescription antalgique
- Antalgiques de palier 1 type paracétamol +/- AINS
- Antalgiques de palier 2 non opioïdes type Nefopam
- Antalgiques de palier 2 opioïdes faibles type paracétamol codéiné, tramadol, poudre d'opium
- Antalgiques de palier 3 opioïdes forts
- Avis spécialisé
- Je ne sais pas
- Autre : .....

17B. Dans ce cas (patient sous BHD, douleur d'intensité faible), quelle est votre prescription concernant le TSO ? (*plusieurs réponses possibles*)

- J'arrête le TSO
- Je diminue la posologie TSO
- Je maintiens la même posologie de TSO
- J'augmente la posologie du TSO
- Je fractionne les prises du TSO
- Je demande un avis spécialisé
- Je ne sais pas
- Autre : .....

## **Partie V-2 : Patient sous BHD - douleur modérée**

18A. Quelle est votre prise en charge dans le cas suivant : Patient sous BHD - douleur d'intensité modérée ? (*plusieurs réponses possibles*)

- Pas de prescription antalgique
- Antalgiques de palier 1 type paracétamol +/- AINS
- Antalgiques de palier 2 non opioïdes type Nefopam
- Antalgiques de palier 2 opioïdes faibles type paracétamol codéiné, tramadol, poudre d'opium
- Antalgiques de palier 3 opioïdes forts
- Avis spécialisé
- Je ne sais pas
- Autre : .....

18B. Dans ce cas (patient sous BHD, douleur d'intensité modérée), quelle est votre prescription concernant le TSO ? (*plusieurs réponses possibles*)

- J'arrête le TSO
- Je diminue la posologie TSO
- Je maintiens la même posologie de TSO
- J'augmente la posologie du TSO
- Je fractionne les prises du TSO
- Je demande un avis spécialisé
- Je ne sais pas
- Autre : .....

## **Partie V-1 : Patient sous BHD - douleur forte**

19A. Quelle est votre prise en charge dans le cas suivant : Patient sous BHD - douleur d'intensité forte ? (*plusieurs réponses possibles*)

- Pas de prescription antalgique
- Antalgiques de palier 1 type paracétamol +/- AINS
- Antalgiques de palier 2 non opioïdes type Nefopam
- Antalgiques de palier 2 opioïdes faibles type paracétamol codéiné, tramadol, poudre d'opium
- Antalgiques de palier 3 opioïdes forts
- Avis spécialisé
- Je ne sais pas
- Autre : .....

19B. Dans ce cas (patient sous BHD, douleur d'intensité forte), quelle est votre prescription concernant le TSO ? (*plusieurs réponses possibles*)

- J'arrête le TSO
- Je diminue la posologie TSO
- Je maintiens la même posologie de TSO
- J'augmente la posologie du TSO
- Je fractionne les prises du TSO
- Je demande un avis spécialisé
- Je ne sais pas
- Autre : .....

## **Partie VI : Les freins à la prescription d'antalgiques**

20. Selon vous, la douleur chez le patient substitué par TSO : *(une seule réponse possible)*

- Est aussi fréquente que dans la population générale
- Est plus fréquente que dans la population générale
- Est moins fréquente que dans la population générale

21. Pensez-vous être plus réticent à prescrire des antalgiques opioïdes forts (ou palier 3) chez un patient substitué par TSO que pour un patient non substitué ? *(une seule réponse possible)*

- Oui *(passage à la question 22)*
- Non *(passage à la partie VII, question 23)*

22. Pourquoi êtes-vous plus réticent à prescrire des antalgiques opioïdes forts (ou palier 3) chez les patients substitués par TSO ? *(plusieurs réponses possibles)*

- Il existe une inefficacité des antalgiques opiacés chez les patients déjà sous TSO car les traitements TSO entraînent déjà une analgésie suffisante
- Il existe un risque de rechute lors de la prescription d'antalgiques opiacés chez un patient déjà sous TSO
- Il existe une contre-indication de l'association antalgiques opiacés forts (palier 3) et TSO à cause du risque de détresse respiratoire
- Il existe une manipulation de la part des patients sous TSO pour obtenir d'avantage d'opiacés
- Autre : .....

## **Partie VII : Votre avis sur la formation "douleur et TSO"**

23. Jugez-vous être suffisamment formé à la prise en charge de la douleur chez les patients sous TSO ? *(une seule réponse possible)*

- Oui
- Non

24. Aimeriez-vous recevoir une formation spécifique à la prise en charge de la douleur chez les patients sous TSO ? *(une seule réponse possible)*

- Oui
- Non

Merci pour votre participation.

## SERMENT

- En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.
- Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.
- Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.
- Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.

## **RESUME**

**Objectif** : Evaluer les prescriptions des médecins généralistes (MG) de l'ancienne région Languedoc-Roussillon en termes de prise en charge de la douleur chez les patients sous TSO (Traitement de Substitution aux Opiacés).

**Matériel et méthode** : Etude descriptive transversale sous forme de questionnaires envoyés aux MG du Languedoc-Roussillon via les CDOM (Conseils de l'Ordre des Médecins Départementaux) du 16/11/2020 au 16/02/2021.

**Résultats** : 118 questionnaires inclus. Les prescriptions des médecins étaient adaptées pour la prise en charge de patients sous TSO avec une douleur aiguë nociceptive d'intensité faible, mais seulement la moitié des prescriptions étaient adaptées pour une douleur d'intensité modérée. Pour les douleurs fortes, une très faible proportion des médecins interrogés ont eu une prescription adaptée. L'existence d'une formation spécifique était significativement associée à une prescription adaptée pour les douleurs fortes. Il existait des freins à la prescription d'opiacés chez les patients sous TSO chez 84% des MG interrogés et la plupart des médecins ne semblaient pas connaître le phénomène d'hyperalgésie aux opiacés. La majorité des MG se sont déclarés comme n'étant pas à l'aise avec les prescriptions chez les patients sous TSO. 92% des MG se considèrent insuffisamment formés dans ce domaine.

**Discussion** : il paraît nécessaire de former les médecins à la prise en charge de la douleur chez les patients sous TSO, et de faire connaître les interactions possibles entre les opioïdes et les TSO et de lutter contre les craintes des professionnels de santé quant à la prescription d'opioïdes forts lorsque ceci est justifié.

**Mots clés** : douleur – opiacés – addiction – traitement de substitution aux opiacés