



HAL
open science

Prise en charge de l'hyperalgésie induite par les opioïdes chez les patients présentant des douleurs chroniques non cancéreuses et un trouble de l'usage des opiacés : une revue systématique de la littérature

Jonathan Cédric Wahl

► To cite this version:

Jonathan Cédric Wahl. Prise en charge de l'hyperalgésie induite par les opioïdes chez les patients présentant des douleurs chroniques non cancéreuses et un trouble de l'usage des opiacés : une revue systématique de la littérature. Sciences du Vivant [q-bio]. 2023. dumas-04434110

HAL Id: dumas-04434110

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04434110>

Submitted on 2 Feb 2024

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.

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2023

Thèse n° : 3017

THESE POUR L'OBTENTION DU
DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par WAHL, Jonathan Cédric

Né le 16/05/1992 à Saint Michel (16)

Le 25/04/2023

**Prise en charge de l'hyperalgésie induite par les opioïdes
chez les patients présentant des douleurs chroniques non
cancéreuses et un trouble de l'usage des opiacés :**

une revue systématique de la littérature

Sous la direction de : Pr Méлина FATSEAS

Membres du jury :

M. le Professeur AURIACOMBE Marc
Mme le Docteur GELOT Bérangère
Mme le Docteur PHILIPPE Anne
M. le Docteur DUBERNET Jacques

Président
Examineur
Examineur
Rapporteur

Mme le Professeur FATSEAS Méлина

Directrice de thèse

À ma famille,
À Emma,

Remerciements :

L'élaboration de ce travail n'aurait pas été possible sans le soutien de nombreuses personnes à qui il m'est primordial de présenter mes remerciements :

À mon maître et Président de jury,

Monsieur le Professeur AURIACOMBE Marc

Psychiatre, Addictologue

Professeur des Universités, Praticien hospitalier

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse, je vous en remercie. J'admire votre travail de recherche dans le domaine de l'addictologie. Votre expertise internationale est un atout certain pour l'ensemble du CHU de Bordeaux. Je vous remercie pour la qualité de vos enseignements mais aussi pour la rigueur que vous m'avez transmise.

Je vous adresse ma sincère reconnaissance et mon profond respect.

À mon maître et directrice de thèse,

Madame le Professeur FATSEAS Mélina

Psychiatre, Addictologue

Professeur des Universités, Praticien hospitalier

Vous m'avez fait l'honneur de diriger cette thèse et vous en remercie. J'ai eu l'honneur de pouvoir apprendre et pratiquer l'addictologie à vos côtés dès le début de mon internat. Votre bienveillance et vos enseignements m'ont permis d'acquérir rapidement des connaissances pratiques en psychiatrie et en addictologie. J'ai eu à cœur de perfectionner ces bases tout au long de mon internat, il m'était donc naturel de finaliser la phase d'approfondissement dans votre unité.

Veillez recevoir le témoignage de mon profond respect.

Au rapporteur,

Monsieur le Docteur DUBERNET Jacques

Médecin Généraliste, Addictologue

Praticien Hospitalier

Je ne vous remercierai jamais assez d'avoir accepté d'être le rapporteur de cette thèse. La finesse de votre sens clinique et votre grande humanité ne sont plus à démontrer. J'espère avoir l'honneur et le plaisir de travailler avec vous à l'avenir.

À mon maître et membre du jury,

Madame le Docteur GELOT Béangère

Psychiatre, Addictologue

Praticien Hospitalier

Je vous remercie d'avoir accepté d'être membre de mon jury. Sachez que ce fut un plaisir de travailler à vos côtés au CSAPA, votre grande bienveillance et votre sens clinique m'ont été d'une grande aide.

Et aussi à :

Madame le Docteur PHILIPPE Anne

Médecin généraliste, Algologue

Praticien Hospitalier

Je vous remercie d'avoir accepté d'être membre du jury. J'espère que mon travail de thèse saura vous intéresser. Votre expertise en algologie me paraît d'un intérêt primordial pour examiner ce travail. Soyez assurée de ma profonde gratitude.

A mes maîtres de Psychiatrie :

- Au Dr DODRE Mélanie et au Dr LATRILLE Anne pour leurs enseignements, et leur confiance. Vous m'avez permis de m'autonomiser rapidement. Je vous remercie toutes les deux chaleureusement pour le crédit que vous apportez à la formation des internes.
- Au Dr DESAGE Alain dont je garderai un souvenir impérissable lors de mon premier stage en unité d'admission. D'une humanité, d'une bienveillance mais aussi d'une expertise clinique incommensurable ! Ce fut un honneur de travailler à tes côtés !
- Au Dr BEITZ Christophe, pour m'avoir accueilli et fait découvrir la pédopsychiatrie. Un grand merci également au Dr TEDO Philippe, au Dr LEGRAND Baptiste pour leur encadrement royal à l'UMPAJA.

A mes maîtres d'addictologie :

- Au Dr MONTHIOUX Elisabeth, pour sa formation initiale en addictologie mais aussi en nutrition. Le SRI n'a qu'à bien se tenir !
- Au Dr DIENNET Pierre-Louis pour la transmission de ta grande culture des soins addictologiques. Et pour tout ce que tu as pu me permettre de découvrir : notamment le travail en communauté thérapeutique et les consultations en milieu carcéral. Je te remercie pour la confiance que tu m'as accordée.
- Un grand merci au Dr COURAT Laurent et ainsi qu'au Dr RAMOS Anivel qui m'ont été d'une grande aide lors de mon séjour Périgourdin. Ce fut un plaisir de travailler avec vous !
- Au Dr BOUDARD Mathieu, pour sa supervision de grande qualité au CSAPA !

À ma famille :

À mes parents pour votre aide inestimable et votre générosité, du berceau jusqu'au doctorat ! Je m'estime extrêmement chanceux de vous avoir. Je suis conscient que je ne pourrai jamais vous donner autant que ce que vous m'avez apporté... ça ne m'empêchera pas d'essayer de vous rendre la pareille !

À mon grand-frère Sébastien pour ton hospitalité à mon arrivée à Bordeaux, et à nos longues heures de gaming (désolé pour l'explosion de ta facture d'électricité). Merci de m'avoir inculqué les valeurs du bon goût vidéo-ludique et de la musique de qualité, et ce, depuis mon plus jeune âge.

À mon grand-père, Jean-Jacques, pour la transmission de ton inestimable vécu. Je te remercie de m'avoir partagé ta passion pour le gaullisme et d'avoir ainsi participé à mon éveil géopolitique. J'ai hâte de pouvoir célébrer cette soutenance avec toi, et j'espère que tu es fier de ton petit-fils.

À mes plus proches amis/collègues :

Je nommerai en premier le vénérable Julien JANET, chirurgien digestif de son état, qui m'a permis d'avancer dans l'art du bolidage et savoir apprécier à sa juste valeur le doux son du V8. Escape From Tarkov, et PUBG nous attendent.

À Antony CAZES, vénéré confrère médecin généraliste. Au plaisir de continuer à se donner des avis mutuellement ! Surtout garde ton bon goût légendaire c'est comme ça qu'on t'aime ! Tâche de revenir entier de la Réunion, saches que tu n'es pas remplaçable !

À Stéphane FAVRE, grand seigneur du marketing digital, je te remercie pour tout vieux frère : du collègue à l'âge adulte. Que la volonté des Babos soit faite, elle m'a été d'une aide déterminante pour terminer ce travail.

À Jonathan PEREZ, grand épicier mexicain et charmeur d'enjoliveurs, tu fais partie de la confrérie Babos. Ta simple existence a contribué à la réalisation de ce travail de thèse.

A Dimitri GAI, original gangster de Chatel', je te remercie pour toutes ses années à supporter le reste du groupe. N'oublie pas qu'on sera toujours des guenilles. Je te remercie de ton indéfectible soutien à la cause.

Et bien sûr : Éric OUVRARD, grand médecin nucléaire. Inspiration à l'excellence depuis la P1 et à la résolution de problèmes complexes grâce à la démultiplication des points de QI. Grand mathématicien et maintenant père du petit Paul, je te salue et te remercie pour avoir contribué à façonner le médecin que je suis devenu.

À l'ensemble de l'équipe des référents des internes de psychiatrie de Bordeaux, au plaisir de retravailler avec vous et vous remerciant encore d'avoir assuré ma suppléance pendant ce travail monacal !

A l'ensembles des co-internes avec lesquels j'ai eu le plaisir de travailler, vous vous reconnaitrez et je ne vous oublierai pas.

À ma douce Emma, le rayon de soleil qui est venu éclairer ma vie d'une lumière chaude et réconfortante. Avec laquelle les jours de pluie se sont soudainement mués en voyage sur la plus belle île tropicale. Tu me donnes tant d'espoir, et tu sais si bien partager ton bonheur. À ta façon, tu as été une boussole de ma vie. Je souhaite que le temps cesse de s'écouler si vite pour que nous puissions profiter pleinement d'un peu de paix. Je veux continuer à construire les plus belles choses avec toi. Je t'aime de tout ce que mon cœur puisse aimer, vers l'infini et l'au-delà...

TABLE DES MATIERES

RÉSUMÉ/ABSTRACT	9
1 INTRODUCTION	10
2 MÉTHODE	12
2.1 DESIGN	12
2.2 SOURCES D'INFORMATIONS	12
2.3 ALGORITHME DE RECHERCHE	12
2.4 CRITÈRES D'INCLUSION	12
2.5 SÉLECTION DES ÉTUDES	13
3 RÉSULTATS :	14
3.1 NOMBRE D'ÉTUDES	14
3.2 TYPES D'ÉTUDES	15
3.2.1 POPULATIONS ÉTUDIÉES	15
3.2.2 PRÉVALENCE DE L'HIO	15
3.2.3 DÉFINITION DE L'HIO	16
3.2.4 MESURE DE L'HIO	18
3.3 STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES DE L'HIO CHEZ LES PATIENTS PRÉSENTANT DES DCNC	19
3.3.1 SEVRAGE OPIACÉ ET SWITCH VERS TRAITEMENT ANTALGIQUE NON-OPIACÉ	19
3.3.2 TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES	19
3.4 STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES DE L'HIO CHEZ LES PATIENTS PRÉSENTANT UN TU DES OPIACÉS	21
3.4.1 EFFETS DU TRAITEMENT DE L'ADDICTION AUX OPIACÉS SUR L'HIO	21
3.4.2 IMPLICATIONS DU TAO DANS L'HIO : COMPARAISON ENTRE LA MÉTHADONE ET LA BUPRÉNOPHINE	22
3.4.3 TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE DE L'HIO CHEZ LES PATIENTS PRÉSENTANT UN TUO	22
4 DISCUSSION	25
4.1 CONCERNANT LE REPÉRAGE CLINIQUE DE L'HIO CHEZ DES PATIENTS EXPOSÉS DE MANIÈRE CHRONIQUE AUX OPIACÉS	25
4.2 CONCERNANT LA PRISE EN CHARGE INITIALE DE L'HIO :	26
4.3 CONCERNANT LES TRAITEMENTS ADJUVANTS DE L'HIO :	26
4.4 TRAITEMENT DE L'HIO PAR SEVRAGE DES OPIACÉS :	26
4.5 CHEZ LES PATIENTS ADDICTS, CONCERNANT LE CHOIX D'UN TAO :	27
4.6 SI APPARITION SECONDAIRE D'UNE HIO SOUS TAO	27
5 CONCLUSION	28
5.1 PRISE EN CHARGE INTERDISCIPLINAIRE DE L'HIO CHEZ LES PATIENTS PRÉSENTANT UN TU DES OPIACÉS AVEC DCNC COMORBIDES	29
5.1.1 VÉRIFIER L'ABSENCE DE DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS :	29
5.1.2 RECHERCHER LES FACTEURS PSYCHOSOCIAUX ET LES COMORBIDITÉS POUVANT CONTRIBUER À LA DIMINUTION DES SEUILS DOULOUREUX :	29
5.1.3 STABILISER LE TUO, ET INTERVENIR SUR LES FACTEURS FAVORISANT L'HIO :	30
5.1.4 SI LE PATIENT EST DÉJÀ STABILISÉ PAR UN TAO :	30
5.1.5 RÉÉVALUER RÉGULIÈREMENT L'EFFICACITÉ DE L'ENSEMBLE DES THÉRAPEUTIQUES :	30
6 BIBLIOGRAPHIE	31

LISTE DES ABREVIATIONS

ASI	Addiction Severity Index
Bup/Nal	Buprénorphine/Naloxone
CPT	Cold Pressor Test
DCNC	Douleurs chroniques non-cancéreuses
DEM/j	Dose équivalente morphine par jour
DSM-IV	4° version du Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux
DSM-5	5° version du Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux
DXM	Dextrométorphane
EDC	Épisode dépressif caractérisé
EST	Electrical Stimulation Test
EVA	Échelle Visuelle Analogique
HIO	Hyperalgésie Induite par les Opioides
TAG	Trouble anxieux généralisé
TAO	Traitement addictolytique opiacé
TCO	Traitement chronique par Opiöide
TSPT	Trouble de stress post-traumatique
TU	Trouble de l'usage
TUO	Trouble de l'usage des opiacés

Résumé/Abstract

* **Introduction** : Il n'existe pas de consensus scientifique pour le diagnostic et le traitement de l'HIO dans le contexte de prises chroniques d'opioïdes, notamment chez les patients souffrant d'addiction aux opiacés.

* **Méthode** : Revue systématique de littérature selon la méthode PRISMA-S. Les critères d'éligibilité étaient : toute étude clinique évaluant l'HIO et/ou la prise en charge de l'HIO comme critère de jugement principal ou secondaire chez des sujets présentant des douleurs chroniques non cancéreuses et/ou présentant un trouble de l'usage des opiacés. L'HIO devait être consécutive à une prise d'opiacés supérieure à 6 mois. Bases de données utilisées : Medline, Embase, CINALH, ScienceDirect, et Web Of science.

* **Résultats** : 15 études cliniques et 15 revues de la littérature ont été incluses dans cette revue. Chez les patients douloureux chroniques, le sevrage du traitement opiacé et le switch vers des antalgiques non-opioïdes montraient des résultats encourageants dans une étude observationnelle et dans un rapport de cas. Une étude observationnelle suggérait l'intérêt d'un switch vers la Buprénorphine. Un rapport de cas tendait à montrer l'intérêt d'un protocole de titration par microdosage de la Buprénorphine. Absence d'efficacité pour un protocole de perfusion de kétamine dans une étude observationnelle. Chez les patients présentant une addiction aux opiacés, des résultats étaient encourageants pour la Gabapentine dans une étude expérimentale et pour un switch vers la buprénorphine dans 1 essai clinique ouvert. Dans une série de cas, les résultats montraient également un bénéfice du sevrage opiacé et d'un switch vers la Naltrexone. Résolution apparente de l'HIO avec traitement d'un hypogonadisme secondaire dans un rapport de cas. Absence d'efficacité du Dextrométorphane et de la Minocycline dans 2 études expérimentales. Néanmoins, le niveau de preuve restait faible pour l'ensemble des études cliniques.

* **Discussion et conclusion** : La revue indiquait un faible niveau de preuve concernant l'efficacité des thérapeutiques dans l'HIO chez les patients douloureux chroniques et/ou présentant un TU opiacés dès lors qu'ils étaient traités au long cours par opiacés. Les difficultés de repérage de l'HIO sont discutées avec des recommandations pour la pratique clinique concernant l'investigation de la douleur dans cette population.

1 Introduction

La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite dans ces termes. La douleur aiguë est un mécanisme adaptatif qui permet de prévenir des dommages physiques potentiels. Il s'agit d'un signal d'alarme de dommage tissulaire ou de dysfonction d'organe (1).

La douleur chronique est une douleur qui persiste au-delà des délais habituels de guérison de la pathologie sous-jacente, sur une durée de plus de 3 mois. Par son retentissement fonctionnel et sa durée, elle perd son caractère adaptatif et est source de dommages psychosociaux considérables (2). Il s'agit d'un problème de santé publique (3), et affecterait près de 20% de la population mondiale (2,3,4). Son coût estimé pour la société était de 560 milliards de dollars par an aux Etats-Unis en 2010 (5).

Les médicaments opioïdes font partie des médicaments de référence pour traiter certains types de douleurs aiguës et chroniques. On assiste à une augmentation de la prescription d'antalgiques opioïdes en population générale. Les médicaments opioïdes sont ainsi encore trop fréquemment prescrits dans le cadre de douleurs chroniques non cancéreuses (DCNC), malgré l'absence d'indication médicale dans ce type de douleurs (6). Le traitement chronique par opioïdes (TCO) dans le cadre de DCNC n'a pas démontré une efficacité supérieure aux traitements antalgiques non-opioïdes, de surcroît si sa durée excède 6 mois (7).

Nous savons pourtant que l'exposition chronique aux opioïdes expose à des complications potentiellement graves : syndrome de sevrage, troubles gastro-intestinaux, risque de décès par surdosage, d'hyperalgésie induite par les opioïdes (HIO) et trouble de l'usage des opiacés (TUO) (7,8).

Concernant le risque addictif, les facteurs de risques principaux sont les antécédents familiaux ou personnels d'addictions et de troubles psychiatriques (principalement les troubles anxieux et les troubles de l'humeur). Les antécédents de prises d'opioïdes peuvent également être un facteur de risque, notamment si le sujet a une susceptibilité particulière aux effets euphorisants des opiacés (9). Enfin, contrairement au traitement par opioïdes dans la douleur chronique d'origine cancéreuse (10), les patients présentant des DCNC suivant un TCO sembleraient être particulièrement à risque de développer une addiction (11).

Cela semble se confirmer dans les études épidémiologiques avec une prévalence des patients présentant un trouble de l'usage des opiacés (TUO) et chez les patients présentant des DCNC, estimée entre 0.8% et 12% (12, 13, 14, 15, 16). Un des principaux biais pour le calcul de l'incidence était que la majorité des études prospectives ne s'étalaient que rarement sur une durée supérieure à 16 semaines. Ce biais conduit vraisemblablement à une sous-évaluation du risque de développer une addiction chez les individus suivant un TCO depuis plus de 6 mois. Ainsi, une étude s'étant intéressée à la prévalence « vie entière » de TUO chez les patients présentant des DCNC avance le chiffre de 35% (17).

Un autre phénomène qui semble sous-évalué est l'HIO. Elle pourrait pourtant avoir une forte implication dans la perte d'efficacité analgésique, voire dans l'aggravation de la symptomatologie douloureuse dans un contexte de TCO chez certains patient (8). La physiopathologie de l'HIO est complexe et encore partiellement élucidée. La prise chronique d'opiacé conduirait à un état d'hypersensibilisation du système nerveux central aux signaux nociceptifs (18). Le développement de l'HIO serait médié par des cellules non-neuronales (microglie, mastocytes et astrocyte), qui posséderaient également des récepteurs aux molécules opioïdes. Leur activation chronique conduirait à la libération de cytokines pro-inflammatoires et de chimiokines impliquées dans les changements neuroplastiques conduisant au phénomène de tolérance et par probable « overlap » à l'HIO (19).

Le problème pourrait donc être double pour les patients présentant des DCNC et un TUO comorbide. Les traitements addictolytiques opiacés (TAO) ayant l'AMM dans l'addictions au opiacés sont la Méthadone ou la Buprénorphine Haut Dosage, parfois associé à Naloxone pour cette dernière (20). Il est possible que le traitement agoniste utilisé pour stabiliser l'addiction puisse aggraver secondairement la symptomatologie douloureuse via le phénomène d'HIO. Cela rend la prise en charge de la douleur dans cette population d'autant plus délicate. L'absence d'alternative thérapeutique non opioïde ayant démontrée une efficacité comparable dans le TUO est à déplorer (21).

Il n'existe pas de consensus international concernant le diagnostic clinique et la prise en charge de l'hyperalgésie induite par les opioïdes. L'objectif de cette revue systématique de la littérature est de faire un état des lieux des connaissances scientifiques concernant la prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'HIO chez des individus suivant un traitement chronique par opioïdes, et plus spécifiquement, chez des patients présentant un trouble de l'usage des opiacés et des douleurs chroniques non cancéreuses.

2 Méthode

2.1 Design

Nous avons effectué une revue systématique de la littérature selon les recommandations PRISMA-S (22).

2.2 Sources d'informations

5 bases de données ont été utilisées : MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Sciencedirect, et Web Of science.

2.3 Algorithme de recherche

Le protocole de recherche a permis de cibler l'ensemble des études basées sur les preuves existantes en rapport avec le sujet étudié. La phrase de recherche suivante a été retenue pour l'exploration des bases des données : ("opioid induced hyperalgesia" OR "OIH") AND ("chronic disease" OR "addiction" OR "substance use disorder" OR "opioid use disorder") AND ("management" OR "treatment") AND "human**".

2.4 Critères d'inclusion

Pour être éligibles, les études devaient explorer une population ou une sous-population de patients avec un traitement chronique par opiacés (TCO) et des DCNC et/ou un TU des opiacés. La population étudiée devait présenter une HIO en conséquence de l'administration chronique d'au moins un opioïde.

Les études devaient évaluer la complexité diagnostic de l'HIO et/ou la prise en charge de l'HIO comme critère de jugement principal ou secondaire au sein de patients présentant des DCNC et/ou présentant un trouble de l'usage des opiacés.

Étant donné le faible nombre d'études explorant la problématique étudiée, les revues de la littérature et les rapports de cas étaient éligibles pour inclusion.

Les études publiées jusqu'au 31 décembre 2022, et écrites en anglais étaient éligibles pour inclusion.

La définition des patients présentant des DCNC était la suivante : patients présentant des douleurs chroniques depuis au moins 3 mois, et dont l'origine non cancéreuse était au moins rapportée par l'auteur.

La définition du TCO était une administration d'au moins un opioïde sur une durée supérieure ou égale à 3 mois.

Les sujets étaient catégorisés comme présentant un TUO, si :

- Ils remplissaient les critères cliniques de trouble de l'usage des opiacés (DSM-IV ou DSM-5),
- et/ou si ils recevaient un traitement Buprénorphine ou Méthadone au long cours à visée addictolytique,

- et/ou si ils avaient des résultats compatibles avec un trouble de l'usage des opiacés à un questionnaire systématisé, fiable et reproductible (ex : ASI).

Les études étaient exclues si elles étaient basées uniquement sur le modèle animal. Les articles incomplets, limités à des résumés de conférences, ou à des extraits de livres étaient également exclus.

2.5 Sélection des études

Deux auteurs ont examiné de façon indépendante tous les titres et résumés d'articles. Les articles en rapport avec le sujet étudié étaient ensuite récupérés dans leur totalité. Le contenu des articles devait par la suite correspondre aux critères d'inclusion et d'exclusion. Les désaccords entre les auteurs ont été résolus par la discussion concernant chaque étude pour laquelle la conformité aux critères était incertaine, avec obtention d'un consensus. Toutes les études sélectionnées ont été lues dans leur intégralité pour confirmer les critères d'inclusion, le type d'étude et la population étudiée.

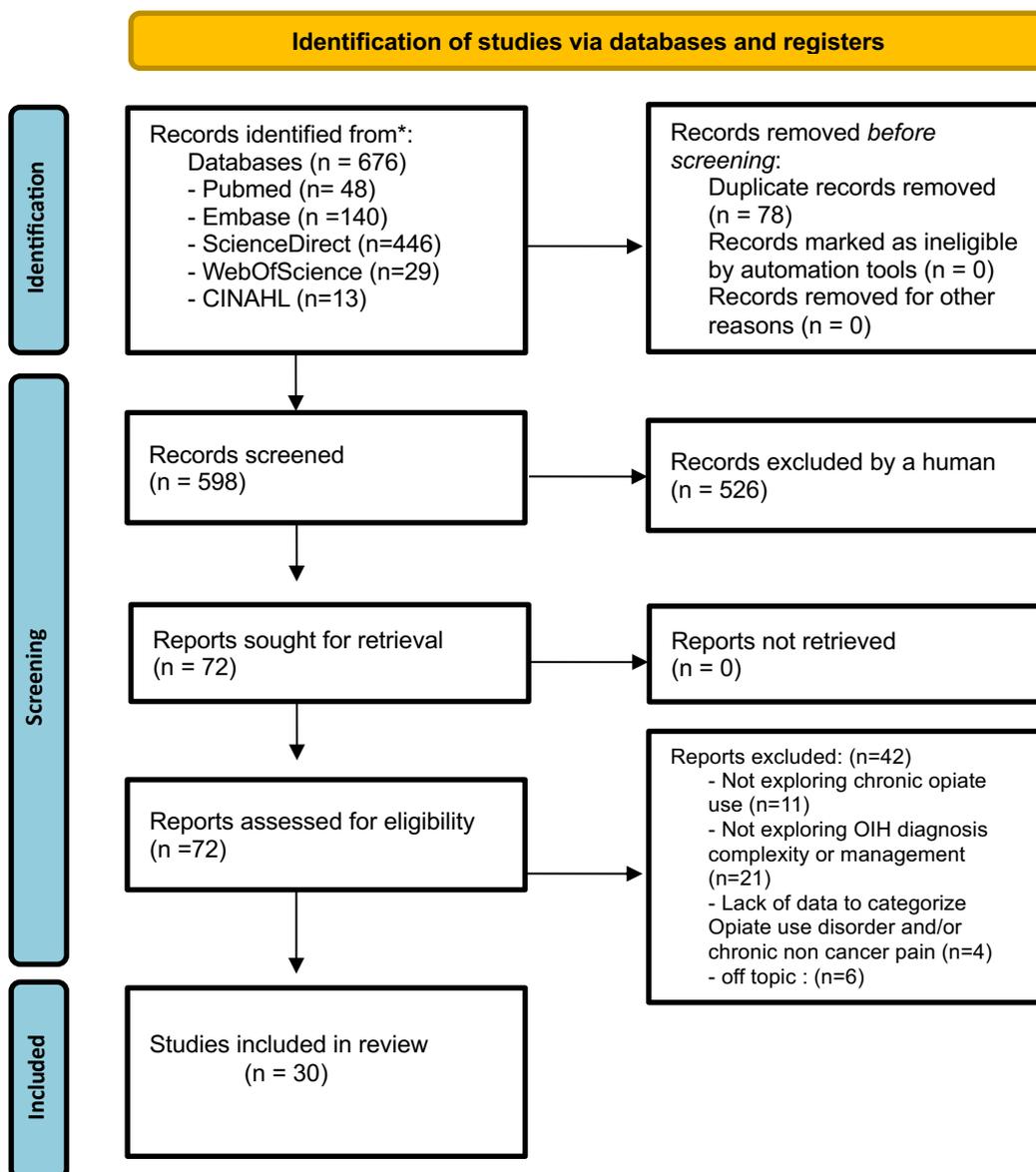
3 Résultats :

3.1 Nombre d'études

Un total de 598 études a été identifié après suppression des doublons, sur l'ensemble des bases de données.

Après revue du titre et de l'abstract des études identifiées, 72 ont été sélectionnées pour examen exhaustif. Après relecture des 72 études, 30 respectaient les critères d'inclusion pour cette revue.

Ce protocole de sélection est décrit dans l'organigramme de la PRISMA-S (**Figure 1** ci-dessous). Les articles sélectionnés étaient publiés entre 2006 et 2022.



3.2 Types d'études

Les types d'études incluses dans cette revue étaient les suivants :

- **15 études cliniques** (23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37).

Cinq études expérimentales, dont :

- 3 études randomisées en double aveugle contre placebo pour la prise de traitement, mais absence de groupe contrôle (volontaires sains) pour les mesures expérimentales (23, 25, 27).
- 1 étude ouverte mais randomisée dans l'assignation au groupe de traitement. Présence d'un groupe contrôle (volontaires sains), pour les mesures expérimentales (24).
- 1 étude avec traitement en double aveugle contre placebo sans randomisation pour l'assignation au bras de traitement. Présence d'un groupe contrôle (volontaires sains) pour les mesures expérimentales (28).

Un essai clinique : ouvert, non randomisé avec des critères de jugements multiples (29).

Trois études observationnelles rétrospectives (31, 32, 33).

Une série de cas (33) et quatre rapports de cas (34, 35, 36, 37).

- **15 revues de la littérature** (38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52)

3.2.1 Populations étudiées

Cinq études portaient sur une population de patients présentant des DCNC, et traités par TCO (30, 31, 32, 35, 37).

Sept études concernaient des échantillons de patients présentant un TU des opiacés : héroïne (24), oxycodone (36). Dans l'ensemble de ces études, des patients traités par TAO étaient également étudiés (23, 24, 25, 27, 28, 34, 36).

Deux études concernaient une population de patients douloureux chroniques avec TU des opiacés comorbides (29, 33).

Enfin, une étude portait à la fois sur une population de patients présentant des DCNC traités par TCO et une population de patients présentant un TU opiacé traités par TAO (26).

3.2.2 Prévalence de l'HIO

En l'absence de critères diagnostics cliniques validés sur le plan international, aucune étude n'avancait de prévalence clinique de l'HIO dans une population représentative.

3.2.3 Définition de l'HIO

Pour les mêmes raisons, la définition de l'HIO était hétérogène parmi l'ensemble des études incluses.

3.2.3.1 *Une définition purement expérimentale de l'HIO :*

La définition de l'OIH pouvait être strictement expérimentale pour cinq études, en faisant une extrapolation du modèle animal de l'HIO chez l'être humain (23, 24, 26, 27, 28). Le seul fait d'avoir une tolérance à la douleur abaissée à des tests nociceptifs et notamment au Cold Pressor Test (CPT) en début d'étude suffisait à catégoriser les sujets comme présentant une HIO.

Le CPT et « Electrical Stimulation Test » (EST) étaient le plus souvent utilisés ensemble, l'objectif étant de rendre les résultats du CPT plus « spécifiques » (la tolérance à l'EST n'étant pas diminuée dans le modèle animal de l'HIO).

Le rationnel serait qu'une **diminution marquée de la tolérance à la douleur** lors d'une exposition au froid mais pas à l'électrostimulation serait évocatrice d'une HIO (24, 25, 27, 28, 34).

De l'aveu de plusieurs auteurs le CPT ne serait pas un test diagnostique suffisamment fiable pour poser le diagnostic d'HIO chez l'Homme, de surcroît s'il est utilisé seul (25).

A titre d'information, le CPT consiste pour les participants à placer son avant-bras et/ou sa main dans un bain d'eau glacée (température à 1°C +/- 0.5°C). L'examineur recueille alors 2 mesures :

- Seuil douloureux : temps passé en secondes avant que le participant ne ressente une douleur à cette exposition au froid.
- Tolérance à la douleur : temps passé en secondes avant que le participant ne retire son avant-bras du bain glacé à cause de la douleur.

Le recueil du consentement libre et éclairé était recueilli pour l'ensemble des participants aux recherches sélectionnées. Les sujets bénéficiaient d'une surveillance étroite des paramètres vitaux et pouvaient mettre fin à l'expérimentation à tout moment. L'examen était limité dans le temps (180 secondes maximum) pour des raisons évidentes de sécurité.

3.2.3.2 *Une définition purement clinique de l'HIO :*

Trois études (35, 36, 37) avaient une définition strictement clinique de l'HIO :

- Une aggravation de la douleur à l'EVA malgré augmentation posologique et switch de l'opioïde, élimination d'une comorbidité addictive, et avis d'un centre antidouleur (35).
- Douleurs sans substrat organique, dans un contexte de perte contrôle de l'usage des opiacés puis avec traitement Méthadone, malgré augmentation posologique. La résolution complète de la symptomatologie algique pendant les périodes d'arrêt de l'usage des opioïdes confortait l'hypothèse diagnostic d'HIO pour les auteurs (36).
- Augmentation de la douleur à l'EVA malgré augmentation posologique de l'opioïde, et extension de la douleur malgré absence de progression de la pathologie sous-jacente. Une douleur majorée dans les heures suivant la prise du traitement opiacé confortait le diagnostic pour les auteurs (37).

3.2.3.3 *Une définition mixte : clinique et expérimental*

La définition de l'HIO était mixte pour deux études (33, 34). Les patients présentaient une OIH s'ils remplissaient à la fois des critères cliniques et expérimentaux :

- Si l'auto-évaluation de la douleur demeurait modérée à sévère malgré TCO et si la tolérance au CPT était inférieure au 2/3 de la moyenne du groupe contrôle sans traitement opioïde (33).
- Si le patient décrivait des symptômes cliniques d'hyperalgésie concomitant à l'introduction d'un TAO Méthadone, associés à une tolérance au CPT inférieur à 10 secondes (34).

3.2.3.4 *Une définition « à priori » de l'HIO*

Le diagnostic était présumé pour l'ensemble des participants (hors groupe contrôle) dès le début de cinq études (25, 30, 31, 32, 33). Le rationnel de ces études se base souvent sur les résultats d'études expérimentales chez l'Homme par extrapolation du modèle animal précédemment cité (23, 27).

- Certaines études (30, 31, 32, 33) partaient ainsi du principe que l'ensemble des sujets inclus présentaient une HIO puisqu'ils étaient traités pour des DCNC par TCO « haut dosage », sans efficacité antalgique satisfaisante ou aggravation des douleurs malgré augmentation des posologies et switch du médicament opioïde.
- Une étude portant sur des sujets traités par TAO Méthadone (25), affirmait que l'ensemble des participants sélectionné devaient présenter un certain « degré » d'HIO du fait de l'exposition chronique à cet agoniste opiacé à haut dosage. Il est à noter que les participants ne présentaient aucune douleur à l'état basal ce qui pose la question de l'extrapolation à la pratique clinique.

3.2.4 Mesure de l'HIO

La mesure de l'HIO était également hétérogène entre les études. La mesure choisie pour quantifier le phénomène d'HIO était parfois différente de la définition utilisée par les mêmes auteurs pour catégoriser les patients comme présentant une HIO en début d'étude. À titre d'exemple, une étude avait par exemple une définition mixte de l'HIO, mais la mesure choisie pour quantifier le phénomène étudié n'était qu'expérimentale (34).

3.2.4.1 *La mesure de l'HIO était uniquement expérimentale*

La mesure du phénomène d'HIO était uniquement expérimentale pour sept études : (23, 24, 25, 26, 27, 28, 34).

Parmi ces études :

- Trois études étaient basées sur la réponse au test nociceptif CPT uniquement, avec mesure de la tolérance et du seuil douloureux (23, 27, 34).
- Quatre études étaient basées sur la réponse au CPT selon les mêmes modalités, associée à la réponse à l'EST (24, 25, 26, 28).

3.2.4.2 *La mesure de l'HIO était uniquement clinique :*

La mesure de l'HIO était purement clinique pour six études (30, 31, 32, 35, 36, 37).

Parmi ces études :

- l'HIO était mesurée via le recueil de la douleur subjective pour deux études : échelle numérique EN (32), et EVA (30).
- Pour une autre étude, la mesure choisie était à la fois l'EVA et la mesure du dosage équivalent morphine journalier (DEM/j) nécessaire à l'antalgie du patient (31).
- La mesure était mal définie pour trois études :

Une étude se basait sur l'évaluation de la douleur subjective l'EN à 1 an, soit au « retour au niveau de douleur habituel » (37).

Une autre étude se basait sur la mesure de plusieurs critères cliniques dont : niveau de douleur rapporté, état général, autonomie locomotrice. (35)

Enfin, une étude se basait sur la mesure du « niveau de douleur » rapportée par la patiente lors d'une seule consultation de suivi (36).

3.2.4.3 *La mesure était mixte, clinique et expérimentales, pour 3 études :*

- Pour une étude, la mesure était expérimentale avec résultats du CPT et de l'EST, et clinique avec EVA (29)26.
- Pour une autre étude, la mesure était expérimentale avec résultats du CPT, et clinique avec évaluation subjective de la douleur (échelle des visages) (33).

3.3 Stratégies thérapeutiques de l'HIO chez les patients présentant des DCNC

3.3.1 Sevrage opiacé et switch vers traitement antalgique non-opiacé

- Une étude observationnelle (32) sur un groupe de 23 patients présentant des DCNC avec un TCO a évalué l'intérêt d'un sevrage progressif du traitement opiacé pour traiter l'HIO. Le traitement antalgique non opiacé proposé était l'ibuprofène. Le critère de jugement principal était une diminution de l'EVA à 1 an associé.

L'étude concluait à une diminution significative de la douleur ($p < 0.001$). L'EN moyenne à l'admission étant de $8.00/10 \pm 0.30$, et de 3.35 ± 0.33 après sevrage. Les auteurs concluaient donc à une efficacité de ce protocole de sevrage sur les douleurs présentées par leurs patients. Ils font l'hypothèse que l'amélioration de la symptomatologie algique est directement médiée par la résolution du syndrome d'HIO, à distance de l'arrêt des médicaments opioïdes.

- Un rapport de cas (37) concernait la prise en charge d'une hyperalgésie induite de découverte récente chez 2 patients ayant un TCO par Tramadol dans le cadre de DCNC (respectivement névralgie post herpétique et lombalgie/fessalgie chronique).

Un sevrage opiacé rapide était entrepris avec l'aide d'un protocole de perfusion par kétamine respectivement de 10 et 14 jours. Les traitements antalgiques non-opiacés proposés étaient la Prégabaline associée à un antidépresseur tricyclique.

L'auteur rapportait un amendement complet des symptômes d'HIO chez ces 2 patients à une consultation de suivi fixée à 2 ans, avec un traitement de fond inchangé.

3.3.2 Traitements pharmacologiques

3.3.2.1 Kétamine

- Une étude observationnelle (34) a évalué un protocole de perfusion ambulatoire de kétamine chez 18 patients présentant des DCNC avec un TCO avec une dose équivalente morphine (DEM/j) supérieure à 80mg/jour.

L'HIO était présumée chez l'ensemble de ces patients pour lesquels une augmentation « drastique » des posologies d'opioïdes sur l'année antérieure s'était révélée inefficace (EVA $> 5/10$).

Les résultats à 6 mois ne montraient aucune différence significative sur le niveau d'analgésie, ainsi que sur la posologie d'opiacés nécessaires à l'antalgie (DEM/j) par rapport au début de l'étude. Les auteurs concluaient donc à une absence d'efficacité du protocole.

3.3.2.2 Rotation vers la Buprénorphine

- Une étude observationnelle (30) a évalué l'efficacité d'un switch vers l'association Buprénorphine/Naloxone sublinguale (Bup/Nal) chez 104 patients. L'ensemble des patients présentaient des DCNC pour lesquels le TCO s'était révélé inefficace malgré augmentation des posologies faisant suspecter une HIO.

L'étude met en évidence une diminution statistiquement significative de l'EVA (2.3 points) à l'issue des 60 jours de traitement, et une amélioration non statistiquement significative de la qualité de vie au questionnaire « Quality Of Life » (QOL). Les auteurs concluaient à une efficacité sur l'HIO pour expliquer ces résultats.

- Un rapport de cas (35) proposait l'introduction d'un protocole de titration rapide de la Bup/Nal chez une patiente présentant une HIO d'apparition récente, dans un contexte de DCNC traité par TCO oxycodone. Cette patiente présentait une aggravation des douleurs malgré l'augmentation des posologies d'oxycodone puis le début d'un switch croisé vers la Méthadone.

Le protocole thérapeutique consistait en une diminution de la Méthadone suivi d'un arrêt à J4. L'oxycodone était maintenue jusqu'à J5 puis arrêtée. La titration par microdosage Bup/Nal s'étalait sur 3 jours, commençait à J1, et consistait en 8 prises par 24H.

La posologie de Bup/Nal était augmentée quotidiennement avec une posologie cible obtenue à J5 (soit 16mg/4mg). La symptomatologie algique était décrite comme rapidement contrôlée ; Les auteurs rapportaient une absence de symptôme de sevrage iatrogène, comme on peut le voir en pratique courante lors de l'administration de Buprénorphine dans les premiers jours qui suivent l'arrêt de la méthadone (propriétés agoniste partiel et antagoniste de la Buprénorphines qui nécessitent une libération préalable des récepteurs opiacés de tout agoniste opiacé « pur »).

Les auteurs concluaient donc à son efficacité pour traiter les symptômes d'HIO présentés par cette patiente, tout en rendant la transition de la Méthadone vers la Buprénorphine plus aisée pour la patiente.

3.4 Stratégies thérapeutiques de l'HIO chez les patients présentant un TU des opiacés

3.4.1 Effets du traitement de l'addiction aux opiacés sur l'HIO

- Une étude expérimentale (24) a comparé la tolérance à des tests nociceptifs chez 82 patients présentant une addiction à l'héroïne non traitée, avant et après instauration d'un traitement par Buprénorphine ou Méthadone.

Le critère diagnostique pour l'HIO était uniquement expérimental. Ces patients étaient comparés à un groupe contrôle de 21 volontaires sains, sans antécédents d'addictions.

Les résultats de l'étude relevaient une diminution significative de la tolérance à la douleur au CPT mais pas à l'EST chez l'ensemble des patients exposés aux opiacés que ce soit à l'héroïne ou après traitement par Buprénorphine/Méthadone. Le traitement par TAO n'améliorait donc pas la tolérance au CPT selon les auteurs. Les nombreuses limites intrinsèques et extrinsèques de l'étude ne permettent pas d'extrapoler ces résultats à la pratique clinique.

- Un essai clinique ouvert (27) a étudié l'intérêt d'un traitement par Bup/Nal chez 43 patients présentant un TU opiacé et des DCNC comorbides. L'ensemble des patients suivaient un TCO avec une DEM/j supérieure à 90 mg/jour.

Les critères de jugement étaient :

- 1) modification dans la douleur perçue à l'EVA
- 2) modification seuils douloureux et de la tolérance à la douleur au CPT
- 3) modification du score de qualité de vie (VAS-QoL ; EQ5D).

Le recueil des mesures des critères de jugement était réalisé avant protocole et à l'issue des 2 mois de traitement. La posologie maximale de Bup/Nal était de 36mg/9mg par jour, la posologie moyenne à M2 était de 19.6 mg (+/- 9.9).

Les auteurs mettaient en évidence une diminution significative de la douleur perçue à l'EVA passant de 51,3/100 à 37,2/100. Ils mettaient en évidence une amélioration significative des scores de qualité de vie, ainsi qu'une augmentation significative des seuils de la tolérance au CPT.

Les auteurs faisaient donc l'hypothèse d'une efficacité du TAO par Buprénorphine sur l'HIO chez ces patients.

3.4.2 Implications du TAO dans l'HIO : comparaison entre la Méthadone et la Buprénorphine

- Une étude expérimentale (26) a comparé 10 patients traités au long cours par méthadone dans le cadre d'un TUO à un groupe de 20 patients traités par méthadone ou morphine dans le cadre de DCNC. Elle montrait une diminution significative de la tolérance au CPT pour l'ensemble des patients traités par opiacés par rapport à un groupe contrôle de 10 patients volontaires sains. Les auteurs concluaient à une HIO chez l'ensemble des patients exposés de manière chronique aux opioïdes, aussi bien dans le cadre du traitement d'un TUO, que dans le cadre du traitement de DCNC.

- Une autre étude expérimentale (28) a cherché à évaluer la tolérance aux CPT chez 12 patients traités au long cours par Buprénorphine dans le cadre d'un TUO comparés à un groupe contrôle de 10 volontaires sains. L'ensemble des patients traités par Buprénorphine avaient une diminution significative de la tolérance au CPT.

Les auteurs concluaient à une HIO chez l'ensemble des patients traités par Buprénorphine, tout en précisant que l'ensemble des patients ne présentaient aucune douleur à l'état basal. Cela rend les résultats de ces études difficilement extrapolables à la pratique clinique.

3.4.3 Traitement pharmacologique de l'HIO chez les patients présentant un TUO

3.4.3.1 *Sevrage opiacé et introduction d'un traitement antagoniste (Naltrexone)*

Une série de cas (33) a évalué l'intérêt d'un sevrage opiacé associé à l'ajout de faibles posologies de Naltrexone chez 51 patients présentant une HIO dans un contexte de TU opiacé et chez 21 patients présentant des DCNC (fibromyalgie) traités ou non par opiacés. Le protocole de sevrage consistait en une prise unique de buprénorphine (24 à 32mg) à l'apparition des symptômes de sevrage opiacé. Les symptômes de sevrage étaient traités en ambulatoire de façon symptomatique. La Naltrexone était initiée à J1 ou directement, en l'absence de syndrome de sevrage opiacé, à la posologie 0.4 mg/jour en 2 prises, puis elle était augmentée progressivement jusqu'à J9 à une posologie cible de 9 mg/jour en 2 prises et maintenue à cette posologie par la suite. Le critère diagnostic de l'HIO était une tolérance au CPT inférieure à 75 secondes (inférieur à 2/3 du CPT du groupe contrôle qui était de 113 secondes).

A l'issue du protocole, la moyenne du groupe HIO traité était de 103 ms, avec une efficacité maximale à 3 mois selon les auteurs. Des résultats plus modestes étaient retrouvés chez les patients présentant une fibromyalgie.

Les nombreux biais intrinsèques et extrinsèques de l'étude ne permettaient pas d'extrapoler ces résultats à la pratique clinique.

3.4.3.2 *Dextrométorphane (DXM)*

Le DXM est un médicament antitussif ayant des propriétés antagonistes non compétitifs des récepteurs NMDA (41).

Une étude expérimentale (25) a évalué l'efficacité de la prise orale de DXM sur l'HIO chez des patients traités par TAO méthadone dans un contexte de TU des opiacés. Le critère de jugement était une amélioration de la tolérance à la douleur à des tests nociceptifs (CPT et EST). Le protocole consistait en une titration per os du DXM jusqu'à la posologie maximale tolérée sans dépasser 480 mg/jour. Une fois la posologie maximale tolérée atteinte, le traitement s'étalait sur une durée de 5 semaines. À l'issue du protocole, les résultats ne montraient aucune différence significative pour les critères de jugement étudiés.

Les auteurs concluaient donc à une absence d'efficacité du traitement par DXM.

3.4.3.3 *Rotation TAO Méthadone vers Buprénorphine/Naloxone*

Un rapport de cas (36) portait sur l'efficacité d'un switch de TAO vers la Bup/Nal chez une patiente de 37 ans. Cette dernière présentait un TU de l'Oxycodone depuis l'âge de 30 ans avec apparition secondaire d'une HIO. L'introduction d'un traitement addictolytique par Méthadone à l'âge de 34 ans n'avait eu que peu d'efficacité sur la symptomatologie. À l'âge de 37 ans, on notait une persistance des symptômes d'HIO, malgré une augmentation progressive de la Méthadone à 200mg/jour et une bonne efficacité addictolytique rapportée. Un switch vers la Buprénorphine aurait permis une rémission complète des symptômes d'hyperalgésie selon l'auteur.

Les limites majeures de ce rapport de cas sont : l'absence de suivi au décours du switch médicamenteux, et l'absence de retranscription de la posologie de Bup/Nal ayant permis la rémission des symptômes.

3.4.3.4 *Testostérone*

Un rapport de cas (34) a évalué la supplémentation par Testostérone pour traiter l'HIO chez un patient de 43 ans traité au long cours par TAO Méthadone et présentant un hypogonadisme secondaire.

Le patient rapportait initialement : une hyperalgésie, une diminution de la libido, une anorgasmie, des bouffées de chaleur, des difficultés de concentration et une irritabilité. Son bilan sanguin retrouvait une diminution isolée et modérée de la testostérone libre et totale faisant suspecter un hypogonadisme secondaire au traitement par Méthadone. Un CPT a été réalisé pour explorer les symptômes d'hyperalgésie déclarés et retrouvait une nette réduction de la tolérance à l'exposition au froid (<10 secondes). Les symptômes déclarés par le patient et leur corrélation avec l'instauration du traitement par Méthadone confortait l'hypothèse diagnostic d'HIO.

Le protocole thérapeutique consistait en une supplémentation par Testostérone par voie intramusculaire : 100 mg, une fois par semaine pendant 3 mois avec poursuite du traitement TAO. On notait une amélioration progressive de la tolérance aux tests nociceptifs à partir de

M2, qui se poursuivait à M3 (tolérance au CPT proche des 90 secondes) et une amélioration nette de l'ensemble des signes fonctionnels déclarés initialement.

Les auteurs concluaient à une efficacité de la supplémentation par testostérone pour traiter l'HIO chez ce patient.

3.4.3.5 *Gabapentine*

Une étude expérimentale (27) a évalué l'efficacité de l'administration orale de Gabapentine sur des symptômes expérimentaux d'HIO chez des patients traités au long cours par TAO Méthadone.

Les patients inclus étaient en rémission stable de leur trouble addictif et ne présentaient pas de douleurs chroniques. Le protocole de traitement consistait en une titration orale de Gabapentine sur une semaine jusqu'à la posologie cible de 2400 mg/jour, le traitement était ensuite maintenu sur 5 semaines. L'efficacité sur l'hyperalgésie était évaluée par la réponse à un test nociceptif (CPT) uniquement, réalisé avant traitement et à l'issue du protocole de traitement de 5 semaines. Les résultats étaient en faveur de l'efficacité de la Gabapentine avec une meilleure tolérance au test nociceptif à l'issue du protocole de traitement.

3.4.3.6 *Minocycline*

Une étude expérimentale (23) a été réalisée chez 20 patients traités au long cours par TAO Buprénorphine ou Méthadone. Le rationnel de l'étude se basait sur des résultats encourageants de la Minocycline dans des études pré-cliniques, avec une potentialisation de l'analgésie opiacé, une diminution de l'HIO ainsi que de la tolérance aux opiacés, chez l'animal. Le mécanisme d'action proposé était une inhibition de l'activité de la microglie, impliquée dans le phénomène de genèse de l'HIO.

L'objectif de cette étude était d'établir si l'administration de Minocycline à la posologie de 200 mg/jour sur une durée de 15 jours augmenterait le seuil et/ou la tolérance à la douleur au CPT (modèle expérimental de l'HIO). L'exploration d'autres domaines par échelles standardisées était réalisée : thymie, craving opiacé et niveau subjectif de douleur.

L'étude ne montrait aucune différence significative entre le groupe traité et le groupe placebo en ce qui concerne les domaines étudiés. Les auteurs concluaient donc à une absence d'efficacité du protocole.

4 Discussion

La plupart des études sélectionnées étaient limitées par leur design et/ou leur méthodologie. Nous ne pouvons que déplorer l'absence d'essais cliniques randomisés en double aveugle évaluant la prise en charge de l'HIO chez une population de sujets présentant des DCNC et un TUO comorbide. Il est à noter que seulement deux études concernaient spécifiquement ce type de population comorbide.

Neuf études s'intéressaient à au moins une population de sujets comportant un TUO et sept études s'intéressaient à au moins une population de sujets présentant des DCNC.

L'intégralité des études sélectionnées s'intéressait à au moins une population de patients exposés de manière chronique aux opiacés avec un TUO ou des DCNC comorbides.

La prévalence et l'incidence de l'HIO reste donc à ce jour inconnues en population générale.

Des études expérimentales tendent à montrer que la prévalence de l'HIO pourrait être élevée chez les patients exposés de manière chronique aux molécules opioïdes.

La définition et la mesure du phénomène d'OIH diffèrent fortement entre les études, du fait de l'absence de critères diagnostics validés et harmonisés sur le plan international.

La revue indique un faible niveau de preuve concernant l'efficacité des thérapeutiques dans l'HIO chez les patients présentant des DCNC et présentant un TUO comorbides, de surcroît lors qu'ils sont déjà traités par TAO au long cours.

Des recommandations pour la pratique clinique chez des patients exposés au long cours aux opioïdes sont proposées ci-après.

4.1 Concernant le repérage clinique de l'HIO chez des patients exposés de manière chronique aux opiacés

La prévalence de l'OIH semble élevée mais les données épidémiologiques restent limitées en l'absence de critères diagnostics validés sur le plan international. Cette problématique est soulignée par la plupart des revues de littératures en lien avec la prise en charge de l'HIO réalisées à ce jour (18, 45). Des auteurs font l'hypothèse que l'HIO serait d'autant plus fréquente en cas d'administration chronique d'opioïdes, de surcroît à haut dosage (33, 41).

De nombreuses études (35,36,37) et revues (41, 42, 43, 44) la définissent comme :

- une aggravation de la douleur (avec parfois extension de la zone douloureuse, voire généralisation de la douleur),
- malgré l'augmentation posologique du traitement opioïde,
- en l'absence d'aggravation de la pathologie cause sous-jacente, ou de syndrome de sevrage opiacé.

Certains auteurs proposent la réalisation d'un CPT pour compléter l'évaluation et suivre l'évolution de ces patients (33 et 34).

4.2 Concernant la prise en charge initiale de l'HIO :

L'intérêt de proposer une prise en charge interdisciplinaire semblent d'autant plus important chez les patients présentant un TU opiacé dont les comorbidités sont fréquentes et multiples (44). Cette population est également particulièrement victime de stigmatisation réduisant l'accès aux soins, tout particulièrement quand il s'agit du traitement de la douleur (45).

La recherche et le traitement de comorbidités pouvant aggraver l'HIO pourrait être un levier thérapeutique intéressant. Un rapport de cas sélectionné pour cette revue (37) en est une illustration : le traitement d'un hypogonadisme secondaire à un traitement par Méthadone semble permettre une rémission complète des signes d'HIO pour ce patient. La recherche d'autres comorbidités pouvant augmenter les symptômes d'HIO pourrait être intéressante pour la recherche future.

4.3 Concernant les traitements adjuvants de l'HIO :

Seule la Gabapentine semblait avoir un effet modeste sur une mesure expérimentale de l'HIO chez des patients traités par TAO Méthadone (27). Au vu du faible niveau de preuve de l'étude et du potentiel addictif de la Gabapentine (46), une évaluation addictologique et une information sur les risques semblent nécessaires avant prescription chez un patient présentant une comorbidité addictive.

Le traitement adjuvant par DXM était jugé inefficace (25), ce qui est concordant avec les essais cliniques du MorphiDex (mélange équimolaire de DXM et de Morphine) qui n'avaient pas montrés d'efficacité sur l'OIH (40). Des traitements antalgiques non-opioïdes doivent être privilégié dans la mesure du possible, les plus fréquemment cités sont les AINS (32, 33, 40, 47). Les traitement anticonvulsivants et antidépresseurs tricycliques peuvent être proposés si présence d'une composante neuropathique (37, 40).

4.4 Traitement de l'HIO par sevrage des opiacés :

Le sevrage progressif des opiacés est une option théoriquement envisageable chez les patients présentant des DCNC et pourrait permettre à terme de résoudre l'HIO (32).

Un sevrage chez des patients présentant un TUO comporte des risques bien documentés. Parmi les risques les mieux documentés nous pouvons citer : augmentation du risque de rechute addictologique, augmentation du risque de décès par surdosage, mais également augmentation du risque de décès toute cause confondue (21). L'HIO peut par ailleurs persister plus d'un an après l'arrêt des opiacés (53). Une précédente revue de littérature faisait l'hypothèse d'une diminution chronique des seuils douloureux après traitement par Méthadone, même à distance de l'arrêt (38). Un traitement antagoniste par Naltrexone chez des patients déjà sevrés, et ne souhaitant pas de réintroduction de traitement opiacés, a montré des résultats encourageants pour traiter une HIO résiduelle dans une série de cas (33). Ces résultats devront être confirmés dans des essais cliniques randomisés.

4.5 Chez les patients addicts, concernant le choix d'un TAO :

Il n'existe pas d'étude avec un niveau de preuve suffisant pour préférer la Buprénorphine ou la Méthadone pour prévenir ou traiter l'HIO chez les patients présentant une addiction aux opiacés. Ils pourraient tous deux entraîner une HIO (26, 28, 29, 32). Certains auteurs mettent en avant un effet bénéfique de la Méthadone sur l'HIO sur la base de données pharmacodynamiques (faibles propriétés antagonistes NMDA) et de rapports de cas (39, 40, 48, 49). D'autres auteurs mettent en avant des effets bénéfiques de la buprénorphine par sa propriété antagoniste sur les récepteur opiacés kappa (50), ce qui inhiberait l'action des dynorphines spinales impliquées dans la genèse de l'HIO (51). En l'absence d'études cliniques de bonne qualité explorant le phénomène, le niveau de preuve concernant ces affirmations reste faible.

4.6 Si apparition secondaire d'une HIO sous TAO

Une approche pragmatique serait qu'en cas de confirmation diagnostique d'une HIO secondaire à un TAO par Buprénorphine : un switch vers la Méthadone soit proposé (39, 40). Inversement, en cas d'apparition d'une HIO sous méthadone, un switch vers la buprénorphine puisse être envisagé (29). Un rapport de cas propose un protocole de titration rapide pour faciliter le switch de la Méthadone vers la Buprénorphine (35). Cependant, en cas de douleurs chroniques sévères préexistantes à l'HIO, il est peu probable que la Buprénorphine seule permette la stabilisation des douleurs (50).

Le travail interdisciplinaire avec des équipes incluant une expertise en algologie et en addictologie est à privilégier (52).

5 Conclusion

L'HIO est un syndrome complexe, dont l'étiologie est encore partiellement élucidée. La prévalence reste à ce jour inconnue. Il s'agit d'un phénomène probablement sous diagnostiqué, particulièrement dans la population des individus présentant un TUO.

Nous savons que le retentissement fonctionnel et sociétal des douleurs chroniques est majeur. Nous savons également qu'il existe de multiples difficultés d'accès aux soins chez les patients souffrant d'addiction (stigmatisation, comorbidités multiples et retentissement des troubles). Il est donc d'une importance toute particulière de pouvoir mieux rechercher et catégoriser les syndromes douloureux chez ces patients.

Il n'existe actuellement qu'un faible niveau de preuve concernant les stratégies thérapeutiques de l'HIO chez les patients présentant un TUO. Il n'existe que peu de données concernant la prise en charge de l'HIO chez les patients présentant un TUO avec des DCNC comorbides.

Une harmonisation des critères diagnostics sur le plan international pourrait permettre des avancées dans l'étude du phénomène d'HIO à l'avenir.

La recherche d'autres comorbidités pouvant augmenter les symptômes d'HIO pourrait également être d'intérêt, leur traitement pourrait permettre d'améliorer le pronostic fonctionnel ainsi que la qualité de vie de ces patients.

Nous proposons en conclusion une proposition de conduite à tenir concernant la prise en charge de l'HIO chez les patients présentant un TU des opiacés avec DCNC comorbides.

5.1 Prise en charge interdisciplinaire de l'HIO chez les patients présentant un TU des opiacés avec DCNC comorbides

5.1.1 Vérifier l'absence de diagnostics différentiels :

- Absence de symptômes de sevrage opiacé
- Absence d'amélioration malgré augmentation de la posologie (tolérance)
- Absence de progression de la maladie ou du trouble à l'origine des DCNC,
- Absence de rechute récente du trouble addictif : perte de contrôle actuelle de l'usage d'opioïdes et/ou mauvaise observance du traitement addictolytique habituellement prescrit.

5.1.2 Rechercher les facteurs psychosociaux et les comorbidités pouvant contribuer à la diminution des seuils douloureux :

- **Facteurs psychosociaux** : Isolement, précarité, facteurs de stress actuel, troubles du sommeil.
- **Troubles psychiatriques** : Troubles de l'humeur (notamment EDC), Troubles anxieux (dont TSPT, TAG).
- **Autres comorbidités addictives** : dont troubles de l'usage de l'alcool, de la kétamine, mais aussi sans substance : dont addiction aux jeux d'argent (53).
- **Troubles endocriniens** : hypogonadisme, diabète, dysthyroïdie.
- **Troubles neurologiques/neuropsychiatriques** : dont fibromyalgies, migraines, neuropathies, épilepsie, maladies neuro-dégénératives.
- **Pathologies auto-immunes et rhumatismales** : dont Lupus érythémateux disséminé, sclérodermie, myosite.
- **Pathologies néoplasiques**

5.1.3 Stabiliser le TUO, et intervenir sur les facteurs favorisant l'HIO :

- Le traitement du trouble addictif par TAO doit être proposé en première intention et a montré une supériorité par rapport aux autres stratégies thérapeutiques. En l'absence d'alternative thérapeutique, il ne doit pas être remis en cause comme traitement de première intention du TUO (18).

- Si le patient refuse toute réintroduction d'un traitement par opiacé et est déjà sevré, dans des circonstances particulières, un traitement antagoniste par Naltrexone peut être proposé (faible niveau de preuve dans le traitement de l'addiction aux opiacés, ainsi que dans le traitement de l'HIO) (33).

Dans ce cas, il est primordial d'informer le patient des risques de rechute et de surdosage. Il est également nécessaire de pouvoir proposer à minima un suivi ambulatoire renforcé, ainsi que de pouvoir délivrer une éducation thérapeutique concernant la prise en charge d'un éventuel surdosage opiacé. La délivrance d'un traitement antidote par Naloxone prêt à l'emploi doit pouvoir être proposé (54, 55, 56, 57).

- Traitement de l'ensemble des comorbidités.
- Prise en charge sociale si nécessaire.

5.1.4 Si le patient est déjà stabilisé par un TAO :

- Vérifier la bonne observance et la bonne efficacité addictolytique du TAO.
- En cas de confirmation diagnostique d'une HIO secondaire à un TAO par Buprénorphine, un switch vers la Méthadone peut être proposé (41).
- Cependant, en cas de douleurs chroniques d'intensité sévères préexistantes à l'HIO, il est peu probable que le switch de la Méthadone vers la Buprénorphine seule permette la stabilisation des douleurs (50).
- L'ajout de traitements adjuvants pourra être discuté au cas par cas et adapté au type et à l'étiologie des douleurs chroniques présentées par le patient. Il paraît raisonnable de privilégier des thérapeutiques non-opiacés et d'éviter l'introduction de molécules ayant des propriétés addictogènes.

5.1.5 Réévaluer régulièrement l'efficacité de l'ensemble des thérapeutiques :

- **Sur le plan de l'HIO** : niveau de douleur et plus spécifiquement : topographie de la douleur, douleur à des stimuli habituellement non douloureux, vécu subjectif différent de la douleur habituelle.
- **Sur le plan addictologique** : craving, stabilisation du trouble addictif.
- **Sur le plan des comorbidités** : intérêt d'une prise en charge interdisciplinaire.
- **Sur le plan des facteurs psycho-sociaux** : intérêt d'une prise en charge sociale

6 BIBLIOGRAPHIE

- 1 Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain* [Internet]. sept 2020 [cité 31 oct 2022];161(9):1976-82. Disponible sur: <https://journals.lww.com/10.1097/j.pain.0000000000001939>
- 2 Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain* [Internet]. juin 2015 [cité 8 févr 2022];156(6):1003-7. Disponible sur: <https://journals.lww.com/00006396-201506000-00006>
- 3 Goldberg DS, McGee SJ. Pain as a global public health priority. *BMC Public Health* [Internet]. déc 2011 [cité 7 mars 2023];11(1):770. Disponible sur: <http://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-11-770>
- 4 Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *European Journal of Pain* [Internet]. mai 2006 [cité 7 mars 2023];10(4):287-287. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1016/j.ejpain.2005.06.009>
- 5 Institute of Medicine. *Relieving Pain in America: A Blueprint for Transforming Prevention, Care, Education, and Research* [Internet]. Washington, DC: The National Academies Press; 2011. Disponible sur: <https://nap.nationalacademies.org/catalog/13172/relieving-pain-in-america-a-blueprint-for-transforming-prevention-care>
- 6 Volkow N, Benveniste H, McLellan AT. Use and Misuse of Opioids in Chronic Pain. *Annu Rev Med* [Internet]. 29 janv 2018 [cité 19 mars 2023];69(1):451-65. Disponible sur: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-med-011817-044739>
- 7 Nury E, Schmucker C, Nagavci B, Motschall E, Nitschke K, Schulte E, et al. Efficacy and safety of strong opioids for chronic noncancer pain and chronic low back pain: a systematic review and meta-analyses. *Pain* [Internet]. avr 2022 [cité 19 mars 2023];163(4):610-36. Disponible sur: <https://journals.lww.com/10.1097/j.pain.0000000000002423>
- 8 Manchikanti L, Kaye AM, Knezevic NN, McAnally H, Slavin KV, Trescot AM, et al. Responsible, Safe, and Effective Prescription of Opioids for Chronic Non-Cancer Pain: American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines. *Pain Physician* [Internet]. (2017). Disponible sur: <https://www.painphysicianjournal.com/linkout?issn=&vol=20&page=S3>
- 9 Gelot, B., Fatseas, M., Auriacombe, M., 2022. Mésusage, addiction et dépendance (douleur et addiction), in: Labreze, L. (Ed.), *Douleurs et cancers. Guide de prise en charge des douleurs chez les patients atteints de cancer* (2e édition). Editions Expression Santé, Paris, pp. 323-340.
- 10 Weissman DE, Haddox DJ. Opioid pseudoaddiction — an iatrogenic syndrome. *Pain* [Internet]. 1989 Mar [cité 20 Avril 2023];36(3):363–6. Available from: <https://journals.lww.com/00006396-198903000-00012>
- 11 Cheattle MD, Gallagher RM, O'Brien CP. Low Risk of Producing an Opioid Use Disorder in Primary Care by Prescribing Opioids to Prescreened Patients with Chronic Noncancer Pain. *Pain Medicine* [Internet]. 2018 Apr 1 [cité 14 avril 2023];19(4):764–73. Available from: <https://academic.oup.com/painmedicine/article/19/4/764/3096783>
- 12 Webster LR. Risk Factors for Opioid-Use Disorder and Overdose: Anesthesia & Analgesia [Internet]. nov 2017 [cité 13 mars 2023];125(5):1741-8. Disponible sur: <http://journals.lww.com/0000539-201711000-00041>
- 13 Salsitz EA. Chronic Pain, Chronic Opioid Addiction: a Complex Nexus. *J Med Toxicol* [Internet]. mars 2016 [cité 19 mars 2023];12(1):54-7. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s13181-015-0521-9>
- 14 Noble M, Treadwell JR, Tregear SJ, Coates VH, Wiffen PJ, Akafofomo C, et al. Long-term opioid management for chronic noncancer pain. *Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group*, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 20 janv 2010 [cité 13 mars 2023];2018(3). Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006605.pub2>

-
- 15 Minozzi S, Amato L, Davoli M. Development of dependence following treatment with opioid analgesics for pain relief: a systematic review: Pain relief and opiate dependence systematic review. *Addiction* [Internet]. avr 2013 [cité 13 mars 2023];108(4):688-98. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1360-0443.2012.04005.x>
- 16 Vowles KE, McEntee ML, Julnes PS, Frohe T, Ney JP, van der Goes DN. Rates of opioid misuse, abuse, and addiction in chronic pain: a systematic review and data synthesis. *Pain* [Internet]. avr 2015 [cité 13 mars 2023];156(4):569-76. Disponible sur: <https://journals.lww.com/00006396-201504000-00003>
- 17 Boscarino JA, Rukstalis MR, Hoffman SN, Han JJ, Erlich PM, Ross S, et al. Prevalence of Prescription Opioid-Use Disorder Among Chronic Pain Patients: Comparison of the DSM-5 vs. DSM-4 Diagnostic Criteria. *Journal of Addictive Diseases* [Internet]. 1 juill 2011 [cité 13 mars 2023];30(3):185-94. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10550887.2011.581961>
- 18 Chu LF, Angst MS, Clark D. Opioid-induced Hyperalgesia in Humans: Molecular Mechanisms and Clinical Considerations. *The Clinical Journal of Pain* [Internet]. juill 2008 [cité 27 nov 2022];24(6):479-96. Disponible sur: <https://journals.lww.com/00002508-200807000-00003>
- 19 Varrassi G, Fusco M, Skaper SD, Battelli D, Zis P, Coaccioli S, et al. A Pharmacological Rationale to Reduce the Incidence of Opioid Induced Tolerance and Hyperalgesia: A Review. *Pain Ther* [Internet]. juin 2018 [cité 7 févr 2022];7(1):59-75. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s40122-018-0094-9>
- 20 Ramasubbu C, Gupta A. Pharmacological Treatment of Opioid-Induced Hyperalgesia: A Review of the Evidence. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy* [Internet]. 30 août 2011 [cité 7 juin 2021];25(3):219-30. Disponible sur: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/15360288.2011.589490>
- 21 Strang J, Volkow ND, Degenhardt L, Hickman M, Johnson K, Koob GF, et al. Opioid use disorder. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 9 janv 2020 [cité 19 mars 2023];6(1):3. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41572-019-0137-5>
- 22 Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al. PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* [Internet]. 26 janv 2021 [cité 15 mars 2023];10(1):39. Disponible sur: <https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-020-01542-z>
- 23 Arout CA, Waters AJ, MacLean RR, Compton P, Sofuoglu M. Minocycline does not affect experimental pain or addiction-related outcomes in opioid maintained patients. *Psychopharmacology* [Internet]. oct 2019 [cité 26 nov 2022];236(10):2857-66. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00213-018-5146-7>
- 24 Compton P, Canamar CP, Hillhouse M, Ling W. Hyperalgesia in Heroin Dependent Patients and the Effects of Opioid Substitution Therapy. *The Journal of Pain* [Internet]. avr 2012 [cité 14 févr 2021];13(4):401-9. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S152659001200017X>
- 25 Compton PA, Ling W, Torrington MA. Lack of effect of chronic dextromethorphan on experimental pain tolerance in methadone-maintained patients. *Addict Biol*. sept 2008;13(3-4):393-402. Disponible sur : <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2008.00112.x>
- 26 Hay JL, White JM, Bochner F, Somogyi AA, Semple TJ, Rounsefell B. Hyperalgesia in Opioid-Managed Chronic Pain and Opioid-Dependent Patients. *The Journal of Pain* [Internet]. 1 mars 2009;10(3):316-22. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1526590008008018>
- 27 Compton P, Kehoe P, Sinha K, Torrington MA, Ling W. Gabapentin improves cold-pressor pain responses in methadone-maintained patients. *Drug Alcohol Depend*. 1 juin 2010;109(1-3):213-9. Disponible sur: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2010.01.006>
- 28 Athanasos P, Ling W, Bochner F, White JM, Somogyi AA. Buprenorphine Maintenance Subjects Are Hyperalgesic and Have No Antinociceptive Response to a Very High Morphine Dose. *Pain Medicine* [Internet]. 1 janv 2019 [cité 16 avr 2023];20(1):119-28. Disponible sur: <https://academic.oup.com/painmedicine/article/20/1/119/4921184>

-
- 29 Veldman S, van Beek M, van Rijswijk S, Ellerbroek H, Timmerman H, van der Wal S, et al. Effects of opioid rotation to buprenorphine/naloxone on pain, pain thresholds, pain tolerance, and quality of life in patients with chronic pain and opioid use disorder. *Pain* [Internet]. mai 2022 [cité 16 nov 2022];163(5):955-63. Disponible sur: <https://journals.lww.com/10.1097/j.pain.0000000000002462>
- 30 Daitch J. Conversion of Chronic Pain Patients from Full Opioid Agonists to Sublingual Buprenorphine. *Pain Phys* [Internet]. 14 juill 2012 [cité 27 nov 2022];3S:15(3S:7):ES59-66. Disponible sur: <https://painphysicianjournal.com/current/pdf?article=MTcwNg%3D%3D&journal=68>
- 31 Kapural L, Kapural M, Bensitel T, Sessler DI. Opioid-sparing effect of intravenous outpatient ketamine infusions appears short-lived in chronic-pain patients with high opioid requirements. *Pain Physician*. août 2010;13(4):389-94. Disponible sur: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.593842>
- 32 Baron, MD, MPH MJ, McDonald, PhD PW. Significant pain reduction in chronic pain patients after detoxification from high-dose opioids. *J of Opioid Management* [Internet]. 1 sept 2006 [cité 5 nov 2022];2(5):277. Disponible sur: <http://www.wmpllc.org/ojs/index.php/jom/article/view/1144>
- 33 Jackson D, Singh S, Zhang-James Y, Faraone S, Johnson B. The Effects of Low Dose Naltrexone on Opioid Induced Hyperalgesia and Fibromyalgia. *Front Psychiatry* [Internet]. 16 févr 2021 [cité 16 nov 2022];12:593842. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2021.593842/full>
- 34 Charkhgard N, Naderi S, Ghani K, Manouchehrabadi M. Testosterone Improved Hyperalgesia in a Patient Under Methadone Maintenance Treatment. *Arch Neurosci* [Internet]. 30 janv 2022 [cité 16 nov 2022];9(1). Disponible sur: <https://brief.land/ans/articles/121361.html>
- 35 Lee DS, Hann JE, Klaire SS, Nikoo M, Negraeff MD, Rezazadeh-Azar P. Rapid Induction of Buprenorphine/Naloxone for Chronic Pain Using a Microdosing Regimen: A Case Report. *A&A Practice* [Internet]. 15 janv 2020 [cité 26 nov 2022];14(2):44-7. Disponible sur: <https://journals.lww.com/10.1213/XAA.0000000000001138>
- 36 Rieb LM, Norman WV, Martin RE, Berkowitz J, Wood E, Milloy MJ, et al. Linking opioid-induced hyperalgesia and withdrawal-associated injury site pain: a case report. *PAIN REPORTS*. juin 2018;3(3). Disponible sur : <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000648>
- 37 Lee SH, Cho SY, Lee HG, Choi JI, Yoon MH, Kim WM. Tramadol induced paradoxical hyperalgesia. *Pain Physician*. janv 2013;16(1):41-4. Disponible sur : <https://www.painphysicianjournal.com/linkout?issn=&vol=16&page=41>
- 38 Eyler ECH. Chronic and Acute Pain and Pain Management for Patients in Methadone Maintenance Treatment: Pain Management for MMT Patients. *Am J Addict* [Internet]. 2013 Jan [cited 2021 Feb 14];22(1):75–83. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1521-0391.2013.00308.x>
- 39 Friedman A, Nabong L. Opioids: Pharmacology, Physiology, and Clinical Implications in Pain Medicine. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America* [Internet]. 2020 May 1;31(2):289–303. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1047965120300073>
- 40 Lee M, Silverman S, Hansen H, Patel V, Manchikanti L. A Comprehensive Review of Opioid-Induced Hyperalgesia. *Pain Physician*. janv 2011;14:145-61. Disponible sur : <https://www.painphysicianjournal.com/linkout?issn=&vol=14&page=145>
- 41 Silverman SM. Opioid induced hyperalgesia: clinical implications for the pain practitioner. *Pain Physician*. juin 2009;12(3):679-84. Disponible sur : <https://www.painphysicianjournal.com/current/pdf?article=MTIzMg%3D%3D&journal=49>
- 42 Chang G, Chen L, Mao J. Opioid tolerance and hyperalgesia. *Med Clin North Am*. mars 2007;91(2):199-211. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2006.10.003>
- 43 Chan BKB, Tam LK, Wat CY, Chung YF, Tsui SL, Cheung CW. Opioids in chronic non-cancer pain. *Expert Opin Pharmacother*. 2011 Apr;12(5):705–20.

-
- 44 Bertin C, Delage N, Rolland B, Pennel L, Fatseas M, Trouvin AP, et al. Analgesic opioid use disorders in patients with chronic non-cancer pain: A holistic approach for tailored management. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* [Internet]. févr 2021 [cité 26 nov 2022];121:160-74. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149763420306928>
- 45 Slawek DE, Lu TY, Hayes B, Fox AD. Caring for Patients With Opioid Use Disorder: What Clinicians Should Know About Comorbid Medical Conditions. *Psychiatr res clin pract* [Internet]. avr 2019 [cité 26 nov 2022];1(1):16-26. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1176/appi.prcp.20180005>
- 46 Evoy KE, Sadrameli S, Contreras J, Covvey JR, Peckham AM, Morrison MD. Abuse and Misuse of Pregabalin and Gabapentin: A Systematic Review Update. *Drugs* [Internet]. janv 2021 [cité 22 mars 2023];81(1):125-56. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s40265-020-01432-7>
- 47 Arout CA, Edens E, Petrakis IL, Sofuoglu M. Targeting Opioid-Induced Hyperalgesia in Clinical Treatment: Neurobiological Considerations. *CNS Drugs* [Internet]. 2015 Jun [cited 2021 Mar 7];29(6):465–86. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40263-015-0255-x>
- 48 Rajan J, Scott-Warren J. The clinical use of methadone in cancer and chronic pain medicine. *BJA Education* [Internet]. 2016 Mar 1;16(3):102–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2058534917300872>
- 49 DuPen A, Shen D, Ersek M. Mechanisms of Opioid-Induced Tolerance and Hyperalgesia. *Pain Management Nursing* [Internet]. 2007 Sep 1;8(3):113–21. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1524904207000768>
- 50 Chen KY, Chen L, Mao J. Buprenorphine-naloxone therapy in pain management. *Anesthesiology*. Mai 2014;120(5):1262-74. Disponible sur : <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000170>.
- 51 Crofford LJ. Adverse effects of chronic opioid therapy for chronic musculoskeletal pain. *Nat Rev Rheumatol*. avr 2010;6(4):191-7. Disponible sur : <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2010.24>.
- 52 Pohl M, Smith L. Chronic pain and addiction: challenging co-occurring disorders. *J Psychoactive Drugs*. 2012 Jun;44(2):119–24.
- 53 Barry DT, Pilver CE, Hoff RA, Potenza MN. Pain interference, gambling problem severity, and psychiatric disorders among a nationally representative sample of adults. *Journal of Behavioral Addictions* [Internet]. 2013 Sep [cited 2023 Oct 3];2(3):138–44. Available from: <https://akjournals.com/doi/10.1556/jba.2.2013.010>
- 54 Dietze P, Jauncey M, Salmon A, Mohebbi M, Latimer J, van Beek I, et al. Effect of Intranasal vs Intramuscular Naloxone on Opioid Overdose: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* [Internet]. 13 nov 2019 [cité 24 mars 2023];2(11):e1914977. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2755306>
- 55 Yousefifard M, Vazirizadeh-Mahabadi MH, Madani Neishaboori A, Rafiei Alavi SN, Amiri M, Baratloo A, et al. Intranasal versus Intramuscular/Intravenous Naloxone for Pre-hospital Opioid Overdose: A Systematic Review and Meta-analysis. *Advanced Journal of Emergency Medicine* [Internet]. 16 nov 2019 [cité 24 mars 2023];4(2):e27. Disponible sur: <https://doi.org/10.22114/ajem.v0i0.279>
- 56 Parkin S, Neale J, Brown C, Campbell ANC, Castillo F, Jones JD, et al. Opioid overdose reversals using naloxone in New York City by people who use opioids: Implications for public health and overdose harm reduction approaches from a qualitative study. *International Journal of Drug Policy* [Internet]. mai 2020 [cité 24 mars 2023];79:102751. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S095539592030092X>
- 57 Davis CS, Burris S, Beletsky L, Binswanger I. Co-prescribing naloxone does not increase liability risk. *Substance Abuse* [Internet]. oct 2016 [cité 17 avr 2023];37(4):498-500. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/08897077.2016.1238431>

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Prise en charge de l'hyperalgésie induite par les opioïdes chez les patients présentant des douleurs chroniques non cancéreuses et un trouble de l'usage des opiacés : une revue systématique de la littérature.

Introduction : Il n'existe pas de consensus scientifique pour le diagnostic et le traitement de l'HIO dans le contexte de prises chroniques d'opioïdes, notamment chez les patients souffrant d'addiction aux opiacés.

Méthode : Revue systématique de littérature selon méthode PRISMA-5. Les critères d'éligibilité étaient toute étude clinique évaluant l'HIO et/ou la prise en charge de l'HIO chez des sujets présentant des douleurs chroniques non cancéreuses et/ou présentant un trouble de l'usage des opiacés. L'HIO devait être secondaire à une administration chronique d'opioïdes. Bases de données : Medline, Embase, CINALH, ScienceDirect, et Web Of science.

Résultats : 15 études cliniques et 15 revues de la littérature ont été incluses dans cette revue. Chez les patients douloureux chroniques : le sevrage du traitement opiacé et le switch vers des antalgiques non-opioïdes montraient des résultats encourageants dans une étude observationnelle et dans un rapport de cas. Une étude observationnelle suggérait l'intérêt d'un switch vers la Buprénorphine (BUP). Un rapport de cas tendait à montrer l'intérêt d'un protocole de titration par microdosage de la BUP. Absence d'efficacité pour un protocole de perfusion de kétamine dans une étude observationnelle. Chez les patients présentant une addiction aux opiacés, résultats encourageants pour la Gabapentine dans une étude expérimentale, et pour un switch vers la BUP dans 1 essai clinique ouvert. Dans une série de cas, les résultats montraient un bénéfice du sevrage opiacé et d'un switch vers la Naltrexone. Résolution apparente de l'HIO avec traitement d'un hypogonadisme dans un rapport de cas. Absence d'efficacité du DXM et de la Minocycline dans 2 études expérimentales.

Discussion et conclusion : Faible niveau de preuve concernant l'efficacité des thérapeutiques dans l'HIO dans les populations étudiées. Les difficultés de repérage de l'HIO sont discutées avec des recommandations pour la pratique clinique.

MOTS-CLES : *Hyperalgésie induite par les opioïdes, Buprénorphine, Trouble de l'usage des opiacés, Douleurs chroniques non cancéreuses, Douleur chronique, Revue systématique, Méthadone, Traitement de substitution aux opiacés*

Management of opioid-induced hyperalgesia in chronic non-cancer pain patients presenting opiate use disorder: a systematic review

Introduction: There is no scientific consensus regarding OIH diagnosis or management in the context of long-term administration of opioids, particularly in the context of comorbid opioid addiction.

Methods: Systematic Review under PRISMA guidelines. To be eligible for inclusion, studies must have assessed a population or sub-population of people with chronic opioid therapy (COT) and/or opiate use disorder (OUD) and presenting opioid-induced hyperalgesia (OIH) because of the chronic administration of opioids. Studies addressing the complexity of OIH diagnosis and the management of OIH were included. Databases : MEDLINE, EMBASE, CINAHL, ScienceDirect, and Web Of science.

Results: 15 studies and 15 reviews were included. In chronic pain patients: encouraging results for opiate withdrawal and treatment with non-opioids analgics. Rotation to Buprenorphine may show some efficacy. Lack of efficacy for a ketamine infusion protocol. In chronic pain patients with OUD: gabapentin or switching to buprenorphine showed moderate efficacy. Opioid withdrawal associated with Naltrexone therapy showed promising results. Treatment of hypogonadism seemed to cure OIH symptoms in a case report. Lack of efficacy of Dextromethorphan and Minocycline in experimental studies.

Discussion/Conclusion: This review shows poor evidence regarding OIH therapeutics in chronic pain patients with comorbid opiate addiction. Difficulty of OIH assessment is discussed, with recommendations for pain evaluation and management in this population of patients.

KEYWORDS : *Opioid Induced Hyperalgesia, Buprenorphine, Opioid use disorder, Chronic non cancer pain, Chronic pain, Systematic review, Methadone, Opioid Replacement Therapy, Opioid Substitution Therapy.*
