



THÈSE

En vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par :

Université Toulouse 3 Paul Sabatier (UT3 Paul Sabatier)

Présentée et soutenue par :

Vincent Bounes

Le mercredi 30 octobre 2013

Titre :

Douleur chez les patients sous médicament de substitution aux opiacés :
Approche Pharmacoépidémiologique

ED BSB : Pharmacologie

Unité de recherche :

Pharmacoépidémiologie, UMR1027, INSERM, Université de Toulouse III, France.

Directeur(s) de Thèse :

Docteur Maryse Lapeyre-Mestre
Professeur Anne Roussin

Rapporteurs :

Professeur Françoise Carpentier
Professeur Alain Eschalier

Autre(s) membre(s) du jury :

Docteur Nicolas Authier
Professeur Dominique Lauque
Professeur Jacques Levrant
Professeur Vincent Minville

Docteur Jean-Louis Ducassé (membre invité)
Professeur Jean-Louis Montastruc (membre invité)

A mes Maîtres,

Je ne saurais exprimer ici tout ce que je vous dois, ni vous rendre un jour ce que vous m'avez enseigné. Veuillez trouver en ce travail la reconnaissance et le respect que je vous adresse, Chers Maîtres, sur le chemin que vous avez arpenté avant moi.

Plan

I.	Introduction :	7
II.	Le patient dépendant aux opioïdes.	8
II.1.	Douleur du patient dépendant aux opioïdes :	8
II.1.1.	Épidémiologie des douleurs dans la population des dépendants aux opioïdes	8
II.1.2.	Sémiologie de la douleur chez les patients dépendants aux opioïdes :	9
II.1.3.	Mécanismes cellulaires à l'origine de l'hyperalgésie aux opioïdes :	11
II.2.	Influence des opioïdes endogènes sur le système de la récompense.	12
II.3.	Dépendance aux opioïdes chez les patients substitués :	13
II.3.1.	Définition historique selon l'Organisation Mondiale de la Santé	13
II.3.2.	Définition de la Pharmacodépendance selon le code de la Santé Publique.	13
II.3.3.	Diagnostic de dépendance.	14
II.4.	Connaissances actuelles sur la prise en charge de la douleur du patient dépendant aux opioïdes	16
II.4.1.	Tolérance pharmacologique aux effets analgésiques des opioïdes :	16
II.4.2.	Attitude des sujets dépendants aux opioïdes face à une expérience douloureuse	16
II.4.3.	Liens entre douleur et dépendance aux opioïdes	17
II.4.4.	Traitements antalgiques pharmacologiques de la douleur	18
II.5.	Problématique à l'origine de ces travaux :	19
III	Travaux originaux – articles :	21
III.1.	Enquête d'opinion sur les pratiques antalgiques chez les patients sous MSO	21
III.1.1.	Introduction :	21
III.1.2.	Article tiré de ce travail.	21
III.1.2.	Commentaires sur ce travail.	26
III.2	Suivi de cohorte longue durée de patients sous médicaments de substitution	26
III.2.1.	Introduction.	26
III.2.2.	Article tiré de ce travail	28
III.2.3.	Commentaires sur ce travail	38
III.2.4.	Comparaison avec la littérature :	38
III.3.	Analyse des pratiques analgésiques et de leurs résultats lors d'une douleur aiguë chez les patients sous médicament de substitution aux opioïdes.	41

III.3.1. Introduction	41
III.3.2. Patients et Méthodes.....	41
III.3.2. Résultats	43
III.3.3. Discussion de ces résultats :	47
IV. Vers un protocole de prise en charge de la douleur des patients sous médicament de substitution aux opioïdes :.....	48
IV.1. Principes généraux de prise en charge :	48
IV.2. Patient substitué par méthadone.....	49
IV.3. Patient substitué par Buprénorphine Haut Dosage.....	50
IV.4. Protocole de prise en charge tiré de nos travaux :.....	51
V. Conclusion.....	53
VI. Références :.....	54
VII. Annexe : Protocole de prise en charge de la douleur selon le CLUD de Toulouse.	59
Abstract:	61

I. Introduction :

La prise en charge de la douleur aiguë en France, en particulier dans un contexte d'urgence et postopératoire, obéit à des recommandations fortes et bien établies [1]. Cependant, malgré ces recommandations bien établies dans la prise en charge de la douleur aiguë, il existe peu d'études cliniques concernant des patients dépendants aux opioïdes et exposés de façon chronique à des médicaments de substitution aux opioïdes. Les revues de la littérature sur ce sujet ne reposent pas sur des études cliniques systématiques [2-4].

La douleur est moins bien tolérée par les sujets traités par médicament de substitution aux opioïdes (buprénorphine ou méthadone) [5] [6] [7,8]. Ces sujets ressentent une intensité de douleur plus élevée que les sujets sans exposition chronique aux opioïdes. Alors que la prise en charge de la douleur de forte intensité fait appel à des médicaments opioïdes, une tolérance croisée aux effets analgésiques de la morphine a été mise en évidence chez des patients substitués par méthadone [9], obligeant à des stratégies thérapeutiques s'éloignant parfois beaucoup des recommandations. Par ailleurs, certains préjugés persistent au sein des soignants, comme le refus de prendre la plainte somatique au sérieux et la crainte d'administrer des antalgiques aux patients sous traitement de substitution par crainte d'une réactivation de la dépendance aux opioïdes. De nombreuses revues de la littérature ont discuté ces différents aspects [10], mais peu d'études cliniques *ad hoc* sont disponibles [3,11,12]. Ces études sont relativement récentes, ce qui suggère qu'il s'agit d'un problème préoccupant. Seuls quelques éléments ont été étudiés avec la méthadone [13], largement utilisée comme médicament de substitution mais aussi comme analgésique depuis de très nombreuses années. Par contre, il existe moins de données factuelles pour la buprénorphine, l'expérience acquise avec la forme analgésique ne peut pas être comparée à la situation des patients exposés sur le long terme (plusieurs mois voire plusieurs années d'exposition) à des posologies quotidiennes de 5 à 10 fois supérieures.

Parallèlement, de nombreuses publications évoquent le risque d'abus d'analgésiques utilisés pour des douleurs chroniques non cancéreuses. De nombreuses données identifient comme risque majeur

d'abus les antécédents d'addiction [14-19]. Afin de définir une prise en charge pharmacologique rationnelle de la douleur des sujets sous traitement de substitution il est tout d'abord nécessaire d'évaluer les pratiques actuelles ainsi que leurs conséquences potentiellement délétères, en particulier sur le devenir de l'efficacité du protocole thérapeutique de substitution. Cette problématique a été à l'origine des travaux originaux présentés dans les chapitres suivants.

II. Le patient dépendant aux opioïdes.

II.1. Douleur du patient dépendant aux opioïdes :

II. 1.1. Épidémiologie des douleurs dans la population des dépendants aux opioïdes

La prévalence de la douleur chez les patients dépendants aux opioïdes est difficile à évaluer. Il n'y a pas dans la littérature d'étude comparant directement cette prévalence avec des patients non dépendants. Néanmoins, la prévalence de la douleur dans la population générale était de 22% d'après une étude de Gureje et *al* portant sur 25916 patients de soins primaires [20], alors que la douleur dans une population de 248 patients substitués par méthadone était de 62%[21]. De plus, le taux plus élevé de douleurs chez les patients sous médicament de substitution aux opioïdes peut être mis en relation avec la plus grande fréquence de situations douloureuses traumatiques et infectieuses rencontrées dans cette population[22,23]. Certaines complications somatiques douloureuses sont spécifiques de cette population, comme les infections bactériennes et mycotiques (staphylocoques, pneumocoques, pseudomonas et levures), les infections virales (VIH, hépatites...) et les maladies sexuellement transmissibles.

En plus de ces situations douloureuses, plusieurs études ont montré que les sujets dépendants aux opioïdes présentaient plus fréquemment des troubles dentaires, des arthralgies, des céphalées et des

lombalgies[22] et font état de la fréquence de l'association de trois diagnostics : « douleurs, troubles psychiatriques et addiction ».

Par ailleurs, Roseblum et al ont effectué un suivi de cohorte chez 921 patients substitués par la méthadone et suivis en hôpital de jour ou en cabinet de médecine générale[24]. Les résultats montrent qu'une douleur chronique (supérieure à six mois) et d'intensité modérée à sévère est retrouvée chez 24 à 37 % des sujets, responsable d'un retentissement psychique et fonctionnel pour 48 à 65 % d'entre eux. Les patients décrivent le recours à des substances diverses pour contrôler cette douleur, notamment à l'alcool pour 34 à 51 % d'entre eux. Enfin, 80% des sujets avaient vécu une expérience douloureuse dans la semaine précédant l'étude. Ces chiffres sont importants si on les compare à la population générale dans laquelle on observe 20 % de douleurs chroniques sévères[25]. Ces chiffres montrent aussi l'importance des dépendances associées.

II.1.2. Sémiologie de la douleur chez les patients dépendants aux opioïdes :

De nombreuses études décrivent une notion capitale dans la physiologie de la douleur chez le patient dépendant aux opioïdes : l'hyperalgésie, qui est une sensation douloureuse d'intensité anormalement élevée pour un stimulus douloureux.

Cette notion, rapportée dans un certain nombre d'études animales et cliniques, suggère que le concept de tolérance moindre à la douleur masque une hyperalgésie secondaire à une prise prolongée d'opioïdes [26,27]. En conséquence, les patients supportent moins bien la douleur, ceci est particulièrement vrai pour les patients sous héroïne mais aussi ceux sous médicament de substitution aux opioïdes. En 1979, Ho et al ont publié une étude sur le seuil et la tolérance à la douleur parmi des patients héroïnomanes sevrés ou traités par méthadone en les comparant à un groupe témoin [28]. Dans cette étude, ils demandaient à 30 sujets de plonger et de maintenir la main dans un bac contenant

de l'eau glacée. Le seuil de perception de la douleur était abaissé dans les groupes des héroïnomanes sevrés ou sous méthadone par rapport au groupe témoin. Plus récemment, en utilisant différents stimuli douloureux, Hay et al ont montré une augmentation comparable de la sensibilité à certains stimuli douloureux (stimulation par filament de Von Frey, application de décharges électriques croissantes, ou immersion de la main dans de l'eau froide) dans un groupe de patients traités pour des douleurs chroniques non cancéreuses par des opioïdes et dans un groupe de patients sous médicament de substitution par la méthadone[29]. Une étude clinique en postpartum montre une perception de la douleur plus élevée chez des femmes sous traitement de substitution par la méthadone[30]. Dans cette étude sur 18 patientes, Jones a montré des besoins plus élevés en morphiniques mais aussi en autres analgésiques chez les patientes sous médicament de substitution aux opioïdes. Les patients sous méthadone ou présentant une addiction à l'héroïne seraient donc plus sensibles aux stimuli nociceptifs que les individus de la population générale[28]. Dans une étude utilisant l'immersion de la main dans de l'eau froide, Doherty et al montrent sur une cohorte de 16 patients sous méthadone (comparés à 16 patients témoins) qu'ils présentent une hypersensibilité à la douleur qui diminue lorsque le stimulus douloureux est appliqué 3 heures après l'administration de méthadone, c'est-à-dire au moment du pic plasmatique[9]. La période de relative analgésie chez les patients substitués est donc courte. La buprénorphine semble produire les mêmes effets[31]. Dans cette étude, 82 héroïnomanes ont été tirés au sort pour prendre un médicament de substitution, soit la méthadone, soit la buprénorphine. La réponse douloureuse de ces sujets était comparée sur plusieurs semaines à la douleur de sujets témoins, en utilisant des stimuli douloureux au froid, ou électriques. Les résultats confirment l'existence d'une hyperalgésie tant chez les patients consommateurs d'héroïne que de médicaments de substitution. Enfin, Compton et al ont également montré en 2001 dans une étude comportant trois groupes de 18 patients chacun (méthadone, buprénorphine et témoins) que les patients substitués avaient un seuil diminué de perception de la douleur, c'est-à-dire une augmentation de la sensibilité et qu'ils présentaient une tolérance à la douleur plus faible que les individus non-substitués[5].

II.1.3. Mécanismes cellulaires à l'origine de l'hyperalgésie aux opioïdes :

Des phénomènes d'hyperalgésie apparaissent chez les utilisateurs réguliers d'opioïdes forts. Ces constatations cliniques seraient expliquées par une sensibilisation des voies ascendantes nociceptives du système nerveux central, par des modifications intervenant sur la corne postérieure de la moelle épinière, où la plupart des fibres nociceptives cheminent. Au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière, la transmission synaptique du message nociceptif est principalement assurée par le glutamate. Ce mode d'activation des neurones des voies ascendantes est toutefois soumis à une modulation par un contrôle spinal, en particulier par les interneurons enképhalinergiques et gabaergiques [27]. À court terme, l'administration d'opioïdes serait donc antalgique et induirait à plus long terme un effet « rebond » algique. Ce dernier serait associé à un dysfonctionnement du système inhibiteur et une surexpression du système facilitateur, avec pour résultante une hyperexcitabilité des neurones ascendants de la corne dorsale de la moelle.

Ces phénomènes sont dépendants de la dose d'opioïde utilisée et également liés au récepteur NMDA [32,33]. Des phénomènes de plasticité neuronale, sous-tendus par la mise en jeu de systèmes glutamatergiques agissant au niveau des récepteurs NMDA, ont par exemple été décrits chez le rat traité de façon chronique par la morphine[34]. Plusieurs neuromédiateurs sont impliqués dans ce mode de modulation de la transmission du message nociceptif (dont la noradrénaline, la sérotonine). L'activation et la sensibilisation de ces systèmes ont pour conséquence une diminution apparente de l'efficacité des opioïdes. Paradoxalement, ce phénomène est retrouvé même chez les sujets dépendants à la méthadone ou la buprénorphine, alors que la méthadone présente une activité antagoniste NMDA et que la buprénorphine, de par son activité antagoniste κ , est susceptible d'inhiber les processus pronociceptifs NMDA [35].

II.2. Influence des opioïdes endogènes sur le système de la récompense.

La base neuroanatomique du circuit de récompense ou de renforcement appartient au faisceau dopaminergique méso-cortico-limbique et a pour origine un noyau du mésencéphale : l'aire tegmentale ventrale d'où partent des axones innervant le cortex frontal et le système limbique. L'innervation dopaminergique concerne aussi le noyau accumbens situé sous le striatum et constitué essentiellement de neurones gabaergiques et à dynorphine (à 90%). Ces neurones projettent leurs axones sur le thalamus, le striatum et le mésencéphale, mais aussi sur l'aire tegmentale ventrale permettant ainsi un rétrocontrôle par le noyau accumbens des influx afférents [36].

Les nombreuses substances addictives divergent par leurs structures chimiques et leurs modes d'action sur une multitude de cibles moléculaires. Cependant, toutes altèrent le fonctionnement du circuit de récompense en modifiant de manières variées, et plus ou moins directes, la neurotransmission dopaminergique entre les neurones de l'aire tegmentale ventrale et leurs neurones cibles du noyau accumbens et du cortex frontal.

L'activité des neurones dopaminergiques est contrôlée par le principal neurotransmetteur excitateur du système nerveux central : le glutamate. De précédents travaux ont déjà montré, par des études de comportements, l'implication des récepteurs au glutamate de l'aire tegmentale ventrale dans la prise volontaire de morphine chez le rat[37]. L'innervation dopaminergique émise par l'aire tegmentale ventrale est elle-même régulée par des opioïdes endogènes (endomorphine, enképhaline et dynorphine) qui agissent soit sur le soma neuronal dans l'aire tegmentale ventrale, soit sur la terminaison présynaptique dans le noyau accumbens afin de moduler la libération de dopamine. Au sein de l'aire tegmentale ventrale, des interneurones à endorphine lèvent le frein gabaergique sur les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale. Dans le noyau accumbens, la dynorphine diminue la concentration extracellulaire de dopamine, modulant ainsi les effets des autres opioïdes endogènes[36].

II.3. Dépendance aux opioïdes chez les patients substitués :

II.3.1. Définition historique selon l'Organisation Mondiale de la Santé

Le phénomène de dépendance d'un individu vis-à-vis d'un médicament a été dénommé pharmacodépendance par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), qui en a donné la définition suivante en 1969 : « État psychique et quelquefois également physique résultant de l'interaction entre un organisme vivant et un médicament, se caractérisant par des modifications du comportement et par d'autres réactions qui comprennent toujours une pulsion à prendre le médicament de façon continue ou périodique afin de retrouver ses effets psychiques et quelquefois d'éviter le malaise de la privation. Cet état peut ou non s'accompagner de tolérance. Un même individu peut être dépendant à plusieurs médicaments » (OMS, Rapport technique n°407, 1969). Cette définition sépare clairement les termes de tolérance et de dépendance, le premier ne désignant que l'atténuation progressive de l'effet d'une dose donnée de médicament lorsqu'elle est répétée - ce qui oblige à augmenter la dose pour retrouver l'effet - et n'entraînant pas obligatoirement un état de pharmacodépendance. La dépendance physique constitue un "état adaptatif caractérisé par l'apparition de troubles physiques intenses lorsque l'administration de la drogue est suspendue ou que son action est contrecarrée par un antagoniste spécifique". Ces troubles constituent le syndrome de sevrage. La dépendance psychique est un "état dans lequel une drogue produit un sentiment de satisfaction et une pulsion psychique exigeant l'administration périodique ou continue de la drogue pour provoquer le plaisir ou éviter la malaise".

II.3.2. Définition de la Pharmacodépendance selon le code de la Santé Publique.

La pharmacodépendance est l'« ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques d'intensité variable, dans lesquels l'utilisation d'une ou de plusieurs substances psychoactives devient hautement prioritaire. Les caractéristiques essentielles sont le désir obsessionnel

de se procurer et de prendre la substance en cause et sa recherche permanente. Les facteurs déterminants de la pharmacodépendance et les problèmes qui en découlent peuvent être biologiques, psychologiques ou sociaux, et comportent habituellement une interaction» (Code de la Santé Publique 1999).

II.3.3. Diagnostic de dépendance.

II.3.3.1. DSM-IV

Le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM) présente un tableau complet des troubles psychiques liés à l'utilisation de substances psychoactives. Dans sa quatrième édition (1995, traduction 1996), sont indiquées les critères de dépendance à une substance :

Mode d'utilisation inadapté d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou une souffrance, cliniquement significative, caractérisé par la présence de trois (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de 12 mois:

- Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants:
 - Besoin de quantités notablement plus fortes de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré.
 - Effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité de la substance.
- Sevrage, caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes:
 - Syndrome de sevrage caractéristique de la substance.
 - La même substance (ou une substance très proche) est prise pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.
- La substance est souvent prise en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévue.

- Il y a un désir persistant, ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation de la substance.
- Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir la substance (par exemple, consultation de nombreux médecins ou déplacement sur de longues distances), à utiliser le produit (par exemple, fumer sans discontinuer), ou à récupérer de ses effets.
- Des activités sociales, professionnelles ou de loisirs importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation de la substance.
- L'utilisation de la substance est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par la substance (par exemple poursuite de la prise de cocaïne bien que la personne admette une dépression liée à la cocaïne, ou poursuite de la prise de boissons alcoolisées bien que le sujet reconnaisse l'aggravation d'un ulcère du fait de la consommation d'alcool).

II.3.3.2. DMS-V

La nouvelle version du DSM, le DSM-V, a été récemment publiée. Elle apporte des nuances aux définitions du DSM-IV. Elle ne sépare pas les diagnostics d'abus et de dépendance comme dans DSM-IV. En outre, le seuil pour un diagnostic de trouble lié à l'utilisation de substance selon le DSM-V est fixé à deux ou plus de critères, contrairement à un seuil d'un ou plus pour établir un diagnostic d'abus et de trois ou plus pour la dépendance à une substance selon le DSM-IV. La sévérité du trouble lié à l'utilisation de substance selon le DSM-V est basée sur le nombre de critères retrouvés : 2 à 3 critères indiquent un trouble léger ; 4 à 5 critères, un trouble modéré ; et 6 ou plus, un trouble grave. Enfin, la rémission correspond à une période sans utilisation d'au moins 3 mois mais de moins de 12 mois sans aucune des manifestations citées (à l'exception du désir de la substance) et la rémission soutenue correspond à une durée d'au moins 12 mois dans la même condition.

II. 4. Connaissances actuelles sur la prise en charge de la douleur du patient dépendant aux opioïdes

II.4.1. Tolérance pharmacologique aux effets analgésiques des opioïdes :

La tolérance (atténuation progressive de l'effet d'une dose donnée de médicament lorsqu'elle est répétée) aux effets analgésiques des opioïdes du patient dépendant est donc à l'origine d'un soulagement moins important par les antalgiques morphiniques que dans la population générale. Cette tolérance est croisée entre les différents opioïdes [38,39]. Un traitement opioïde, par exemple de substitution, va augmenter la tolérance aux autres opioïdes. Non seulement les doses nécessaires de ces médicaments seront plus importantes mais leurs durées d'action seront plus courtes. Dans une étude, Doverty et al ont en effet testé une stratégie analgésique à base de morphine chez des patients sous méthadone au long cours[9]. En appliquant un stimulus froid douloureux, ils ont montré que la morphine soulageait moins et moins longtemps les douleurs de ces sujets en comparaison à des sujets non traités par méthadone, confirmant donc une tolérance croisée. Ceci est vrai pour la majorité des études de la littérature, avec une exception dans une étude française qui a montré que des patients VIH contaminés par injection d'héroïne ne nécessitaient pas d'augmentation de leur dose de morphine antalgique par rapport aux patients VIH sans dépendance et que la rapidité de soulagement était la même [40].

II. 4.2. Attitude des sujets dépendants aux opioïdes face à une expérience douloureuse

Les sujets dépendants aux opioïdes ont des réactions spécifiques face à une douleur. Plusieurs études montrent que les sujets dépendants aux opioïdes ont un faible taux de recours au système de soins. Concernant le système français, un travail retrouve que 40% des patients dépendants aux opioïdes ne

consultent pas face à l'apparition d'une douleur contre 28% dans la population générale. Une étude nord-américaine de 2003 montre que seulement 17% des patients suivis dans une structure spécialisée dans la prise en charge des addictions déclarent se faire suivre au même endroit pour leurs pathologies douloureuses[41]. Cette étude principalement qualitative sur 12 patients suggère qu'ils font appel à d'autres médecins que les médecins addictologues et probablement le plus souvent à un médecin généraliste ou à un service d'urgences.

Selon les sujets dépendants aux opioïdes, leurs plaintes algiques sont parfois mal entendues par les médecins. Ils estiment qu'il existe un manque d'intérêt des médecins pour cette question. Ils parlent également d'une stigmatisation fréquente de la part des médecins et du risque de sous-traitement de leur douleur. Dans l'étude de Karasz et al de 2004, les patients dépendants aux opioïdes décrivent que le fait d'être entendus et écoutés sur le sujet de leur douleur a en soi un effet thérapeutique[41]. L'étude de Roseblum et al sur plus de 900 patients montre que les patients dépendants aux opioïdes ont des craintes devant les prescriptions d'antalgiques qui peuvent leur être proposées et que les sujets anciens toxicomanes sont anxieux à l'idée de recevoir une prescription de morphiniques pour leurs pathologies douloureuses, de peur de retomber dans des pratiques addictives[24]. Dans l'étude d'Alford et al, les patients substitués craignent de déstabiliser leur traitement de substitution[4]. Enfin, les patients ont aussi tendance à s'automédiquer. Dans l'étude de Roseblum et al sur la douleur chronique, près d'un tiers des patients douloureux avaient recours aux opioïdes en automédication sur leur douleur et la moitié avaient consulté un médecin pour une prescription d'antalgiques[24].

II. 4.3. Liens entre douleur et dépendance aux opioïdes

Douleur et dépendance aux opioïdes sont étroitement liées. La présence d'une douleur aiguë semble faire décroître la qualité d'induction de l'euphorie des opioïdes. La présence d'une pathologie addictive semble faire empirer les expériences douloureuses[42,43]. Certains sujets dépendants aux

opioïdes rapportent que la douleur a été une des raisons de l'initiation de leur consommation de drogues et une étude de 2004 semble confirmer que la douleur joue parfois un rôle dans l'initiation ou la poursuite d'une consommation de drogue (Karasz 2004). D'autres auteurs ont appelé ce phénomène le « Pain Relief Seeking » ou recherche de soulagement de la douleur [44] [45]. Ceci correspond aux consommations de drogues en lien avec une douleur non soulagée ou avec une angoisse vis-à-vis de la gestion de la douleur.

II.4.4. Traitements antalgiques pharmacologiques de la douleur

Si de nombreuses études ont été menées au sujet de la physiologie de la douleur des patients dépendants aux opioïdes, les travaux sur l'efficacité thérapeutique des différents traitements antalgiques sur cette population particulière sont presque inexistantes. La revue de la littérature des études précédemment citées sur le sujet et les protocoles émanant de quelques équipes permettent toutefois de s'orienter vers certaines pratiques [46-48].

La prise en charge de la douleur aiguë chez le sujet substitué nécessite une prise en charge adéquate et raisonnée. Les analgésiques non opioïdes (anti-inflammatoires non stéroïdiens, paracétamol par exemple) sont recommandés pour traiter les épisodes douloureux aigus, cependant, des douleurs modérées à sévères nécessitent fréquemment le recours à des antalgiques opioïdes [49]. Quel que soit le médicament de substitution, on notera la recommandation de ne pas utiliser d'antalgiques de palier 2 en raison de la plus faible affinité des opioïdes de palier 2 et de leurs métabolites pour les récepteurs opioïdes mu en comparaison avec les médicaments de substitution (en particulier la buprénorphine). Ainsi, en raison de la compétition pour la fixation sur les récepteurs mu des antalgiques faibles et des médicaments de substitution aux opioïdes, il n'y a pas d'intérêt à les administrer en association pour produire une analgésie de type opioïde. Concernant les antalgiques de palier 3, les médecins prescrivent de manière peu efficace les opioïdes dans cette population de patients souvent par peur des

effets indésirables, du risque supposé d'addiction et du risque d'usage détourné du médicament [4,50,51]. Cette tendance des professionnels de la santé à sous-médiquer les patients toxicomanes substitués a été nommée opiophobie[52]. Une étude publiée en 2000 par Newshan et al confirme cependant que la tolérance aux effets pharmacologiques des opioïdes peut effectivement nécessiter une augmentation des doses et des fréquences des prises des antalgiques mais que le soulagement reste parfaitement possible[53]. Le traitement de substitution ne provoque pas d'analgésie, aux doses stables et aux fréquences prescrites dans l'indication de substitution. En 2001, l'étude de Compton et al examinant la douleur, le seuil de perception et la tolérance en présence d'un stimulus douloureux par le froid a montré que des doses stables de méthadone utilisées dans le cadre du traitement de substitution ne procurent aucun effet antalgique aux patients[5]. Ces données cliniques sont soutenues par les modifications neurobiologiques induites par l'exposition prolongée aux opioïdes qui interviendraient dans la modification de la tolérance à la douleur, l'hyperalgésie et la tolérance croisée aux effets analgésiques des opioïdes [9] [27].

II.5. Problématique à l'origine de ces travaux :

Les phénomènes douloureux des patients traités par médicaments de substitution sont bien décrits. Les notions d'hyperalgésie, de tolérance moindre à la douleur sont connues chez ces patients, les solutions théoriques de traitement de la douleur sont également décrites. Toutefois, la connaissance des pratiques médicales et de leur efficacité clinique est un point important pour établir des recommandations.

La première partie de notre travail consiste à faire un état des lieux sur les connaissances et les pratiques de médecins non spécialistes de l'addiction sur la prise en charge de la douleur de patients sous médicament de substitution aux opioïdes. Une étude rétrospective menée par le CEIP de

Toulouse au CHU de janvier 2004 à juin 2005 avait permis de préciser certains aspects de cette prise en charge. Elle avait mis en évidence la disparité des pratiques cliniques de prise en charge médicamenteuse de la douleur chez les patients sous traitement de substitution aux opioïdes. Une autre étude sur la prise en charge de la douleur chez des patients traités par buprénorphine pour une dépendance aux opioïdes a été menée à Bordeaux et Bayonne, sous forme d'une enquête principalement menée auprès de médecins généralistes (Enquête auprès d'un groupe de médecins généralistes et spécialistes, à Bordeaux et Bayonne, en 2004, X^{èmes} rencontres du CEIP, Toulouse, janvier 2006). Comme l'étude décrite dans le précédent paragraphe, ce travail a également mis en évidence que des médicaments opioïdes sont utilisés dans un contexte d'arrêt de la prise du médicament de substitution.

Ainsi, au décours d'une prise en charge de la douleur, l'efficacité du traitement de substitution pourrait être remise en cause par la mauvaise observance du traitement de substitution et par l'utilisation d'analgésiques opioïdes. La deuxième partie de notre travail a donc consisté à rechercher les conséquences des pratiques médicales de traitement de la douleur aiguë chez des patients sous médicament de substitution aux opioïdes sur la réactivation d'un comportement d'abus de substances psychoactives et de perturbation du suivi du protocole de substitution aux opioïdes.

Enfin, la troisième partie de notre travail a consisté à chercher à déterminer les pratiques de prise en charge de la douleur aiguë chez des patients traités par buprénorphine ou méthadone et leurs résultats analgésiques.

L'ensemble de nos travaux a été mené dans l'objectif d'aider à améliorer la prise en charge globale de ces patients, pour une prise en charge de la douleur optimale chez des sujets stabilisés sous médicament de substitution aux opioïdes.

III Travaux originaux – articles :

III.1. Enquête d’opinion sur les pratiques antalgiques chez les patients sous MSO

III.1.1. Introduction :

Ce travail représente un état des lieux préalable aux travaux suivants. Il nous a paru nécessaire de recueillir les connaissances et les pratiques antalgiques déclaratives de médecins non spécialistes de l’addiction confrontés à la douleur de patients sous médicament de substitution aux opioïdes. Pour cela, nous nous sommes appuyés sur un réseau de médecins urgentistes, qui sont souvent confrontés à des problèmes de douleurs aiguës chez des patients dépendants aux opioïdes. En effet, aux États-Unis, les patients sous médicaments de substitution aux opioïdes consultent un service des urgences entre 0,28 et 1,49 fois par an[54]. Dans une étude française estimant la prévalence des hospitalisations liées à l’abus de substances ou médicaments, les opioïdes étaient les substances causales les plus fréquemment retrouvées chez 34 % des patients. Les patients des urgences représentaient 40 % de la cohorte, confirmant l’idée que des médecins des services d’urgences doivent être particulièrement préparés à la gestion de la douleur chez ces patients. Nous avons donc réalisé une enquête d’opinion par email auprès de médecins urgentistes français.

III.1.2. Article tiré de ce travail.



Acute pain management for patients under opioid maintenance treatment: what physicians do in emergency departments?

Vincent Bounes^{a,b,c}, Emilie Jouanjus^{a,b}, Anne Roussin^{a,b} and Maryse Lapeyre-Mestre^{a,b}

The aim of this study was to analyze the current practices on acute pain management of patients under opioid maintenance treatment (OMT), that is, buprenorphine or methadone. A total of 706 physicians were solicited through a national network to answer a survey about pain perception and analgesic strategies. Among the prescribers, 323 (46%) answered the survey: 131 (40%) physicians estimated that patients under OMT when exposed to an acute painful event feel more pain than other patients and 170 (53%) estimated that the patients felt the same amount of pain. Use of WHO step 1 analgesics was reported by 283 (88%) prescribers [264 (82%) prescribers reported use of paracetamol and 178 (55%) reported use of NSAIDs]. Among the second-line analgesic drugs, the WHO step 3 analgesics (mainly morphine) were the most commonly reported [221 physicians (68%)]. Overall, the results demonstrate the misconceptions of physicians on the pain tolerance

Introduction

Opioid dependence and addiction are major societal problems. Approximately two million people are addicted to opioids both in the USA [1] and Europe; 15.6 million people are affected worldwide (~0.3% of the global population) [2]. The current literature reports a negative effect of addiction on pain tolerance, as patients who abuse opioids have been shown to be less tolerant to pain compared with their peers in remission [3]. Furthermore, studies have consistently found that patients with substance abuse histories have an unusually high prevalence of chronic pain and are more likely to have their pain undertreated [4]. Few clinical studies exist on pain management of opioid maintenance treatment (OMT) patients in an acute setting [5]. On the basis of actual knowledge, multimodal analgesia with paracetamol, NSAIDs, and adjuvant drugs remains the backbone of pain management, regardless of the patient's history of drug addiction [6,7]. Opioids should be administered in sufficient amounts to achieve the desired analgesic effect. For example, parenteral increments of morphine should be titrated in addition to the baseline OMT. However, they should not be prescribed for durations longer than necessary and should be replaced by nonopioid analgesics as soon as clinically possible.

There are no well-established guidelines on pain management of patients under OMT as there is a lack of surveys and

of patients under OMT. Clinical studies and evidence-based guidelines are necessary to improve the therapeutic strategies for such patients in an emergency setting. *European Journal of Emergency Medicine* 00:000–000 © 2013 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins.

European Journal of Emergency Medicine 2013, 00:000–000

Keywords: acute pain, emergency medicine, opioid-dependent patients, opioid maintenance treatment

^aPharmacoepidémiology, UMR1027, INSERM, Toulouse University III, ^bDepartment of Clinical Pharmacology, Pharmacodependence-Evaluation and Information Center (CEIP-A) and ^cEmergency Department, University Hospital of Toulouse, Toulouse, France

Correspondence to Vincent Bounes, MD, Emergency Department, University Hospital of Toulouse, 31059 Toulouse cedex 9, France
Tel: +33 567 691 602; fax: +33 561 772 411;
e-mail: bounes.v@chu-toulouse.fr

Received 26 March 2013 Accepted 31 May 2013

experimental and clinical studies to establish these guidelines. The main objective of the present study was to analyze the current practices on pain management of patients under OMT through a cross-sectional survey involving French emergency physicians. A further objective was to compare the results of the survey with recommendations reported in the current literature on pain management of these patients.

Materials and methods

Setting

A survey was undertaken from June to September 2012, based on an electronic questionnaire presented to a sample of 706 French physicians working in 50 emergency departments linked to a national network of emergency medicine associations and chairs (Collège Midi-Pyrénées de Médecine d'Urgence et Société Française de Médecine d'Urgence). At first, an email was sent to all physicians to present the purpose of the study. Two weeks later, a second email was sent to all potential respondents. As the survey was anonymous, according to the French law no ethical committee approval was required.

Data collection

The survey was first implemented within the Quality and Surveys Working Group of the Toulouse Emergency Medicine Department. Physicians from the local emergency

department tested the questionnaire to ensure clarity of the questions, after which minor modifications were made. The questionnaire was sent by email with an Internet link. The questions aimed at recording data on

- (1) the characteristics of physicians (sex, professional status, and clinical experience);
- (2) the physicians' knowledge on pain perception of patients under OMT;
- (3) the physicians' beliefs on the long-term consequences of opioid prescriptions on such patients and/or the consequences of insufficient pain control. We asked whether one of these conditions could, in their opinion, lead to significant changes in OMT long-term retention. To do so, we used an 11-point scale: 0 if the physician was sure that the prescription was not associated with long-term retention changes and 10 if the physician was convinced of the link between the opioid prescription, or insufficient pain control, and long-term retention changes;
- (4) pharmacological treatments for pain relief of patients under OMT compared with those of other patients;
- (5) pain evaluation, using a numerical pain rating scale, that triggered WHO step 3 analgesic prescriptions and the differences in opioid prescriptions (rate of prescription and doses prescribed compared with those of other patients);
- (6) first-line and second-line analgesic prescriptions for patients under OMT experiencing acute pain.

Data analysis

Data were collected and fed into a spreadsheet to facilitate analyses. The statistics were reported as median and

interquartile ranges (IQRs) for continuous variables and as number and percentage (%) for categorical variables. Statistical analyses were performed using Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Richmond, Virginia, USA).

Results

Characteristics of responders

Of the 706 emails sent, 323 physicians (46%) answered the survey: 67 were residents (21%), 146 (45%) were attending physicians with less than 10 years of experience, and 110 (34%) were experienced physicians. Among them, 188 (58%) were men.

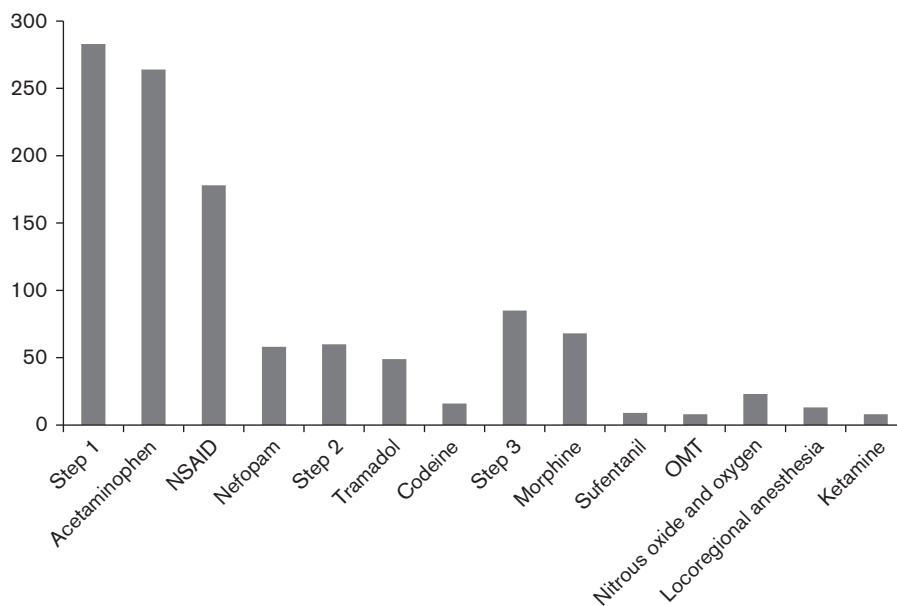
Pain tolerance of patients under opioid maintenance treatment

Among the physicians, 141 (40%) believed that OMT patients exposed to an acute painful event were less tolerant to pain compared with patients with no history of opioid abuse: 138 (43%) physicians considered that the patients experience the same amount of pain and 32 (10%) thought they experience less pain [22 (7%) had no opinion]. The physicians were 80% sure (IQR 60–90%) that there is a link between insufficient pain control and changes in OMT long-term retention. They were 40% sure (IQR 20–70%) that there is a link between the use of opioid analgesics for patients under OMT and changes in OMT long-term retention.

Analgesic strategies

The physicians' reported trigger for WHO step 3 analgesic prescriptions was a numerical rating of 6/10 or higher (IQR 5–7) for all patients (irrespective of whether

Fig. 1



Categories of analgesic drugs reportedly prescribed by physicians ($n=323$) as first-line analgesics for patients under opioid maintenance treatment (OMT).

they were under OMT). A total of 39 (12%) physicians reported prescribing opioids less frequently, 174 (54%) reported prescribing them with the same frequency, and 52 (16%) prescribed them more frequently for patients under OMT [58 (18%) had no opinion]. A total of 144 (44%) physicians declared using higher doses of opioids: 93 (29%) reported prescribing similar doses and six (2%) reported prescribing lower doses [83 (26%) had no opinion].

Analgesics used for pain treatment (mild, moderate, and severe pain)

With respect to first-line analgesic drugs, 283 prescribers (88%) reported using step 1 analgesics, mainly paracetamol [264 (82%) prescribers]; in addition, 178 (55%) prescribers reported using NSAIDs. Step 3 analgesic drugs were reported to be used by 85 physicians (26%) and step 2 analgesic drugs by 60 (19%) physicians (Fig. 1). With respect to second-line analgesic drugs, step 3 analgesics were the most commonly reported drugs [221 physicians (68%)]; 176 (54%) physicians used morphine (Fig. 2).

Discussion

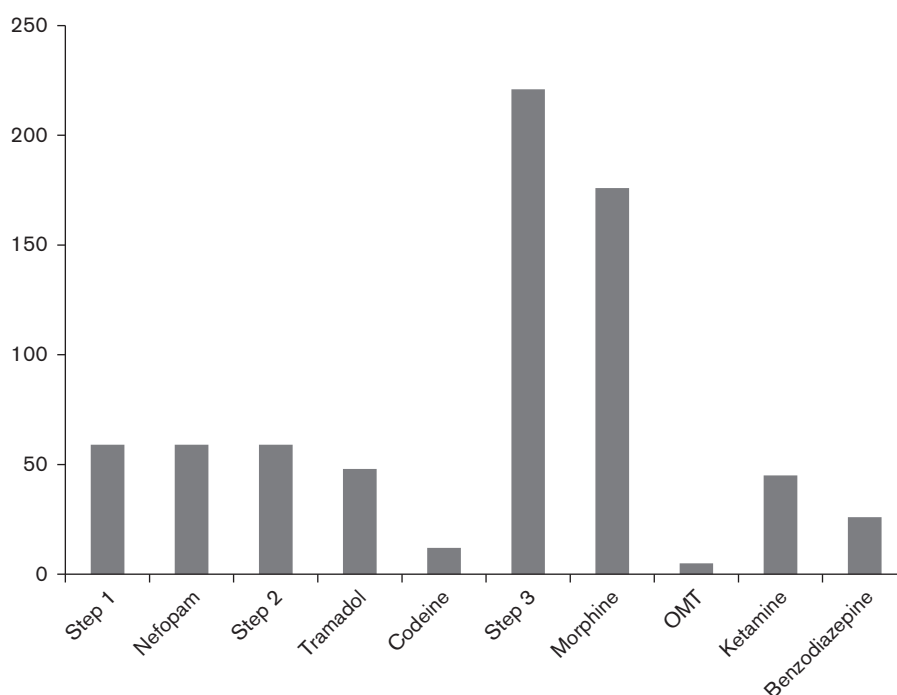
To our knowledge, this study is the first to evaluate physicians' knowledge and beliefs concerning patients under OMT experiencing acute pain in an emergency setting. Only 40% of physicians estimated that patients under OMT when exposed to an acute painful event feel more pain than other patients, 10% estimated that they feel less pain, and 7% had no opinion. In our study, some

of the questions were not widely answered (18–26% of physicians had no opinion on opioid prescription), demonstrating a need for better education and implementation of guidelines on these specific issues.

There is substantial evidence supporting the use of OMT in improving patient outcomes [8]. Therefore, the use of OMT is increasing in primary care and over prolonged periods. As a result, primary caregivers will be treating an increasing number of these patients in clinical practices, including those with episodes of acute pain [9]. In the USA, emergency department patients under OMT account for 0.28–1.49 visits per person per year [1]. In a French study estimating the frequency of hospitalizations related to drug abuse, opioids were the most commonly represented drugs, accounting for 34% of the 1509 patients [10]. Emergency department patients represented 40% of the cohort, confirming the idea that emergency physicians have to be particularly aware of pain management for such patients. This study puts forward the fact that there are a number of widely held misconceptions concerning acute pain in OMT patients, and although this study was limited to French physicians it may help emergency department physicians in developed nations understand some of these misconceptions, thus improving analgesia for these patients.

Overall, emergency physicians reported an increased prescription of analgesic drugs, particularly NSAIDs and paracetamol. Our results are consistent with those of a

Fig. 2



Categories of analgesic drugs reportedly prescribed by physicians ($n=323$) as second-line analgesics for patients under opioid maintenance treatment (OMT).

study on patients under OMT in Norway [3], based on the national Norwegian Prescription Database. The analgesics with the highest 1-year periodic prevalence were NSAIDs (22%), codeine–paracetamol combinations (9%), paracetamol (7%), and tramadol (2.5%). Moreover, in this 2-year retrospective cohort study, a total of 12% of the study population received at least one other opioid in addition to the opioid used for OMT. Because of the difficulties in managing acute pain in patients with substance abuse histories, primary care physicians should adopt guideline-based practices.

Conclusion

Physicians of emergency departments report an increased prescription of analgesic drugs, particularly NSAIDs and paracetamol. When opioids are prescribed, morphine is the most widely reported drug for acute pain control. Overall, these results demonstrate the misconceptions of physicians on pain tolerance of patients under OMT. However, there is a lack of clinical and experimental studies on opioid-dependent patients, which could help to improve caregivers' education and the implementation of evidence-based guidelines.

Acknowledgements

Support was provided solely from institutional sources.

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

References

- 1 Schwarz R, Zelenev A, Bruce RD, Altice FL. Retention on buprenorphine treatment reduces emergency department utilization, but not hospitalization, among treatment-seeking patients with opioid dependence. *J Subst Abuse Treat* 2012; **43**:51–57.
- 2 World Health Organization. *ATLAS on substance use (2010) – resources for the prevention and treatment of substance use disorders*. World Health Organization, Switzerland: WHO Press; 2010.
- 3 Compton MA. Cold-pressor pain tolerance in opiate and cocaine abusers: correlates of drug type and use status. *J Pain Symptom Manage* 1994; **9**:462–473.
- 4 Courty P, Authier N. Pain in patients with opiates dependence. *Presse Med* 2012; **41**:1221–1225.
- 5 Fredheim OM, Borchgrevink PC, Nordstrand B, Clausen T, Skurtveit S. Prescription of analgesics to patients in opioid maintenance therapy: a pharmacoepidemiological study. *Drug Alcohol Depend* 2011; **116**:158–162.
- 6 Alford DP, Compton P, Samet JH. Acute pain management for patients receiving maintenance methadone or buprenorphine therapy. *Ann Intern Med* 2006; **144**:127–134.
- 7 Mehta V, Langford RM. Acute pain management for opioid dependent patients. *Anaesthesia* 2006; **61**:269–276.
- 8 Dupouy J, Poutrain JC, Lapeyre-Mestre M. Naltrexone and opiate substitutive treatment. *Therapie* 2011; **66**:549–552.
- 9 Clark HW. Office-based practice and opioid-use disorders. *N Engl J Med* 2003; **349**:928–930.
- 10 Jouanjus E, Pourcel L, Saivin S, Molinier L, Lapeyre-Mestre M. Use of multiple sources and capture-recapture method to estimate the frequency of hospitalizations related to drug abuse. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; **21**:733–741.

III.1.2. Commentaires sur ce travail.

Ce travail met en exergue tout d'abord l'emploi d'analgésiques de palier I, paracétamol et anti-inflammatoires non stéroïdiens pour une majorité des médecins interrogés. Il a également mis en évidence les lacunes de certains médecins sur les indications théoriques des analgésiques, en particulier de palier 2, et sur la tolérance à la douleur des patients sous médicament de substitution aux opioïdes. Il s'avère de plus que, pour 40% des médecins interrogés, l'emploi d'analgésiques morphiniques constitue un risque de réactivation de comportements d'abus et de dépendance chez ces patients. Le risque est donc de voir les douleurs de ces patients insuffisamment traitées, par manque de données sur le devenir à long terme de ces patients sous médicament de substitution aux opioïdes exposés à une douleur aiguë significative. Ceci représente l'objet d'un autre travail de recherche présenté dans les chapitres suivants.

III.2 Suivi de cohorte longue durée de patients sous médicaments de substitution

III.2.1. Introduction.

La prise en charge d'une douleur de forte intensité fait traditionnellement appel à des médicaments opioïdes, ainsi une tolérance croisée aux effets analgésiques de la morphine a-t-elle pu être mise en évidence chez des patients substitués par méthadone[9], obligeant à des stratégies thérapeutiques s'éloignant parfois beaucoup des recommandations. Si seuls certains aspects ont été étudiés avec la méthadone, médicament largement utilisé comme médicament de substitution, mais aussi comme analgésique depuis de très nombreuses années, il existe encore moins de données factuelles pour la buprénorphine, l'expérience acquise avec la forme analgésique ne pouvant être comparable à la situation des patients exposés sur le long terme (plusieurs mois voire plusieurs années d'exposition) à des posologies quotidiennes de 5 à 10 fois supérieures[13].

Parallèlement, de nombreuses publications évoquent un risque d'abus d'analgésiques utilisés pour des douleurs chroniques non cancéreuses. Le risque d'abus est majoré en cas d'antécédents d'addiction ou d'addiction active [14,16-19].

Afin de définir une prise en charge pharmacologique rationnelle de la douleur des sujets sous traitement de substitution, il était tout d'abord nécessaire d'évaluer les pratiques actuelles ainsi que leurs conséquences potentiellement délétères, en particulier sur le devenir de l'efficacité du protocole thérapeutique de substitution.

III.2.1.2. Hypothèses à l'origine de l'étude

Une étude rétrospective menée par le CEIP-A de Toulouse de janvier 2004 à juin 2005 au sein du CHU de Toulouse a permis de mettre en évidence des disparités dans les pratiques cliniques de prise en charge médicamenteuse de la douleur chez les patients sous traitement de substitution aux opioïdes.

Au cours de la période d'étude, 43 % de la population de patients sous traitement de substitution aux opioïdes ont bénéficié d'une prise en charge de la douleur, dont 51 % des patients sous méthadone et 40,8 % des patients sous buprénorphine. Dans 7 % des cas, le médicament de substitution a été suspendu, et remplacé dans un tiers des cas par du chlorhydrate de morphine. Les autres alternatives retrouvées proposaient soit l'introduction d'un autre antalgique opiacé, avec parfois un choix inapproprié impliquant le recours à un agoniste-antagoniste tel que nalbuphine, ou bien à un analgésique opioïde « faible » (tramadol, codéine...).

Une autre étude sur la prise en charge de la douleur chez des patients traités par buprénorphine pour une dépendance aux opioïdes a été menée dans les villes de Bordeaux et Bayonne. Cette étude a également permis de mettre en évidence des pratiques d'utilisation de médicaments opioïdes dans un contexte d'arrêt de la prise du médicament de substitution.

Ainsi, au décours d'une prise en charge de la douleur, l'efficacité du traitement de substitution pourrait être remise en cause par une interruption du schéma de prise du médicament de substitution et par l'utilisation d'analgésiques opioïdes. A notre connaissance, on ne retrouve pas dans la littérature d'étude clinique ayant exploré les conséquences de telles pratiques sur la réactivation d'un comportement d'abus de substances psychoactives et les éventuelles perturbations du protocole de substitution aux opioïdes.

Sur la base des données existantes, nous avons formulé l'hypothèse que l'efficacité des protocoles thérapeutiques dans le contexte de la substitution de la dépendance aux opioïdes pourrait être remise en cause lors de la survenue d'un épisode douloureux aigu chez ces patients.

III.2.2. Article tiré de ce travail

Prospective Evaluation

e Long-term Consequences of Acute Pain for Patients under Methadone or Buprenorphine Maintenance Treatment

Vincent Bounes, MD^{1,2}, Aurore Palmaro, MSc², Maryse Lapeyre-Mestre, MD², and Anne Roussin, PharmD, PhD²

From: ¹Hopitaux de Toulouse, Toulouse, France; ²INSERM, University of Toulouse, Toulouse, France.

Dr. Bounes is with the Department of Pole de Medecine d'Urgences, Hopitaux de Toulouse, Toulouse, France. Dr Bounes, Palmaro, Dr. Lapeyre-Mestre and Dr. Roussin are with the Department of Pharmacoépidémiologie, UMR1027, INSERM, University of Toulouse III, Toulouse, France.

Address Correspondence: Maryse Lapeyre-Mestre, MD Clinical Pharmacology UMR INSERM 1027 University of Toulouse III, 37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse, France. E-mail: maryse.lapeyre-mestre@univ-tlse3.fr

Disclaimer: This work has been funded by the French Medicine Agency (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, AFSSAPS) and the Mission Interministerielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie (MILDT), but sponsors did not participate to the design, data recording and analysis nor interpretation of the study results.

Conflict of interest: Each author certifies that he or she, or a member of his or her immediate family, has no commercial association (i.e., consultancies, stock ownership, equity interest, patent/licensing arrangements, etc.) that might post a conflict of interest in connection with the submitted manuscript.

Manuscript received: 05-24-2013
Revised manuscript received: 07-08-2013
Accepted for publication: 07-09-2013

Free full manuscript: www.painphysicianjournal.com

Background: Acute and chronic pains are reported to be highly prevalent in patients under opioid maintenance treatment (OMT). Lack of knowledge concerning the complex relationship between pain, opioid use, and their impact on OMT efficacy can account for the barriers encountered for pain management.

Objectives: To assess the impact of acute pain exposure on long-term OMT retention in a cohort of patients under buprenorphine or methadone followed up during 12 months.

Study Design: Prospective, multi-center observational cohort clinical study.

Setting: Emergency departments, surgery departments, and specialized addiction care centers in an outpatient setting in south-western France (Midi-Pyrénées area), from April 2008 to January 2010.

Methods: Patients aged 18 or more under OMT for at least 3 months, and followed up by a physician were recruited. Acute pain was assessed using the Visual Analog Scale (VAS) or the Verbal Rating Scale (VRS). Exposed patients were those with a pain score greater than 0 at the time of admission on any of the rating scales. The OMT rate after 12 months was compared among exposed and unexposed patients. OMT retention was also investigated after 3 and 6 months follow-up.

Results: A total of 151 patients, 81 exposed and 70 unexposed, were recruited; among them, respectively, 26 (32%) and 34 (49%) completed 12-months follow-up. Acute pain exposure appeared to be significantly and negatively associated with retention in treatment (crude OR: 0.44; 95% CI [0.22 – 0.87]; adjusted OR: 0.46; 95% CI [0.23 – 0.93]). Compared to methadone users, patients under buprenorphine were less likely to have their OMT maintained after 12 months (OR 0.37; 95% CI [0.18 – 0.75]; adjusted OR 0.38; 95% CI [0.18 – 0.80]).

Limitations: Follow-up rate was 40 % (60/151).

Conclusion: This study demonstrates the strong negative impact of acute pain on OMT in a population mainly composed of patients under buprenorphine, as well as differential response depending on the OMT medication. The findings highlight the need to consider the characteristics of pain in the population under OMT and to develop evidence-based guidelines for pain management.

Trial registration: The study was registered at www.clinical.trials.gov with the study identifier: NCT00738036. Ethics Committee approval was received on February 11, 2008. Participants' written consent was not required.

Key words: Analgesic drug, methadone, buprenorphine, opioid, opioid maintenance treatment, acute pain, long-term retention, pharmacodependence, pharmacoepidemiology

Pain Physician 2013; 16:E739-E747

Methadone and buprenorphine are approved for treatment of opioid addiction in France, with an increasing use of these drugs for this indication. The World Health Organization stated in 2008 that buprenorphine and methadone were available in 28% and 42% of the 144 surveyed countries, respectively (1). In France, 150,000 patients were under opioid maintenance treatment (OMT) in 2011, and more than 3 out of 4 were taking buprenorphine (2). After the initiation phase of the treatment, stabilized patients under methadone or buprenorphine are followed by either a specialist or primary care physician, or in specialized addiction centers in an outpatient setting.

The benefits of OMT on the reduction of illicit drug use and risk behaviors are recognized, but are strongly dependent on retention duration, which is a strong predictor of OMT success, as well as the gold standard to assess the effectiveness of these programs (3).

Acute and chronic pain are reported to be highly prevalent in patients under OMT, as described by Rosemblum et al for methadone (4). Lack of knowledge concerning the complex relationship between pain, opioid use, and their impact on OMT can account for the barriers encountered for pain management. Occurrence of opioid-induced hyperalgesia has been described in those patients, and could be involved in OMT failures (5). This led us to hypothesize that pain and pharmacological pain treatment in opioid-dependent patients could be associated with a shorter time of OMT retention.

METHODS

This study intended to assess the impact of acute pain on long-term OMT retention in a cohort of patients under buprenorphine or methadone followed up for 12 months.

Study Design and Settings

This was a prospective, multicenter observational cohort study. Patients were recruited in 8 emergency departments, 2 surgery departments, and 3 specialized addiction care centers in south-western France (Midi-Pyrénées area), who agreed to participate, from April 2008 to January 2010. Patients were compared according to acute pain exposure at baseline and classified in exposed or unexposed groups.

Inclusion/Exclusion Criteria

Inclusion criteria were (i) patients aged 18 or more,

(ii) under OMT for at least 3 months, (iii) followed up by a physician in ambulatory care or in a specialized center. The exclusion criteria applied were (i) patients substituted with a drug not approved for OMT, (ii) patients with chronic pain lasting more than 6 months, (iii) refusal of the patient to take part in the study, and (iv) lack of possible follow-up.

Exposure Definition and Measurement

A Visual Analog Scale (VAS) or Numerical Rating Scale (NRS) were used to assess and quantify the intensity of acute pain at the time of admission, after pain management, and just before hospital discharge. Acute pain scores rated from 0 to 10 were obtained indiscriminately from one or the other measurement tool. Acute pain exposure was defined as a pain score greater than 0 at the time of admission on any of the rating scales. Pain relief was defined in the exposed group as a pain decrease of 30% and more between admission and discharge.

Outcomes Studied

The retention rate under OMT was defined as the percentage of patients still under treatment at the time of follow-up. The main outcome studied was OMT after 12 months. The secondary outcomes were OMT after 3 and 6 months follow-up.

Other Variables Collected

Data collection was made on a paper-based questionnaire elaborated by an expert committee composed of addiction physicians, anesthesiologists, emergency physicians, pain specialists, and pharmacologists.

During baseline assessment, the following information was collected by recruiting physicians: patients demographics (age, gender), identification of the referring physician or center for the OMT, cause of consult, OMT characteristics (type, prescribed daily dose, route, timing, treatment duration), misuse of the OMT and type of misuse (injected, snorted, fractioned, overdose), complaints of chronic pain syndrome (lasting more than 3 months), usual management of chronic pain, illicit consumption of drugs and other substances (sedatives, stimulants, hallucinogens, cannabis), baseline prescribed drugs, and drugs prescribed during consult (including those prescribed for pain treatment and opioid maintenance). All the later information was based on self-reported data from face to face medical interviews.

Retention in treatment was assessed at 3, 6, and 12 months by contacting the identified referring phy-

sicians or specialized addiction care centers. Indeed, patients receiving OMT prescriptions had to visit their physicians every 14 days (for methadone) or 28 days (for buprenorphine) according to French rules of prescription for these drugs. Medical records from the most recent visit until the corresponding endpoints were used to collect the characteristics of OMT (retention, type, prescribed daily dose, route, and timing, misuse of the maintenance treatment and type of misuse), consumption of drugs and other substances, chronic or acute pain, and significant events (hospital stay and cause of admission).

Study Size

The OMT rate in buprenorphine-treated patients after 24 or 52 weeks has been estimated between 30 and 40%, and from 40 to 60% in patients under methadone OMT (6). A rate of 50% (all OMT) in unexposed patients was retained. Due to the scarce data in this area, it was difficult to provide an estimate of OMT rate in exposed patients after 12 months. It was hypothesized that acute pain exposure could lead to a 50% decrease in maintenance rate in the exposed group (OMT rate = 25%). A total of 65 patients per group was considered sufficient to detect a reduction from 50% to 25% in OMT rate with a 80% power ($\alpha = 0.05$) in groups with equal size 1:1, whereas 50 exposed and 100 unexposed patients would be considered sufficient in an unbalanced design (1:2).

Statistical Methods

For patients followed up until the end of the study, the retention rate was the percentage of patients still under OMT. Lost of follow-up patients were analysed as OMT failure. A descriptive analysis was performed, comprising median and interquartile range (IQR) for continuous variables and frequency and percentages for qualitative variables. A binary logistic regression was performed with the 12 months OMT as the dependant variable. Univariate analyses on baseline variables derived from the literature as potential predictors for success or failure of OMT were performed using Chi-square statistics for categorical and Student t-test for continuous data. Variables with a *P*-value of < 0.2 after univariate analysis were entered into a multivariate logistic regression model. Crude and adjusted odds ratio (OR) and their confidence intervals were estimated. Interaction between variables was investigated using the log likelihood ratio test. The goodness-of-fit of the logistic models was assessed using the Hosmer–Lemeshow test

and the Akaike information criteria. Collinearity was verified by Spearman correlation among explanatory variables. A significance level of 0.05 was used. Analyses were performed using the SAS LOGISTIC Procedure of SAS® 9.2 software (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Ethical and Regulatory Issues

The study was registered at www.clinicaltrials.gov with the study identifier: NCT00738036. The study protocol received approval from the Ethics Committee on February 11, 2008. Patients' written consent was not required for this noninterventonal study.

RESULTS

Baseline Characteristics of Study Patients

A total of 151 patients were included (in 9 active centers): 81 in the exposed group and 70 in the unexposed group. Among them, respectively 26 (32%) and 34 (49%) completed 12-months follow-up. The patient flow chart is presented in Fig. 1. Patients were almost exclusively recruited through emergency departments ($n = 137$; 91%). Characteristics of patients are detailed in Tables 1 and 2. Among the patients, men were 74% ($n = 111$). Age ranged from 20 to 54. There was no difference between exposed and unexposed patients regarding age (exposed: median 36; IQR 9, and unexposed: median 37; IQR 14) and gender (respectively, 58 [72%] women and 53 [76%] men).

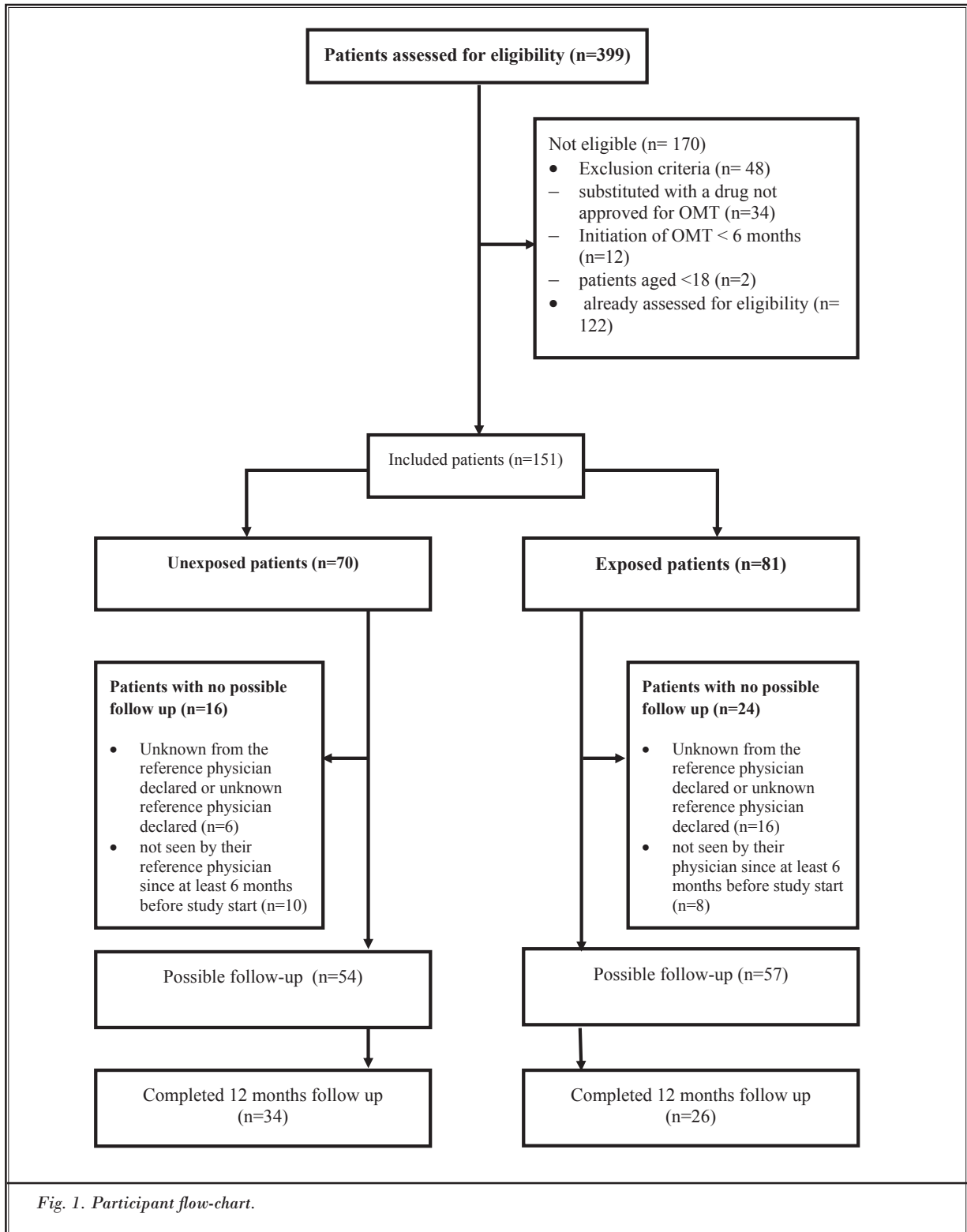
Characteristics of OMT at Baseline

Among the 151 patients included, 104 (69%) were treated by buprenorphine and 47 (31%) by methadone (Table 1). Among patients receiving buprenorphine, the median daily baseline dose was 8mg [0.2 to 24 mg]. Among patients receiving methadone, the median daily baseline dose was 45 mg [10 to 120 mg]. Diversion or misuse of the OMT was found in 28% of patients ($n = 43$), and represented 38% of patients receiving buprenorphine (40/104 patients) and 6% of patients receiving methadone (3/47 patients).

Characteristics of Pain in Exposed Group

Existence of chronic pain lasting more than 3 months (but less than 6 months) was assessed in 107 patients: 21% of them (22/107) reported chronic pain at baseline (exposed 29% [16/55], unexposed 12% [6/52]).

Among exposed patients, median pain scores were 7 (IQR 3) at admission and 2 (IQR 2) at discharge. Pain



Acute Pain and Opioid Maintenance Treatment

Table 1. *Baseline characteristics of study participants: demographic and OMT.*

	Unexposed (n=70)	Exposed (n=81)	Total (n=151)
Median age [years (IQR)]	37 (14)	36 (9)	36 (11)
Men (%)	53 (76)	58 (72)	111 (74)
Buprenorphine users, n(%)	45 (64)	59 (73)	104 (69)
Daily dose [mg (IQR)]	8 (10)	12 (8)	8 (8)
Drug misuse at baseline	15 (21)	25 (31)	40 (27)
Injection	8 (11)	21(26)	29 (19)
Sniffing	2 (3)	0	2 (1)
Dose fractionation	0	1(1)	1(1)
Augmentation of prescribed doses	5 (7)	3 (4)	8 (5)
Methadone users, n(%)	25 (35)	22 (27)	47 (31)
Daily dose [mg (IQR)]	45 (30)	55 (40)	45 (35)
Drug misuse at baseline	2 (3)	1 (1)	3 (2)
Injection	1 (1)	1 (1)	2 (1)
Sniffing	0	0	0
Dose fractionation	0	0	0
Augmentation of prescribed doses	1 (1)	0	1 (1)
Baseline prescribed drugs (ATC pharmacological subgroup, 3rd level)			
opioids (N02A)	0	4 (5)	4 (3)
antipsychotics (N05A)	14 (20)	11 (14)	25 (17)
anxiolytics (N05B)	28 (40)	30 (37)	58 (38)
hypnotics and sedatives (N05C)	6 (9)	10 (12)	16 (11)
antidepressants (N06A)	11(16)	10 (12)	21 (14)
Stimulants			
Cocaine	16 (23)	16 (20)	32 (21)
Stimulants	0	3 (4)	3 (2)
Hallucinogens			
Hallucinogens	2 (3)	3 (4)	5 (3)
Other			
Cannabis	15 (21)	28 (35)	43 (28)
Tobacco, n (%)	65 (93)	75 (93)	140 (93)

Table 2. *Baseline characteristics of study participants: medical conditions, main reasons for consult, and pain.*

	Unexposed (n=70)	Exposed (n=81)	Total (n=151)
Traumatic conditions [n (%)]	9 (13)	44 (54)	53 (35)
Top 3 reasons for consult			
Affray	3 (4)	10 (12)	13 (9)
Consequences of OMT injection	3 (4)	4 (5)	7 (5)
Head trauma	2 (3)	4 (5)	6 (4)
Non-traumatic conditions [n (%)]	61 (87)	37 (46)	98 (65)
Top 3 reasons for consult			
Drug or alcohol overdose	23 (33)	2 (3)	25 (17)
Neurological	7 (10)	4 (5)	11 (7)
Drug renewal	10 (14)	1 (1)	11 (7)
Median pain score (IQR) at inclusion, /10	0	7 (3)	-
Chronic pain at inclusion (> 3 months) [n (%)](107 patients assessed)	6 (9)	16 (20)	24 (16)

Table 3. Pain relief (decrease of pain $\geq 30\%$) and 12 months OMT retention in exposed patients.

12-months OMT retention	Pain relief reached (n=49)	Insufficient pain relief (n=17)	Total (n=66)*
Maintained, n(%)	16 (32.7)	1 (5.9)	17 (25.8)
Not maintained, n(%)	33 (67.3)	16 (94.1)	49 (74.2)

* Pain was not reassessed for 15 patients

Table 4. 12-months OMT retention rate among exposed and unexposed patients.

	Unexposed (n=70)		Exposed (n=81)		Total (n=151)		P-value
“Intention to treat” approach: 12-months OMT retention *							
Maintained	30	(42.9)	20	(24.7)	50	(33.1)	0.018
Not maintained	40	(57.1)	61	(75.3)	101	(66.9)	
Analyses based on data available only: 12-months OMT retention**							
Maintained	30	(42.9)	20	(24.7)	50	(33.1)	
Not maintained	4	(5.7)	6	(7.4)	10	(6.6)	0.305
Lost patients	36	(51.4)	55	(67.9)	91	(60.3)	

* Chi square test

** Fisher test

relief was obtained for 49 patients (74%) out of 66 (15 patients were not reassessed). Among patients with insufficient pain relief, the OMT retention rate was 6% (n = 1) versus 33% (n = 16) for those with pain relief (OR = 0.132; IC 95% [0.029 – 1.002]). Those results are presented in Table 3.

Primary Outcome: 12-months OMT Retention

The follow-up rate was 40% (n = 60) and total retention rate was 33% (n = 50). Among patients included, respectively 26 (32%) exposed patients and 34 (49%) unexposed patients completed 12-months follow-up. The retention rate was 25% (20/81) for exposed patients versus 43% (n = 30) for unexposed ones, with a significant difference between groups (OR = 0.44 [0.22 – 0.87], $P < 0.02$), as presented in Table 4. When considering only patients with 12 months follow-up completed, no statistical difference was found for retention rate (20 patients out of 26 [77%] for the exposed group and 30 out of 34 [88%] for unexposed group, $P = 0.305$).

Factors Associated with 12-month OMT Retention

Bivariate analyses revealed 2 factors associated with retention in treatment after 12 months: exposure and type of OMT. Collinearity was found between traumatic conditions at inclusion and acute pain exposure. Therefore, the traumatic conditions variable

was removed from multiple regression analyses. There was no significant interaction between the variables. As shown in Table 5, acute pain exposure appeared to be significantly and negatively associated with retention in treatment (crude OR: 0.44; 95% CI [0.22 – 0.87]; adjusted OR: 0.48; 95% CI [0.23 – 1.00]). Compared to methadone users, patients receiving buprenorphine OMT were less likely to have their OMT maintained after 12 months (crude OR: 0.37; 95% CI [0.18 – 0.75]; adjusted OR: 0.33; 95% CI [0.15 – 0.72]).

DISCUSSION

This study aimed to investigate the impact of an acute painful phenomenon on long-term opioid maintenance rate. It revealed a significant drop in 12 months treatment retention in those exposed, compared to unexposed patients. Results on pain relief in exposed patients suggest an association between control of acute pain and long-term OMT retention. Relevant publications concerning the relationships between pain and OMT were focused on either pain management (7,8), chronic pain (4,9-12), or hyperalgesia (13-16), mostly in patients under methadone OMT (17). Chronic pain has been described to interfere with various domains of functioning (sleep, affect, physical activity, social relationships) (4). Some studies have shown a negative impact of chronic pain on heroin use (4,11). In a study of patients under methadone maintenance treatment (4), pain itself has been reported as increasing the risk

Acute Pain and Opioid Maintenance Treatment

Table 5. Binary logistic regression on factors associated with 12-months OMT retention.

Factors	12-months			Univariate Analysis	95%CI	P-value	Adjusted OR	Multivariate Analysis	P-value
	total	n	%	Crude OR					
Gender (Female vs. male)	111	39	35.1	1.43	[0.64-3.17]	0.380	1.66	0.71-3.87	0.245
Age (years)						0.729			0.592
< 30	35	12	34.3	1			1		
30-40	67	20	29.9	0.82	[0.34-1.95]		1.08	0.42-2.75	
> 40	49	18	36.7	1.11	[0.45-2.76]		1.56	0.59-4.18	
Acute pain exposure (exposed vs. unexposed)*	81	20	24.7	0.44	[0.22-0.87]	0.019	0.48	0.23-1.00	0.050
Chronic pain at baseline (exposed vs. unexposed)	22	8	36.4	0.95	[0.36- 2.5]	0.912			
Traumatic conditions (exposed vs. unexposed)*	53	13	24.5	0.54	[0.25-1.31]	0.102			
Type of OMT (buprenorphine vs. methadone)	104	27	26.0	0.37	[0.18-0.75]	0.006	0.33	0.15-0.72	0.005
OMT prescribed dose at baseline (high dose vs. low dose)	64	27	42.2	1.48	[0.64-3.44]	0.361			
OMT Injection or sniffing	50	9	18.0	0.704	[0.30-1.66]	0.422			
Prescribed drug at baseline (ATC pharmacological subgroup, 3rd level)									
antipsychotics (N05A)	25	8	32.0	0.94	[0.38-2.36]	0.897			
antidepressants (N06A)	21	7	0.33	1.01	[0.38-2.69]	0.892			
Associated consumption at baseline									
Sedatives									
anxiolytics and hypnotics	83	25	30.1	0.66	[0.33-1.31]	0.229			
opiates including heroin	46	19	41.3	1.57	[0.76-3.23]	0.224			
Alcohol	117	37	31.6	0.75	[0.34-1.65]	0.472			
Stimulants									
Cocaine	32	11	34.4	1.01	[0.44-2.30]	0.986			
Stimulants	3	1	33.3	0.96	[0.09-10.85]	0.973			
hallucinogens	5	2	40.0	1.29	[0.21-7.99]	0.783			
Other	2	0	0.0	-	-				
Cannabis	43	12	27.9	0.66	[0.30-1.44]	0.299			
Tobacco	140	47	33.6	1.01	[0.24-4.22]	0.988			

*collinearity between traumatic conditions and acute pain exposure

for patients to use illicit drugs, as well as alcohol, in order to treat their pain complaint. We hypothesize that poorly relieved significant acute pain at inclusion could become a chronic pain. This could explain the negative effect of acute pain on long-term OMT retention.

In our study, the focus on acute pain constituted an important asset for interpreting the result. In our study, the existence of a chronic pain at inclusion, lasting more than 3 months but less than 6, was not associated with long-term retention rate (chronic pain for more

than 6 months was an exclusion criteria). However, only a few patients were concerned, which did not provide a definitive answer. Recruitment of patients undergoing painful phenomenon may avoid misinterpretation in relation with chronic pain, nevertheless chronic pain interference with outcome should be considered.

The one year maintenance rate was 3 times lower in patients receiving buprenorphine, compared to those receiving methadone. This result should also be interpreted with caution, as buprenorphine use in this

study is strongly associated with misuse (in particular injection).

Sample Representativeness (Demographics, Exposure, Patterns of Substance Use, Follow-up Rate)

Concerning demographics, the study sample appears to be representative of what is already reported in literature (18-20). The prevalence of chronic pain in the study population is consistent with previous studies, in which it has been estimated from 37% to 55% (4,21). Retention rate at 12 months was 33%, and was consistent with the literature (2,22), and studies performed in the same geographical area (19).

Data Collection, Quality, and Completeness

The consistency with previous findings concerning retention rate tends to confirm the practical difficulty of performing a long-term follow-up in OMT patients.

Quantification of pain exposure is based on self-assessment. The potential for information bias due to overestimation to obtain pain medication could not be entirely excluded and the magnitude could not be estimated in this study. However, the exposure variable was dichotomized, so overestimation in a pain patient would have no influence on the exposure assessment, and admission reasons were checked to ensure they were consistent with acute pain. Consumption of illegal opioids and other substances could have been dissimulated by the patients. However, some studies have demonstrated self-report of substance use could be considered as sufficiently reliable, including in an emergency context (23-25).

Bias and Confounding

Specialized addiction centers also had the opportunity to recruit patients. However, in contrast to emergency departments, they were more likely to recruit unexposed than exposed patients. So, an imbalance among patients' characteristics according to the settings could not be excluded. However, the potential for bias appears to be limited, as only a few patients were concerned (14 patients, 9% of the total sample). The large part of the exposed (n = 75, 94%) and unexposed patients (n = 62, 87%) have been recruited in emergency and other hospital settings.

The interest of research on usual care is that standard procedures are applied and the routine management is not affected by the research, leading theoretically to an unbiased, real life vision of the phenomenon. However, the possibility of influence of the research on pain management strategy in these patients should not be overlooked. In a previous study, initial pain assessment at the emergency department was performed in less than 10% of the cases (26). In the present study, pain assessment was necessary for including and classifying patients in the exposed or unexposed groups. It is well established that baseline assessment of pain is an important determinant for the success of analgesia (27,28). As a consequence, our patients should have benefited from improved pain management, and the quality of pain management in this population is potentially overestimated compared to what is routinely practiced.

Efforts were made to identify and to take into account relevant factors identified in the literature and known to be predictors of the success or failure of OMT. However, the potential for confounding due to not identified or unknown factors could not be excluded. This study could not discriminate the effect due to acute pain exposure from other related factors, such as administration of opioid analgesics; however, in the exposed group, insufficient pain relief is more frequent for patients with long-term retention failure. Finally, one important finding of our study is that acute pain concerning patients receiving methadone or buprenorphine maintenance treatment has to be aggressively treated to reach pain relief, as this may be a key for a better long-term outcome.

CONCLUSION

This study demonstrates the strong negative impact of acute pain exposure on OMT in a population mainly composed of patients receiving buprenorphine. It also revealed a differential response to this exposure depending on the OMT medication, with a lower maintenance rate among patients receiving buprenorphine in comparison to those receiving methadone. This study highlights the need to take account of the proper characteristics of pain and pain management in this population, which could be achieved by developing evidence-based guidelines for health professionals.

REFERENCES

1. World Health Organization. ATLAS on Substance Use – Resources for the Prevention and Treatment of Substance Use Disorders. WHO Press, World Health Organization, Switzerland, 2010.
2. Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies. Estimation du nombre de personnes recevant un traitement de substitution aux opiacés (Buprénorphine haut dosage 8 mg, Méthadone 60 mg) entre 1995 et 2011. www.ofdt.fr/BDD_len/seristat/00028.xhtml. Accessed April, 25, 2013.
3. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 3:CD002209.
4. 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* 2003; 289:2370-2378.
5. Courty P, Authier N. Pain in patients with opiates dependence. *Presse Med* 2012; 41:1221-1225.
6. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2:CD002209.
7. Currie SR, Hodgins DC, Crabtree A, Jacobi J, Armstrong S. Outcome from integrated pain management treatment for recovering substance abusers. *J Pain* 2003; 4:91-100.
8. Alford DP, Compton P, Samet JH. Acute pain management for patients receiving maintenance methadone or buprenorphine therapy. *Ann Intern Med* 2006; 144:127-134.
9. Weaver MF, Schnoll SH. Opioid treatment of chronic pain in patients with addiction. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2002; 16:5-26.
10. Peles E, Schreiber S, Gordon J, Adelson M. Significantly higher methadone dose for methadone maintenance treatment (MMT) patients with chronic pain. *Pain* 2005; 113:340-346.
11. Potter JS, Prather K, Weiss RD. Physical pain and associated clinical characteristics in treatment-seeking patients in four substance use disorder treatment modalities. *Am J Addict* 2008; 17:121-125.
12. Fox AD, Sohler NL, Starrels JL, Ning Y, Giovanniello A, Cunningham CO. Pain is not associated with worse office-based buprenorphine treatment outcomes. *Subst Abus.* 2012; 33: 361-365.
13. Compton P, Charuvastra VC, Ling W. Pain intolerance in opioid-maintained former opiate addicts: Effect of long-acting maintenance agent. *Drug Alcohol Depend* 2001; 63:139-146.
14. Doverty M, Somogyi AA, White JM, Bochner F, Beare CH, Menelaou A, Ling W. Methadone maintenance patients are cross-tolerant to the antinociceptive effects of morphine. *Pain* 2001; 93:155-163.
15. Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia: A qualitative systematic review. *Anesthesiology* 2006; 104:570-587.
16. Pud D, Cohen D, Lawental E, Eisenberg E. Opioids and abnormal pain perception: New evidence from a study of chronic opioid addicts and healthy subjects. *Drug Alcohol Depend* 2006; 82:218-223.
17. Ilgen MA, Trafton JA, Humphreys K. Response to methadone maintenance treatment of opiate dependent patients with and without significant pain. *Drug Alcohol Depend* 2006; 82:187-193.
18. Lapeyre-Mestre M, Llau ME, Gony M, Navel AM, Bez J, Grau M, Montastruc JL. Opiate maintenance with buprenorphine in ambulatory care: A 24-week follow-up study of new users. *Drug Alcohol Depend* 2003; 72:297-303.
19. Dupouy J, Dassieu L, Bourrel R, Poutrain JC, Bismuth S, Oustric S, Lapeyre-Mestre M. Effectiveness of drug tests in outpatients starting opioid substitution therapy. *J Subst Abuse Treat* 2013; 44:515-521.
20. Teesson M, Ross J, Darke S, Lynskey M, Ali R, Ritter A, Cooke R. One year outcomes for heroin dependence: Findings from the Australian Treatment Outcome Study (ATOS). *Drug Alcohol Depend* 2006; 83:174-180.
21. Jamison RN, Kauffman J, Katz NP. Characteristics of methadone maintenance patients with chronic pain. *J Pain Symptom Manage* 2000; 19:53-62.
22. Mattick RP, Kimber J, Breen C, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 2:CD002207.
23. Darke S. Self-report among injecting drug users: A review. *Drug Alcohol Depend* 1998; 51:253-263.
24. Fishbain DA, Cutler RB, Rosomoff HL, Rosomoff RS. Validity of self-reported drug use in chronic pain patients. *Clin J Pain* 1999; 15:184-191.
25. Rockett IR, Putnam SL, Jia H, Smith GS. Declared and undeclared substance use among emergency department patients: A population-based study. *Addiction* 2006; 101:706-712.
26. Desplas M, Roussin A, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Pain management in patients under opiate maintenance treatment. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2006; 15(S23).
27. Ricard-Hibon A, Chollet C, Saada S, Loridant B, Marty J. A quality control program for acute pain management in out-of-hospital critical care medicine. *Ann Emerg Med* 1999; 34:738-744.
28. Bounes V, Barniol C, Minville V, Houze-Cerfon CH, Ducassé JL. Predictors of pain relief and adverse events in patients receiving opioids in a prehospital setting. *Am J Emerg Med* 2011; 29:512-517.

III.2.3. Commentaires sur ce travail

L'objectif de ce travail était d'identifier les conséquences de l'exposition à la douleur aiguë sur le maintien du MSO à 12 mois. Pour cela nous avons constitué une cohorte multicentrique de patients équilibrés sous méthadone ou buprénorphine, et nous les avons suivis pendant un an. Les patients exposés étaient ceux consultant pour un motif douloureux (toute cause de douleur). Notre critère de jugement était la rétention du médicament de substitution à un an, obtenue par contact avec le médecin référent des patients inclus. Cent cinquante patients ont été inclus, 81 exposés et 70 non exposés, majoritairement des hommes, sous buprénorphine. Au terme du suivi, on peut mettre en évidence un taux de persistance sous médicament de substitution aux opioïdes significativement moindre chez les sujets exposés à un phénomène douloureux aigu (25% (20 patients) chez les exposés contre 43% (30 patients) chez les non-exposés), ce lien persistant après ajustement statistique. Sous buprénorphine, le taux de persistance observé sous MSO était 3 fois inférieur à celui observé sous méthadone. Ceci doit être interprété avec prudence, car l'exposition à la buprénorphine dans cette étude est étroitement liée au comportement de mésusage (notamment à l'injection), conduisant lui-même à une prise en charge en urgence avec un phénomène douloureux aigu. Cette étude a également permis de mettre en évidence le niveau élevé de douleur (score médian à 7) dans la population exposée. Un autre résultat important est que chez les patients exposés non soulagés lors de la prise en charge (décroissance de moins de 30% entre le début et la fin de la prise en charge), le taux de persistance est de 2 % (n=1), contre 32 % (n=16) pour ceux ayant bénéficié d'un traitement plus efficace (OR=0,132 ; IC 95 % [0,029-1,002]). Ce résultat met l'accent sur l'obligation de traiter agressivement et efficacement les patients sous médicament de substitution aux opioïdes exposés à une douleur aiguë.

III.2.4. Comparaison avec la littérature :

Peu d'études ont exploré la douleur, en particulier aiguë, et ses conséquences chez les sujets sous MSO. Les rares publications sur le sujet concernent la prise en charge antalgique [4,11], la douleur

chronique [6,24] ou l'hyperalgie [5] [7-9], surtout chez des sujets substitués par méthadone[55]. A notre connaissance, nous présentons la première étude explorant la prise en charge de la douleur aiguë et surtout ses conséquences à long terme dans une population majoritairement constituée de patients sous buprénorphine.

Un des points essentiels de discussion sur les résultats obtenus dans ce travail porte sur la représentativité des patients inclus dans la cohorte par rapport à la population générale des patients sous médicament de substitution aux opioïdes. Nous avons ainsi comparé les caractéristiques des patients inclus, la proportion des patients sous méthadone par rapport à la buprénorphine, les caractéristiques du mode de prise et des doses consommées par rapport aux données françaises disponibles. Ainsi, les caractéristiques de la population d'étude peuvent être confrontées avec des estimations locales, obtenues à partir des résultats de l'enquête OPPIDUM Midi-Pyrénées 2009 (CEIP-Addictovigilance 2010). OPPIDUM est une étude pharmaco-épidémiologique transversale, multicentrique nationale, répétée chaque année, durant le mois d'octobre. Ce programme concerne les patients présentant un abus ou une pharmacodépendance à une substance psychoactive (sauf tabac et alcool) et/ou consommant un médicament de substitution aux opioïdes. Ces patients sont recrutés par les centres de soins spécialisés dans leur prise en charge. Ce dispositif de surveillance et de veille sanitaire sur les produits psychoactifs médicamenteux ou non permet notamment de dégager des tendances évolutives sur leurs modalités de consommation et d'obtention, de décrire les usages des médicaments de substitution de la dépendance aux opioïdes, de contribuer à l'évaluation de l'abus et de la pharmacodépendance des produits et de décrire les consommations de produits dans des populations spécifiques, comme ceux recrutés via les prisons. Si l'on se réfère aux données de l'enquête OPPIDUM 2009 nationale et Midi-Pyrénées, le sex-ratio est respecté dans la population d'étude, avec une proportion d'hommes globalement autour de 79 %.

Au sein de notre échantillon, les patients substitués par buprénorphine sont sensiblement plus âgés que ceux traités par méthadone. Ce constat n'est pas en accord avec ce qui est habituellement observé dans les études OPPIDUM. Les sujets sous méthadone y sont décrits comme plus âgés. Les patients sous

méthadone sont plus fréquemment représentés dans la population d'étude (31 % contre 69 % pour la buprénorphine) comparativement à ce que l'on observe pour la population française substituée ou pour Midi-Pyrénées sur la base des données OPPIDUM, où il s'agit plutôt de l'ordre de 60 % de sujets sous méthadone . Cependant, OPPIDUM n'est pas totalement représentatif de la population générale sous médicament de substitution aux opioïdes. Par contre, une étude de cohorte menée en 2009-2010 à partir de la base de données de la CNAMTS (Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés) et impliquant 1507 patients nouvellement substitués rapporte des résultats proches de l'étude, avec 23,4 % de patients sous méthadone (Dupouy 2011), contre 31,1 % dans la population d'étude. Dans l'enquête 2009 pour Midi-Pyrénées, les doses de buprénorphine variaient de 0,4 à 24 mg avec une dose moyenne de 8,5 mg ($\pm 5,8$), de façon comparable avec ce qui est observé dans l'étude. Les doses moyennes de buprénorphine (8,3 mg $\pm 5,6$) au niveau national restent en accord avec celles observées au niveau de Midi-Pyrénées et dans la population d'étude. Concernant la méthadone, les doses moyennes ne diffèrent pas de façon significative (52 mg $\pm 27,3$ contre 60,7 mg $\pm 28,2$ pour OPPIDUM).

Dans l'étude rapportée ici, le mésusage par injection du produit de substitution concernait essentiellement les sujets sous buprénorphine, et était significativement moins fréquent chez les sujets non exposés. Au niveau national, l'injection du MSO est retrouvée chez 7 % des sujets sous protocole BHD inclus dans l'enquête OPPIDUM (OPPIDUM 2009). Cette pratique était notifiée de façon beaucoup plus importante chez les patients sous buprénorphine de la population d'étude (27,9 % contre 12% pour OPPIDUM Midi-Pyrénées 2009). En résumé, parmi les patients inclus dans le cadre de cette étude, les sujets sous buprénorphine étaient nettement plus sujets au mésusage par injection du produit de substitution.

III.3. Analyse des pratiques analgésiques et de leurs résultats lors d'une douleur aiguë chez les patients sous médicament de substitution aux opioïdes.

III.3.1. Introduction

Chez les patients sous médicament de substitution aux opioïdes, il n'existe pas d'étude bien menée sur les pratiques analgésiques réellement efficaces en situation d'urgence. Certains experts s'accordent pour proposer la réalisation systématique d'une analgésie multimodale privilégiant l'emploi de morphiniques de palier 3 en cas de douleur sévère, avec une posologie généralement plus forte pour ces patients que pour les autres patients[1]. Au travers de cette étude ancillaire, nous avons souhaité déterminer les résultats analgésiques chez les patients pris en charge pour une douleur significative dans des services d'urgences. Il nous a paru opportun de décrire les pratiques analgésiques chez ces patients exposés et les résultats analgésiques de ces pratiques.

III.3.2. Patients et Méthodes

III.3.2.1 Objectifs et critères de jugement de l'étude:

Notre objectif principal était de déterminer les pratiques et résultats analgésiques chez les patients exposés de notre cohorte consultant aux urgences et exposés à un stimulus douloureux.

L'analgésie adéquate à la fin de la prise en charge du patient était définie par une diminution de 30 % du score de douleur entre l'admission et la sortie du patient. Dans les cas où la douleur n'était pas réévaluée aux urgences, nous avons utilisé le score initial comme score d'évaluation finale, en émettant l'hypothèse qu'il n'y avait pas eu d'amélioration clinique de la douleur.

III.3.2.2 Critères d'inclusion et d'exclusion:

Les patients inclus dans l'étude étaient les patients exposés de notre cohorte, soient ceux qui présentaient un phénomène douloureux aigu défini par un score de douleur initial supérieur ou égal à 0/10 avec un début des symptômes dans le mois précédent. Il n'y avait pas de critère d'exclusion.

III.3.2.3 Recueil des données :

Nous avons noté les caractéristiques démographiques et cliniques des patients, ainsi que les différents traitements reçus aux urgences. Parmi tous ces facteurs, nous avons recueilli l'ensemble des variables en lien avec la douleur et l'analgésie, selon les données de la littérature. Les caractéristiques des patients incluaient le sexe, l'âge, l'étiologie de la douleur répartie en deux grands groupes, traumatique et non traumatique, les scores de douleur initial, après traitement et à la fin de la prise en charge, évalués par échelle numérique ou échelle visuelle analogique. Nous avons également étudié les traitements antalgiques qui ont été administrés au cours de la prise en charge.

III.3.2.4 Analyse statistique :

Nous avons réalisé une analyse descriptive des variables recueillies. Cette analyse descriptive comprenait pour les variables quantitatives, le calcul de l'effectif, de la moyenne, de l'écart type, du premier quartile, de la médiane, du troisième quartile, du minimum et du maximum. Pour les variables qualitatives, l'analyse descriptive comprenait le calcul de l'effectif et de la fréquence. Les statistiques ont donc été exprimées en tant que valeur absolue et pourcentage pour les valeurs catégorielles. Les moyennes sont rapportées avec les déviations standards et les médianes avec les écarts interquartiles (EIQ). Le logiciel utilisé pour l'analyse statistique était le logiciel SAS version 9.1 (SAS institute, North Carolina, USA).

III.3.2. Résultats

III.3.2.1 Traitements administrés lors de la prise en charge initiale

Suite à leur inclusion, les patients ont pu recevoir des traitements dans le cadre de leur prise en charge. La « stratégie analgésique » comprenait non seulement l'ensemble des antalgiques (classe N02), mais aussi les anesthésiques (sufentanyl, protoxyde d'azote et oxygène). Ainsi, il apparaît que parmi les 81 patients exposés, 57 patients, soit 70,4 % ont bénéficié d'au moins une stratégie analgésique. Par ailleurs, 66,7 % d'entre eux ont reçu au moins un médicament analgésique (n=54), et 25,9 % (n=21) ont bénéficié d'au moins un analgésique opioïde (Tableau 1). Les opioïdes les plus représentés étaient la morphine et le tramadol.

Tableau 1 : Description de la prise en charge analgésique au cours de la prise en charge

Traitement	Code ATC	Patients non exposés (n=70)		Patients exposés (n=81)		Total échantillon (n=151)	
Au moins une stratégie analgésique	N01+N02	7	(10,0)	57	(70,4)	64	(42,4)
au moins un analgésique	N02	7	(10,0)	54	(66,7)	61	(40,4)
au moins un analgésique opioïde	N02A	3	(4,3)	21	(25,9)	24	(15,9)
au moins un analgésique opiacé dérivé de l'opium	N02AA	2	(2,9)	14	(17,3)	16	(10,6)
Détail des substances actives							
Nefopam	N02BG06	0	(0,0)	5	(6,2)	5	(3,3)
Morphine	N02AA01	1	(1,4)	11	(13,6)	12	(7,9)
Codéine en association	N02AA59	1	(1,4)	3	(3,7)	4	(2,6)
Dextropropoxyphène en association	N02AC54	0	(0,0)	1	(1,2)	1	(0,7)
Tramadol	N02AX02	0	(0,0)	8	(9,9)	8	(5,3)
Tramadol en association	N02AX52	1	(1,4)	2	(2,5)	3	(2,0)
sufentanil	N01AH03	0	(0,0)	1	(1,2)	1	(0,7)
kétamine	N01AX03	0	(0,0)	2	(2,5)	2	(1,3)
protoxyde d'azote, oxygène	N01AX13	0	(0,0)	4	(4,9)	4	(2,6)

Traitement	Code ATC	Patients non exposés (n=70)		Patients exposés (n=81)		Total échantillon (n=151)	
lidocaine	N01BB02	0	(0,0)	2	(2,5)	2	(1,3)
ropivacaine	N01BB09	0	(0,0)	1	(1,2)	1	(0,7)

III.3.2.2 Evolution de la douleur

L'évaluation initiale et après analgésie de la douleur a pu être recueillie chez 66 sujets, permettant de déterminer la décroissance relative de la douleur avant et après prise en charge. Il apparaît que, parmi ces 66 sujets, 49, soit 74,2 %, ont connu un soulagement efficace, défini comme une décroissance d'au moins 30 % des scores EVA ou EN par rapport à l'évaluation initiale.

Le Tableau 2 présente l'impact de l'exposition à une douleur aiguë non ou insuffisamment traitée lors de la prise en charge sur la persistance à 12 mois. Chez les patients ayant reçu une analgésie insuffisante, le taux de persistance est de 2 % (n=1), contre 32 % (n=16) pour ceux ayant bénéficié d'un traitement efficace (OR=0,132 ; IC 95 % [0,029-1,002]).

Tableau 2 : Efficacité de la prise en charge analgésique (décroissance douloureuse d'au moins 30 %) après exposition à une douleur aiguë et taux de persistance du MSO mesuré au cours du suivi chez les patients exposés

	Analgésie efficace (n=49)	Analgésie insuffisante (n=17)	Total (n=66)
Succès	16 (32,7)	1 (5,9)	17 (25,8)
Echec	33 (67,3)	16 (94,1)	49 (74,2)

* Calculable sur 66 sujets

**Décroissance douloureuse avant et après traitement symptomatique une différence de 30 % entre les scores de douleur évalués par EN ou EVA avant et après analgésie correspondait à un succès analgésique

III.3.2.3 Stratégies analgésiques en fonction de l'intensité douloureuse.

Parmi les 81 patients exposés à un phénomène douloureux, 64 (79 %) ont bénéficié d'au moins une stratégie de prise en charge analgésique, comprenant non seulement les analgésiques, mais aussi les anesthésiques pouvant être utilisés dans ce but. Chez les patients exposés, le niveau de douleur était d'emblée majoritairement intense (49,4 %, 40/81) ou modéré (24,7 %, 20/81).

Chez les 21 patients présentant un niveau de douleur faible (classiquement défini par EVA ou EN<3), le paracétamol a été la plupart du temps employé (42,9 %, n=9). Certains (23,8 %, n=5) ont cependant reçu un analgésique opioïde. Parmi les 20 patients souffrant d'une douleur « modérée » (EVA/EN ≥3 et <6), 3 (15,0 %) ont reçu au moins un analgésique opioïde (tramadol seul ou en association exclusivement). Ces patients ont essentiellement reçu du paracétamol (75 %, n=15). Enfin, parmi les 40 sujets présentant des douleurs sévères (EVA/EN ≥6), 32 (80,0 %) ont bénéficié d'un analgésique opioïde (de la morphine dans 27,5 % des cas (n=11), mais aussi de la codéine ou du tramadol). On retrouve l'utilisation de protoxyde d'azote/oxygène exclusivement chez ces patients (n=4), mais aussi de sufentanil et de kétamine de façon moins fréquente. Le néfopam a également été utilisé uniquement chez 5 patients présentant une douleur « intense » (12,5 %). Les tableaux 3 à 6 mettent en balance l'intensité initiale de la douleur (faible, modérée, sévère) avec la stratégie de prise en charge adoptée et en particulier la nature des produits administrés.

Tableau 3. Prise en charge antalgique en fonction du niveau initial de douleur (faible, modéré ou intense) chez les patients exposés (n=81), rapporté au nombre de patients exposés présentant le même niveau douloureux : classes d'analgésiques

Niveau douleur initial	Patients exposés	Au moins une stratégie analgésique		N02 : au moins un analgésique		N02A : au moins un analgésique opioïde		N02AA : au moins un analgésique opiacé dérivé de l'opium	
Intense (≥6)	40	35	(87,5)	32	(80,0)	16	(40,0)	14	(35,0)
Modéré (≥3 et <6)	20	16	(80,0)	16	(80,0)	3	(15,0)	0	(0,0)
Faible (<3)	21	13	(61,9)	13	(61,9)	5	(23,8)	2	(9,5)
Total	81	64	(79,0)	61	(75,3)	24	(29,6)	16	(19,8)

Tableau 4. Prise en charge antalgique en fonction du niveau initial de douleur (faible, modéré ou intense) chez les patients exposés (n=81), rapporté au nombre de patients exposés présentant le même niveau douloureux : analgésiques opioïdes

Niveau douleur initial	Patients exposés	Morphine N02AA01	Codéine en association N02AA59	Dextro-propoxyphène en association N02AC54	Tramadol N02AX02	Tramadol en association N02AX52
Intense (≥6)	40	11 (27,5)	3 (7,5)	0 (0,0)	5 (12,5)	1 (2,5)
Modéré (≥3 et <6)	20	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (10,0)	1 (5,0)
Faible (<3)	21	1 (4,8)	1 (4,8)	1 (4,8)	1 (4,8)	1 (4,8)
Total	81	12 (14,8)	4 (4,9)	1 (1,2)	8 (9,9)	3 (3,7)

Tableau 5. Prise en charge antalgique en fonction du niveau initial de douleur (faible, modéré ou intense) chez les patients exposés (n=81), rapporté au nombre de patients exposés présentant le même niveau douloureux : autres analgésiques

Niveau douleur initial	Patients exposés	acide acétylsalicylique N02BA01	Paracétamol N02BE01	Nefopam N02BG06
Intense (≥6)	40	0 (0,0)	27 (67,5)	5 (12,5)
Modéré (≥3 et <6)	20	0 (0,0)	15 (75,0)	0 (0,0)
Faible (<3)	21	1 (4,8)	9 (42,9)	0 (0,0)
Total	81	1 (1,2)	51 (63,0)	5 (6,2)

Tableau 6. Prise en charge antalgique en fonction du niveau initial de douleur (faible, modéré ou intense) chez les patients exposés (n=81), rapporté au nombre de patients exposés présentant le même niveau douloureux : anesthésiques

Niveau douleur initial	Patients exposés	Sufentanil N01AH03	Ketamine N01AX03	protoxyde d'azote, oxygène N01AX13	Lidocaine N01BB02	Ropivacaine N01BB09
Intense (≥6)	40	1 (2,5)	2 (5,0)	4 (10,0)	1 (2,5)	1 (2,5)
Modéré (≥3 et <6)	20	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,0)	0 (0,0)
Faible (<3)	21	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Total	81	1 (1,2)	2 (2,5)	4 (4,9)	2 (2,5)	1 (1,2)

III.3.3. Discussion de ces résultats :

III.3.3.1. Résultats analgésiques :

Un des objectifs de ce travail était de décrire la prise en charge de la douleur aiguë dans les différents services d'accueil. Dans le cadre de cette étude, on note que les patients présentant un niveau de douleur sévère ($EVA \geq 6$ ou 60 mm) n'ont pas bénéficié d'une prise en charge analgésique de façon systématique. Les patients présentant un niveau de douleur « faible » (classiquement défini par EVA ou $EN < 3$), ont la plupart du temps reçu du paracétamol. On peut noter que certains ont cependant bénéficié d'un analgésique opioïde. La stratégie de prise en charge de la douleur chez ces patients comprend ainsi non seulement des modalités analgésiques, mais pose également la question de l'adaptation du médicament de substitution aux opioïdes (modifications des doses, etc.) et de son intégration au sein de la démarche globale de traitement. Les modifications du type de médicament de substitution aux opioïdes et les adaptations de dose au cours du suivi constituaient une information d'intérêt, mais n'ont pu être obtenues que chez un nombre extrêmement restreint de patients.

III.3.3.2. Recommandations sur la prise en charge de la douleur :

A titre indicatif, on peut confronter la nature des analgésiques administrés en fonction de l'évaluation initiale de la douleur aux recommandations formulées par la SFAR (Société Française d'Anesthésie et de Réanimation) et la SFMU (Société française de médecine d'urgence) dans ce domaine (Vivien 2011). Celles-ci préconisent que « pour les douleurs intenses ($EVA \geq 60$ mm ou $EN \geq 6$), il faut recourir d'emblée aux morphiniques IV en titration, seuls ou en analgésie multimodale. [...] Il faut traiter les douleurs faibles à modérées par des antalgiques de palier I ou II, utilisés seuls ou en association avec d'autres thérapeutiques ». Il convient de rappeler que les recommandations de prise en charge évoquées[1] ne font que très peu référence à la population substituée, et qu'aucune recommandation établie sur des données cliniques factuelles détaillant la conduite à tenir concernant la prise en charge antalgique d'une douleur aiguë et les modalités d'adaptation du médicament de substitution aux opioïdes dans cette population n'existe à ce jour.

Une proposition de prise en charge a été publiée sur le site de l'ANSM (Afssaps 2011), sur la base de la proposition de stratégie de prise en charge antalgique chez les patients dépendants aux opioïdes sous MSO proposée par Mialou et al en 2010. Un protocole a par ailleurs été récemment proposé au niveau local (CHU de Toulouse), suggérant une augmentation du médicament de substitution (CLUD 2010).

III.3.3.3. Perspectives de ce travail :

Il serait intéressant de poursuivre ce recueil sur une plus large population de patients exposés, et ainsi déterminer les facteurs prédictifs d'analgésie au terme de la prise en charge. Cette étude n'était pas dessinée dans ce but et ne nous permet pas de répondre à cette question, mais déterminer les pratiques analgésiques efficaces serait un pas de plus dans la bonne prise en charge de ces patients douloureux, et permettrait d'atteindre l'objectif des 30% de diminution des scores de la douleur. Nous présentons néanmoins des hypothèses de travail dans le chapitre suivant.

IV. Vers un protocole de prise en charge de la douleur des patients sous médicament de substitution aux opioïdes :

IV.1. Principes généraux de prise en charge :

La base du traitement de la douleur repose sur l'évaluation douloureuse par le patient lui-même (qui en est le seul juge), comprenant son intensité. Il est nécessaire de croire le patient et de faire preuve d'écoute empathique. La prise en charge s'intègre dans une prise en charge globale du patient, volontiers multidisciplinaire. Enfin, il est important de lister les comorbidités et autres dépendances des patients.

Si la douleur est faible à moyenne, correspondant à une évaluation sur une échelle de douleur strictement inférieure à 6/10, il s'agit de privilégier les antalgiques de palier 1. Les antalgiques de palier 2 sont à éviter en raison du risque d'inefficacité des traitements antalgiques de palier 2 en cas d'association avec des opioïdes forts.

Si la douleur est intense (scores de douleur $\geq 6/10$), l'emploi de morphiniques est nécessaire en favorisant l'usage de morphiniques à demi-vie courte, pour limiter les risques d'accumulation du médicament ou de ses métabolites lors de prises répétées. Le soulagement de la douleur, est en effet une priorité afin d'éviter un comportement de recherche d'analgésie par abus ou mésusage du médicament de substitution, ou par une rechute dans la dépendance aux opioïdes illicites. Les doses à utiliser, de même que la fréquence d'injection, sont volontiers plus élevées que pour un patient non dépendant. Il est par ailleurs possible de moduler la posologie des médicaments de substitution déjà en place (fractionnement de la prise avec augmentation des posologies pour rester en zone analgésique du médicament)[48].

IV.2. Patient substitué par méthadone

L'approche la plus logique consiste à maintenir le traitement substitutif par méthadone avec l'ajout d'une prescription d'antalgiques de palier 3 de demi-vie courte à visée analgésique. Les doses et les fréquences de prise devront être évaluées en fonction de la douleur : il faudra probablement pour ces patients des doses plus fortes et des prises plus fréquentes d'antalgiques que pour un autre type de patient. De la même façon, on favorisera un schéma fixe d'administration des doses de morphine avec titration plutôt qu'un schéma de prescription à la demande pouvant être interprété comme un comportement de recherche de drogue. Certains auteurs proposent d'augmenter progressivement et

fractionner la dose de méthadone, en y ajoutant des interdoses de morphine à libération immédiate à convertir rapidement en morphine à libération prolongée ou par des patchs de fentanyl[48].

Une autre stratégie est citée dans la littérature mais elle est plus complexe et longue à mettre en place. Il s'agit de l'arrêt du traitement par méthadone et la mise en route d'un traitement par sulfate de morphine, en respectant de préférence un intervalle libre d'au moins 24 heures entre les deux étapes, du fait d'un risque d'accumulation d'opioïdes. Cette méthode paraît donc peu adaptée pour le soulagement d'une douleur aiguë dont la prise en charge doit être rapide, même si des protocoles existent où ce délai est évité par la mise en place d'un traitement par sulfate de morphine en titration.

IV.3. Patient substitué par Buprénorphine Haut Dosage

Devant une douleur faible à moyenne, on gardera le médicament de substitution à la posologie usuelle en lui associant des antalgiques de palier 1 et des co-analgésiques.

Si la douleur est sévère, l'approche antalgique est complexe, et les auteurs divergent quant à la stratégie à mettre en place.

Une approche consensuelle consiste à remplacer le médicament de substitution par un traitement par sulfate de morphine. Il convient donc d'arrêter la buprénorphine et d'initier de la morphine à libération immédiate par titration, puis à convertir la dose utilisée en morphine à libération prolongée ou fentanyl en patch comme traitement de fond. Certains auteurs préconisent également de faire une rotation des opioïdes (notamment en utilisant de l'hydromorphone ou de l'hydrocodone).

Une autre solution existe dans la littérature : on ajoute un antalgique de palier 3 au traitement de substitution sans arrêter la buprénorphine haut dosage. Cette dernière méthode est moins contraignante car elle ne change pas la prise de buprénorphine dans le cadre de la substitution. Même si les arguments expérimentaux vont à l'encontre de cette approche, elle donne de bons résultats en pratique

courante (CLUD 2011). Pour revenir à la buprénorphine utilisée seule à la fin du traitement antalgique, il faudra décroître progressivement les doses de morphine utilisées pour rejoindre le traitement basal.

IV.4. Protocole de prise en charge tiré de nos travaux :

Nous proposons donc à la suite de nos travaux une adaptation du protocole du CLUD de Toulouse (CLUD, 2010) qui tient compte de nos résultats. Les modifications proposées figurent en gras dans la figure 1, le protocole existant figure en annexe. La prise en charge de la douleur des patients sous médicament de substitution aux opioïdes repose sur de grands principes directeurs :

- Le traitement de substitution n'est pas antalgique à dose habituelle
- La plainte douloureuse n'est pas forcément une manipulation mais l'expression d'une hyperalgésie acquise
- Les opioïdes ne relancent pas la toxicomanie **mais un traitement insuffisant de la douleur le peut.**
- Ajouter des opioïdes n'augmente pas le risque de dépression respiratoire ou du système nerveux central (tolérance aux effets indésirables des opioïdes)

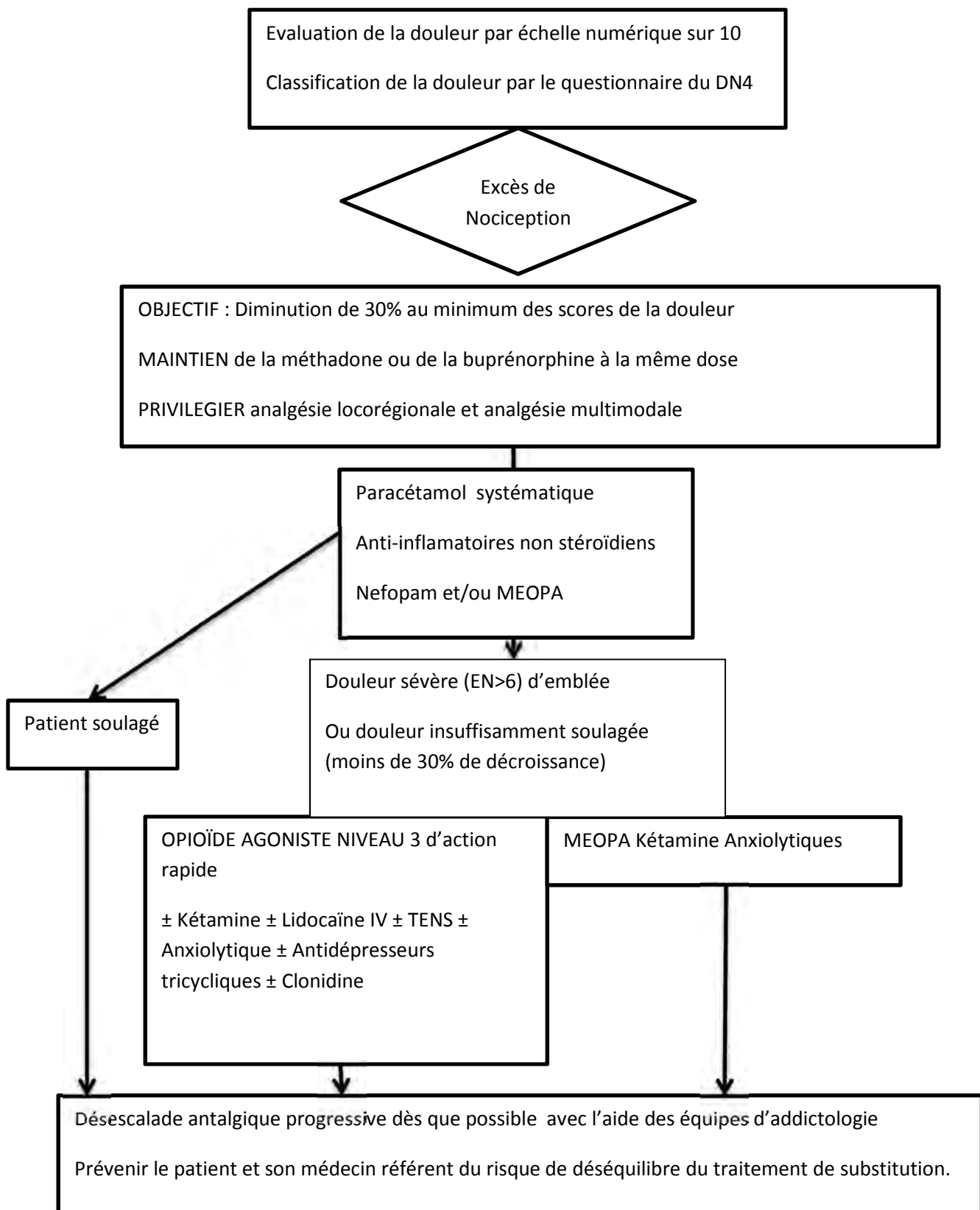


Figure 1 : Protocole de prise en charge de la douleur par excès de nociception des patients sous médicament de substitution aux opioïdes

V. Conclusion

Les phénomènes douloureux des patients sous médicaments de substitution sont fréquents et leur prise en charge reste difficile. Toutefois, nos travaux apportent des résultats nouveaux dans ce domaine et permettront d'étayer des recommandations basées sur des études cliniques.

Dans la première partie de nos travaux, l'état des lieux sur les connaissances et les pratiques de médecins non spécialistes de l'addiction sur la prise en charge de la douleur de patients sous médicament de substitution aux opioïdes montre un besoin de formation sur les phénomènes d'hyperalgésie, de tolérance à la douleur et de tolérance croisée aux opioïdes. La deuxième partie de notre travail met en évidence une persistance significativement moindre à 12 mois chez les patients exposés à un phénomène douloureux aigu, y compris après ajustement sur le type de substitution. Elle révèle également une réponse différentielle sur le devenir à long terme des patients selon le type de substitution, avec un moindre maintien chez les patients traités par buprénorphine.

Enfin, la troisième partie de notre travail décrit les pratiques de prise en charge de la douleur aiguë chez des patients traités par buprénorphine ou méthadone et leurs résultats analgésiques. Elle met l'emphase sur la nécessité de faire diminuer les scores de douleur d'au moins 30% lors de la prise en charge de ces patients, afin de diminuer l'impact à long terme de cette douleur sur leur traitement de substitution.

Cette thèse souligne enfin l'intrication complexe entre douleur aiguë, douleur persistante et maintien du traitement substitution, et met en évidence les difficultés de suivi chez ces patients.

VI. Références :

- [1] Vivien B, Adnet F, Bounes V, et al. [Sedation and analgesia in emergency structure. Reactualization 2010 of the Conference of Experts of Sfar of 1999]. *Annales Francaises D'anesthesie Et De Reanimation* 2012;31:391–404.
- [2] Passik SD, Kirsh KL. Opioid therapy in patients with a history of substance abuse. *CNS Drugs* 2004;18:13–25.
- [3] Roberts DM, Meyer-Witting M. High-dose buprenorphine: perioperative precautions and management strategies. *Anaesth Intensive Care* 2005;33:17–25.
- [4] Alford DP, Compton P, Samet JH. Acute pain management for patients receiving maintenance methadone or buprenorphine therapy. *Ann Intern Med* 2006;144:127–34.
- [5] Compton P, Charuvastra VC, Ling W. Pain intolerance in opioid-maintained former opiate addicts: effect of long-acting maintenance agent. *Drug Alcohol Depend* 2001;63:139–46.
- [6] Peles E, Schreiber S, Gordon J, et al. Significantly higher methadone dose for methadone maintenance treatment (MMT) patients with chronic pain. *Pain* 2005;113:340–6.
- [7] Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology* 2006;104:570–87.
- [8] Pud D, Cohen D, Lawental E, et al. Opioids and abnormal pain perception: New evidence from a study of chronic opioid addicts and healthy subjects. *Drug Alcohol Depend* 2006;82:218–23.
- [9] Doverty M, Somogyi AA, White JM, et al. Methadone maintenance patients are cross-tolerant to the antinociceptive effects of morphine. *Pain* 2001;93:155–63.
- [10] Zacny J, Bigelow G, Compton P, et al. College on Problems of Drug Dependence taskforce on prescription opioid non-medical use and abuse: position statement. *Drug Alcohol Depend* 2003;69:215–32.
- [11] Currie SR, Hodgins DC, Crabtree A, et al. Outcome from integrated pain management

- treatment for recovering substance abusers. *J Pain* 2003;4:91–100.
- [12] Kirsh KL, Passik SD. Palliative care of the terminally ill drug addict. *Cancer Invest* 2006;24:425–31.
- [13] Rhodin A, Grönbladh L, Nilsson L-H, et al. Methadone treatment of chronic non-malignant pain and opioid dependence--a long-term follow-up. *Eur J Pain* 2006;10:271–8.
- [14] Greenwald BD, Narcessian EJ, Pomeranz BA. Assessment of physiatrists' knowledge and perspectives on the use of opioids: review of basic concepts for managing chronic pain. *Am J Phys Med Rehabil* 1999;78:408–15.
- [15] Atluri S, Boswell MV, Hansen HC, et al. Guidelines for the use of controlled substances in the management of chronic pain. *Pain Physician* 2003;6:233–57.
- [16] Friedman R, Li V, Mehrotra D. Treating pain patients at risk: evaluation of a screening tool in opioid-treated pain patients with and without addiction. *Pain Med* 2003;4:182–5.
- [17] Compton WM, Volkow ND. Abuse of prescription drugs and the risk of addiction. *Drug Alcohol Depend* 2006;83 Suppl 1:S4–7.
- [18] Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, et al. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ* 2006;174:1589–94.
- [19] Adams EH, Breiner S, Cicero TJ, et al. A comparison of the abuse liability of tramadol, NSAIDs, and hydrocodone in patients with chronic pain. *J Pain Symptom Manage* 2006;31:465–76.
- [20] Gureje O, Korff Von M, Simon GE, et al. Persistent pain and well-being: a World Health Organization Study in Primary Care. *JAMA* 1998;280:147–51.
- [21] Jamison RN, Kauffman J, Katz NP. Characteristics of methadone maintenance patients with chronic pain. *J Pain Symptom Manage* 2000;19:53–62.
- [22] Mertens JR, Lu YW, Parthasarathy S, et al. Medical and psychiatric conditions of alcohol and drug treatment patients in an HMO: comparison with matched controls. *Arch Intern Med* 2003;163:2511–7.

- [23] Brands B, Blake J, Sproule B, et al. Prescription opioid abuse in patients presenting for methadone maintenance treatment. *Drug Alcohol Depend* 2004;73:199–207.
- [24] Rosenblum A, Joseph H, Fong C, et al. Prevalence and characteristics of chronic pain among chemically dependent patients in methadone maintenance and residential treatment facilities. *Jama* 2003;289:2370–8.
- [25] Eyler ECH. Chronic and acute pain and pain management for patients in methadone maintenance treatment. *Am J Addict* 2013;22:75–83.
- [26] Laulin JP, Célèrier E, Larcher A, et al. Opiate tolerance to daily heroin administration: an apparent phenomenon associated with enhanced pain sensitivity. *Neuroscience* 1999;89:631–6.
- [27] White JM. Pleasure into pain: the consequences of long-term opioid use. *Addict Behav* 2004;29:1311–24.
- [28] Ho A, Dole VP. Pain perception in drug-free and in methadone-maintained human ex-addicts. *Proc Soc Exp Biol Med* 1979;162:392–5.
- [29] Hay JL, White JM, Bochner F, et al. Hyperalgesia in Opioid-Managed Chronic Pain and Opioid-Dependent Patients. *J Pain* 2009;10:316–22.
- [30] Jones HE, O'Grady K, Dahne J et al. Management of Acute Postpartum Pain in Patients Maintained on Methadone or Buprenorphine During Pregnancy. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2009;35:151–6.
- [31] Compton P, Canamar CP, Hillhouse M, et al. Hyperalgesia in Heroin Dependent Patients and the Effects of Opioid Substitution Therapy. *J Pain* 2012;13:401–9.
- [32] Bernstein MA, Welch SP. Effects of spinal versus supraspinal administration of cyclic nucleotide-dependent protein kinase inhibitors on morphine tolerance in mice. *Drug Alcohol Depend* 1997;44:41–6.
- [33] Rhee MH, Nevo I, Avidor-Reiss T, et al. Differential superactivation of adenylyl cyclase isozymes after chronic activation of the CB(1) cannabinoid receptor. *Mol Pharmacol*

2000;57:746–52.

- [34] Bohn LM, Gainetdinov RR, Lin FT, et al. Mu-opioid receptor desensitization by beta-arrestin-2 determines morphine tolerance but not dependence. *Nature* 2000;408:720–3.
- [35] Lee MC, Smith FL, Stevens DL, et al. The role of several kinases in mice tolerant to delta 9-tetrahydrocannabinol. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;305:593–9.
- [36] Ting-A-Kee R, van der Kooy D. The neurobiology of opiate motivation. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2.
- [37] Dacher M, Nugent FS. Morphine-induced modulation of LTD at GABAergic synapses in the ventral tegmental area. *Neuropharmacology* 2011;61:1166–71.
- [38] Houtsmuller EJ, Walsh SL, Schuh KJ, et al. Dose-response analysis of opioid cross-tolerance and withdrawal suppression during LAAM maintenance. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;285:387–96.
- [39] Collett BJ. Opioid tolerance: the clinical perspective. *Br J Anaesth* 1998;81:58–68.
- [40] Anand A, Carmosino L, Glatt AE. Evaluation of recalcitrant pain in HIV-infected hospitalized patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994;7:52–6.
- [41] Karasz A, Zallman L, Berg K, et al. The experience of chronic severe pain in patients undergoing methadone maintenance treatment. *J Pain Symptom Manage* 2004;28:517–25.
- [42] Zacny JP, McKay MA, Toledano AY et al. The effects of a cold-water immersion stressor on the reinforcing and subjective effects of fentanyl in healthy volunteers. *Drug Alcohol Depend* 1996;42:133–42.
- [43] Compton P, Athanasos P, Elashoff D. Withdrawal hyperalgesia after acute opioid physical dependence in nonaddicted humans: a preliminary study. *J Pain* 2003;4:511–9.
- [44] Compton MA. Cold-pressor pain tolerance in opiate and cocaine abusers: correlates of drug type and use status. *J Pain Symptom Manage* 1994;9:462–73.
- [45] Compton P. Pain tolerance in opioid addicts on and off naltrexone pharmacotherapy: a pilot study. *J Pain Symptom Manage* 1998;16:21–8.

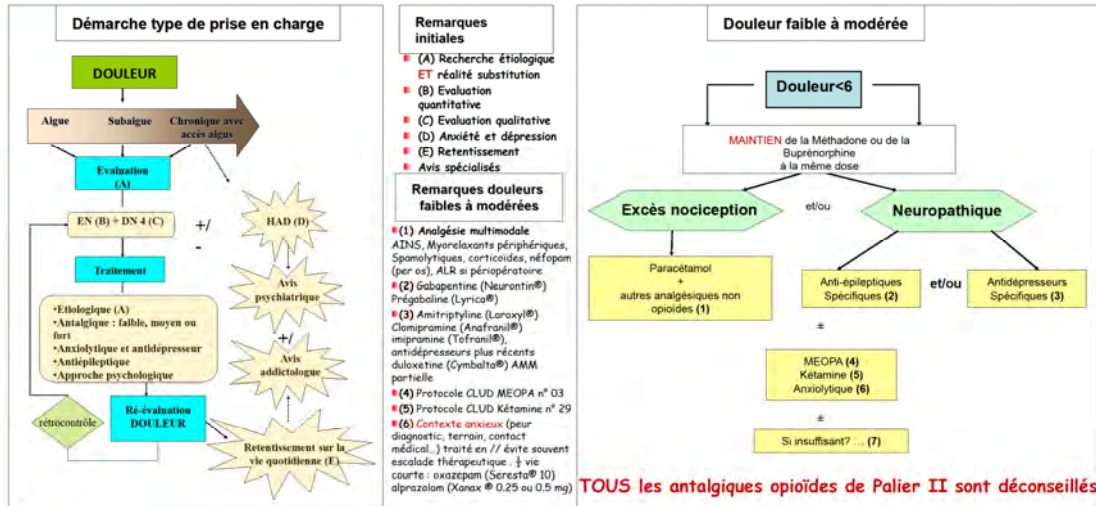
- [46] Rapp SE, Ready LB, Nessly ML. Acute pain management in patients with prior opioid consumption: a case-controlled retrospective review. *Pain* 1995;61:195–201.
- [47] Scimeca MM, Savage SR, Portenoy R, et al. Treatment of pain in methadone-maintained patients. *Mt Sinai J Med* 2000;67:412–22.
- [48] Courty P, Authier N. [Pain in patients with opiates dependence]. *Presse Med* 2012;41:1221–5.
- [49] Carr DB, Goudas LC. Acute pain. *The Lancet* 1999;353:2051–8.
- [50] Lander J. Fallacies and phobias about addiction and pain. *Br J Addict* 1990;85:803–9.
- [51] Savage SR. Opioid use in the management of chronic pain. *Med Clin North Am* 1999;83:761–86.
- [52] Morgan JP. American opiophobia: customary underutilization of opioid analgesics. *Adv Alcohol Subst Abuse* 1985;5:163–73.
- [53] Newshan G. Pain management in the addicted patient: practical considerations. *Nurs Outlook* 2000;48:81–5.
- [54] Schwarz R, Zelenev A, Bruce D, et al. Retention on buprenorphine treatment reduces emergency department utilization, but not hospitalization, among treatment-seeking patients with opioid dependence. *J Subst Abuse Treat*. 2012;43:451–7.
- [55] Ilgen MA, Trafton JA, Humphreys K. Response to methadone maintenance treatment of opiate dependent patients with and without significant pain. *Drug Alcohol Depend* 2006;82:187–93.

VII. Annexe : Protocole de prise en charge de la douleur selon le CLUD de Toulouse.

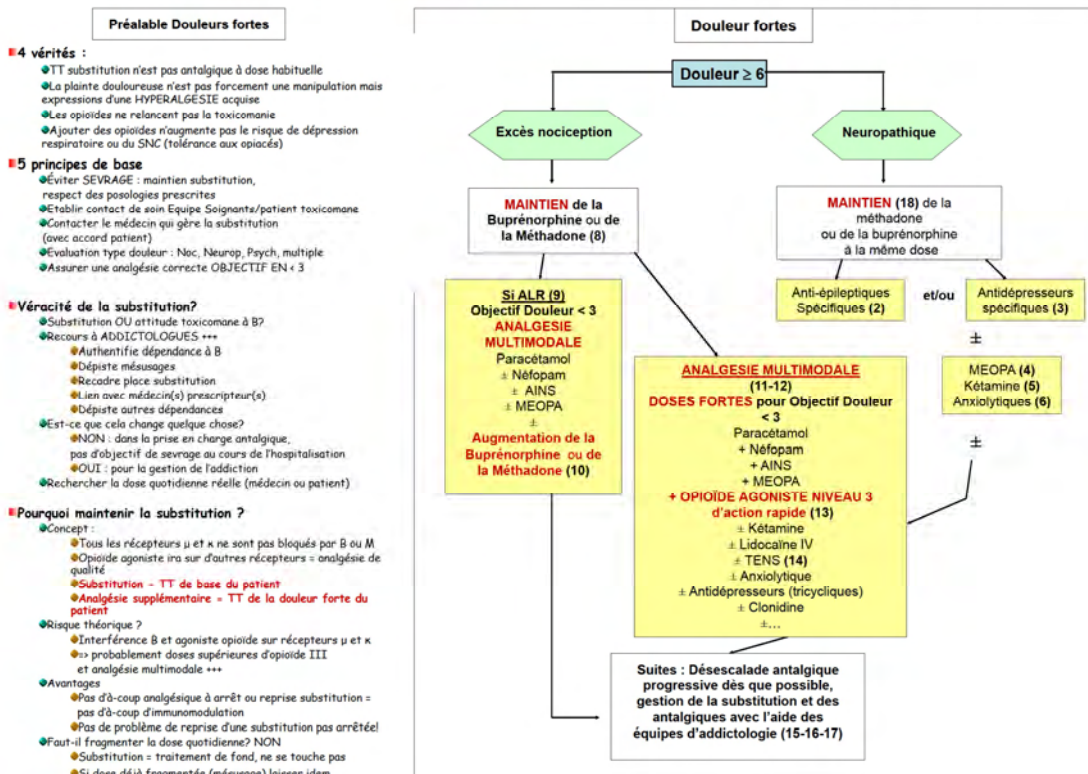


Prise en charge des douleurs faibles à modérées et des douleurs fortes de patients substitués par Buprénorphine ou Méthadone pour une pharmacodépendance majeure aux opiacés

Olivier M, Roussin A, Bergia JM, Haoui R, Cantagrel N, Vie M



- (7) Si insuffisant? CONTINUER le traitement et :
- Composante psychologique? → addictologues
 - Augmenter dose 25% B ou M si possible? doses fractionnées toutes les 6 à 8 h (répond aux accès douloureux sur le nycthémère), dose Max B = 16 mg, pas de dose max M
 - Si échec : revenir à dose substitution quotidienne, ET RAJOUTER Palier III



Acute pain for patients under methadone or buprenorphine maintenance treatment.

Abstract:

Acute and chronic pains are reported to be highly prevalent in patients under Opioid Maintenance Treatment (OMT). Lack of knowledge concerning the complex relationship between pain, opioid use and their impact on OMT efficacy can account for the barriers encountered for pain management.

In the first part of our work, we analyze the current practices on acute pain management of patients under opioid maintenance treatment (OMT), that is, buprenorphine or methadone, through a national survey. Overall, the results demonstrate the misconceptions of physicians on pain tolerance, and acute pain treatments.

In the second part of our work, we demonstrate the strong negative impact of acute pain on OMT maintenance in a population mainly composed of patients under buprenorphine, as well as differential response depending on the OMT medication.

Finally, the third part of this paper describes the real pain care in patients treated with methadone or buprenorphine and its analgesic results. It emphasizes the need to reduce pain scores by 30% or more during the management of these patients in order to reduce the long-term impact of this pain on their substitution treatment.

This thesis highlights the need to take account of the proper characteristics of pain and pain management in this population, which could be achieved for instance by developing evidence-based guidelines for health professionals.

Keywords : Opioid maintenance treatment, pain, methadone, buprenorphine, pharmacoepidemiology.

AUTEUR : Vincent Bounes

TITRE : Douleur chez les patients sous médicament de substitution aux opiacés : Approche pharmacoépidémiologique

DIRECTEUR DE THESE : Docteur Maryse Lapeyre-Mestre, Professeur Anne Roussin

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Le 30 octobre 2013 à Toulouse

RESUME: Chez le patient traité par médicaments de substitution aux opiacés, les phénomènes douloureux, qu'ils soient aigus ou chroniques, sont considérés comme fréquents. Leur reconnaissance et leur prise en charge sont rendues complexes du fait de l'existence d'une hyperalgésie et de possibles réticences à la prescription d'opiacés.

Dans la première partie de nos travaux, un état des lieux sur les connaissances et les pratiques de médecins non spécialistes de l'addiction sur la prise en charge de la douleur de patients sous médicament de substitution aux opiacés montre un besoin de formation sur les phénomènes d'hyperalgésie, de tolérance à la douleur et de tolérance croisée aux opioïdes.

La deuxième partie de notre travail met en évidence une persistance significativement moindre à 12 mois chez les patients exposés à un phénomène douloureux aigu, y compris après ajustement sur le médicament de substitution. Elle révèle également une réponse différentielle sur le devenir à long terme des patients selon le médicament de substitution, avec un moindre maintien chez les patients traités par buprénorphine.

Enfin, la troisième partie de notre travail décrit les pratiques de prise en charge de la douleur aiguë chez des patients traités par buprénorphine ou méthadone et leurs résultats analgésiques. Elle met l'accent sur la nécessité de faire diminuer les scores de douleur d'au moins 30% lors de la prise en charge de ces patients, afin de diminuer l'impact à long terme de cette douleur sur leur traitement de substitution.

Cette thèse souligne enfin l'intrication complexe entre douleur aiguë, douleur persistante et maintien du traitement substitution, et met en évidence les difficultés de suivi chez ces patients.

MOTS-CLES : Médicament de substitution aux opiacés, douleur, méthadone, buprénorphine, pharmacoépidémiologie.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Pharmacologie

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE :
**Pharmacoépidémiologie, UMR1027, INSERM, Université de Toulouse III,
Laboratoire de Pharmacologie Médicale et Clinique, Faculté de Médecine, 37
Allées Jules Guesde 31000 Toulouse, France**