



HAL
open science

Étude épidémiologique sur le mésusage des antalgiques opioïdes parmi les patients consultant au Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie

Anca-Maria Kamli-Berciu

► **To cite this version:**

Anca-Maria Kamli-Berciu. Étude épidémiologique sur le mésusage des antalgiques opioïdes parmi les patients consultant au Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie. Médecine humaine et pathologie. 2019. hal-03297717

HAL Id: hal-03297717

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297717>

Submitted on 18 Oct 2021

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

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



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée
par

Anca-Maria KAMLI-BERCIU

le 27 mai 2019

**ÉTUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE SUR LE MÉSUSAGE DES ANTALGIQUES
OPIOÏDES
PARMI LES PATIENTS CONSULTANT AU CENTRE DE SOINS,
D'ACCOMPAGNEMENT
ET DE PRÉVENTION EN ADDICTOLOGIE**

Membres du jury :

Président :

M. le Professeur Raymund SCHWAN, Professeur

Président Juges :

M. le Professeur Pierre GILLET, Professeur

Juge

M. le Professeur Paolo DI PATRIZIO, Professeur

Juge

Mme. le Docteur Sarah VIENNET, Docteur

Juge

Mme. le Docteur Daniela DOBRE, Docteur

Juge

M. le Docteur Michael BISCH, Docteur

Juge et Directeur



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**



FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY

**Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de
Médecine Professeur Marc
BRAUN Vice-doyenne**

Pr Laure JOLY

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Julien SCALA-BERTOLA

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Laure JOLY

SIDES : Dr Julien BROSEUS

Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Mathias POUSSEL

International : Pr Jacques HUBERT *Vie*

Facultaire : Dr Philippe GUERCI

Président de Conseil Pédagogique : Pr Louise TYVAERT

Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
Jean-Louis BOUTROY – Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER – Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Emile de LAVERGNE Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ -Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean- Pierre MALLIÉ Philippe MANGIN – François MARCHAL - Jean- Claude MARCHAL – Yves MARTINET - Pierre MATHIEU Michel MERLE Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET – Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel

SIBERTIN-BLANC Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER – Denis ZMIROU

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Pierre CRANCE - Gilbert FAURE
Bernard FOLIGUET - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - François KOHLER
Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Yves MARTINET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Luc PICARD
François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^e sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER – Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^e sous-section : (Physiologie)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL

3^e sous-section (Biologie cellulaire)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : (Nutrition)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : (Parasitologie et Mycologie)

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4^e sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*) Professeur

Pierre FEUGIER

2^e sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3^e sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^e sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

**48^e Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{re} sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^e sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY **3^e**

sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : (*Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie*)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

49^e Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD - Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^e sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^e Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^e sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^e sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ;

addictologie) Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : (Chirurgie viscérale et digestive)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^e Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie) Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN
- Professeure Gisèle KANNY Professeure Christine PERRET-GUILLAUME –
Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

3^e sous-section : (Médecine générale)
Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^e Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : (Pédiatrie)
Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^e sous-section : (Chirurgie infantile)
Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^e sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)
Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^e sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)
Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)
Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^e sous-section : (Ophtalmologie)
Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3^e sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)
Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^e Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL Professeur
Walter BLONDEL

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE Professeure
Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE Professeure
Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeure associée Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Antoine VERGER

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^e sous-section : (*Physiologie*)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^e sous-section : (*Parasitologie et mycologie*) Docteure

Anne DEBOURGOGNE

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2^e sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^e sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI (stagiaire)

2^e sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4^e sous-section : (*Génétique*) Docteure

Céline BONNET

48^e Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Docteur Philippe GUERCI (stagiaire)

2^e sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^e sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ;*

***addictologie*)** Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^e Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

4^e sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie) Docteur
Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^e sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)
Docteur Fabrice VANHUYSE

4^e sous-section : (Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire)
Docteur Nicla SETTEMBRE (stagiaire)

52^e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

**1^{re} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ;
addictologie)** Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony
LOPEZ **2^e sous-section : (Chirurgie viscérale et digestive)**
Docteur Cyril PERRENOT

**54^e Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT,
GYNECOLOGIEOBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

4^e sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale) Docteur
Eva FEIGERLOVA (stagiaire)

**5^e sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie
médicale)** Docteur Isabelle KOSCINSKI

55^e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)
Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST **19^e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE** Madame Joëlle
KIVITS

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE Madame

Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Madame Ketsia HESS - Monsieur
Christophe NEMOS

66^e Section : PHYSIOLOGIE Monsieur

Nguyen TRAN **69^e Section :**

NEUROSCIENCES Madame Sylvie
MULTON

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE - Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY
(1982)

*Centre de Médecine Préventive,
Houston (U.S.A)*

Professeur Pierre-Marie GALETTI
(1982)

*Brown University, Providence
(U.S.A)*

Professeure Mildred T. STAHLMAN
(1982)

*Vanderbilt University, Nashville
(U.S.A)*

Professeur Théodore
H.SCHIEBLER (1989)

*Institut d'Anatomie de Würzburg
(R.F.A)*

Professeur Mashaki KASHIWARA
(1996)

Université de Bonn (Allemagne)

*Research Institute for
Mathematical
Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-
PAPADOPOULOS (1996)

Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Ralph GRASBECK
Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur Duong Quang TRUNG
(1997)

*Université d'Hô Chi Minh-Ville
(VIËTNAM)*

Professeur Daniel G. BICHET
(2001)

Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON
(2005)

*Institute of Technology, Atlanta
(USA)*

Professeur Brian BURCHELL
(2007)

*Université de Dundee (Royaume-
Uni)*

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)

Professeur Martin EXNER (2012)

Remerciements

A mon Maître et Président de thèse,

Monsieur le Professeur Raymund SCHWAN

Professeur des Universités de Psychiatrie

Praticien Hospitalier - Centre Psychothérapique de Nancy

Quel immense honneur pour moi que vous ayez accepté de me confier ce travail de thèse et
pour cela je vous en remercie infiniment.

Vous m'avez encadré tout au long de ce travail et m'avez fait partager vos brillantes intuitions. Je ne saurai, vous remercier assez pour votre gentillesse, votre disponibilité permanente ainsi que pour les nombreux encouragements que vous m'avez prodigués.

A mon Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Pierre GILLET

*Professeur des Universités de Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique ;
addictologie*

Praticien Hospitalier - Centre Régional de Pharmacovigilance de Lorraine

Un grand merci pour avoir accepté de juger mon travail, je vous en suis très reconnaissante.

Je tiens à exprimer ici toute ma gratitude pour votre participation à ce jury ainsi que pour
l'intérêt que vous avez porté à ce travail de thèse.

A mon Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Paolo DI PATRIZIO

Professeur des Universités de Médecine Générale, PU-MG

*Directeur du DMG et Coordonnateur régional du DES Médecine Générale UFR
de Médecine de Nancy, Université de Lorraine*

Vous avez accepté de juger mon travail et pour cela, je vous en suis vraiment reconnaissante.

Il me tient à cœur de vous exprimer ici toute ma gratitude, pour votre participation à ce jury,
mais aussi pour l'intérêt que vous avez porté à mes travaux lors de l'écriture de cette thèse.

Madame le Docteur Sarah VIENNET

Docteur en Psychiatrie

*Praticien Hospitalier - Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en
Addictologie*

C'est avec toute ma sincérité que je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

J'ai eu la chance de pouvoir échanger avec vous au sujet des projets de recherche lors de mon stage au Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie.

Un grand merci pour votre gentillesse, vos précieux conseils ainsi que pour votre
disponibilité.

Veillez être assurée de ma reconnaissance et de mon plus grand respect.

Madame le Docteur Daniela DOBRE

Docteur en Santé Publique

Praticien Hospitalier - Centre Psychothérapique de Nancy

Il me sera très difficile de vous remercier assez pour toute l'aide que vous m'avez apporté lors de ce travail de thèse. Sachez que c'est grâce à vous que j'ai pu le mener à son terme. Je voudrais également vous dire un grand merci pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ces travaux. Je suis ravie d'avoir pu travailler en votre compagnie, car outre votre appui scientifique, vous avez toujours été là pour me soutenir et me conseiller au cours de l'élaboration de cette thèse.

A mon Directeur de thèse et Juge,

Monsieur le Docteur Michael BISCH

Docteur en Psychiatrie

Praticien Hospitalier - Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en

Addictologie

Merci pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de diriger ce travail de thèse. Vous m'avez offert la chance de pouvoir travailler avec vous lors de mon stage au Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie. Je vous remercie grandement pour m'avoir transmis votre expérience, pour votre indéniable soutien, ainsi que pour vos précieux conseils. Je tiens encore à vous exprimer toute ma gratitude pour votre disponibilité ainsi que pour nos échanges réguliers.

À toutes les personnes qui m'ont aidé dans la réalisation de ce travail de thèse. Un immense merci à tous les médecins qui ont accepté de me confier leurs patients. À toutes les équipes des services qui m'ont accueillie à bras ouverts au cours de mes stages d'internat et qui m'ont permis une réelle progression dans ma pratique. Aux médecins qui m'ont fait totalement confiance tout au long de ma formation et qui m'ont accueillie dans leur service :

Dr

Defranoux, Dr Senninger, Dr Blanc, Dr Blanchard, Dr Zerrouk, Dr Gillet, Dr Carmaux, Dr Olivier, Dr Scheifler, Dr Meyer

À ma famille,

À mes parents Ion et Maria, pour leur soutien au cours de ces 30 dernières années,

À ma sœur Claudia pour tout son soutien,

À mes grands-parents, aujourd'hui disparus, mais qui resteront à jamais gravés dans ma mémoire.

À mes co-internes, Sophie, Samuel, Alicia, Guillaume, Vanessa, Laura, Nicolas, Livia, Charles, Gil, Aurelie, Marie, Geraldine, Baptiste, Eve, Audrey, Majda, Paulin.

À mes Amis et Chères Personnes,

Lucian, Medana, Oana, Nora, Adelina, Ana, Dana, Teo, Alexandru, Bogdan, Valentina, Julien, Alexandros, Sandos, Guillaume, Roxana, Jean-Baptiste

Merci !

SERMENT

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

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

TABLE DES MATIÈRES

Remerciements.....10

Serment.....17

TABLE DES MATIÈRES

1. PRÉSENTATION DU SUJET

Introduction.....19

Douleur chronique non-cancéreuse.....22

Les antalgiques opioïdes.....25

Les troubles liés à l'utilisation des antalgiques opioïdes.....32

Le contexte de notre étude.....35

Résumé de notre étude.....37

2. ARTICLE

Abstract.....41

Introduction.....43

Methods.....44

Results.....46

Discussion.....48

Conclusion.....53

References.....58

3. CONCLUSION

Résultats.....62

Limites de notre étude.....63

Conclusions et perspectives.....64

BIBLIOGRAPHIE.....69

ANNEXE.....75

RÉSUMÉ DE LA THÈSE.....85

1. Présentation du sujet

Introduction

La douleur, qui provoque des souffrances physiques et psychiques, est un problème de santé publique et peut ainsi devenir un handicap responsable d'une dégradation de la qualité de vie mais aussi occasionner des coûts assez importants à la société.

La douleur est une pathologie résistante lorsqu'elle devient chronique, et bien que de nombreux traitements pharmacologiques et non pharmacologiques soient accessibles, la gestion d'un patient souffrant des douleurs n'est pas systématiquement aisée et nécessite, dans des nombreux cas, une équipe pluridisciplinaire.

Dans la littérature spécialisée, nous constatons qu'un certain nombre de facteurs psychosociaux prédisposent au développement de la douleur chronique, tels que l'état psychologique du patient, la perception de la douleur et l'invalidité provoquée par la douleur.

Aux Etats-Unis, la prévalence de la douleur chronique non cancéreuse constitue la cause la plus coûteuse, concernant les invalidités de longue durée (1). Elle a été estimée à 11,2% de la population adulte (2). Et une revue de la littérature spécialisée nous informe que la prévalence de la douleur chronique modérée à sévère, en Europe, est estimée à 19% environ (3).

Les antalgiques opioïdes se sont imposés dans la prise en charge de la douleur non-cancéreuse tout au long de ces dernières années aux Etats-Unis, au Canada, au Royaume-Unis, en France, ainsi qu'en Australie.

Depuis le premier rapport en 1994 (4) sur la prise en charge insuffisante de la douleur en France, les indications de prescriptions des antalgiques opioïdes sont devenues moins strictes et se sont étendues aux douleurs chroniques non cancéreuses avec entre autres, les recommandations de Limoges (5-6).

Selon la Société Française de l'Etude et de Traitement de la Douleur, il y a au moins 12 millions de français qui souffrent de douleurs chroniques et c'est 70% d'entre eux qui ne reçoivent pas un traitement approprié pour soulager leur douleur (7).

Seulement moins de 3% des patients souffrant de douleurs chroniques peuvent bénéficier d'une prise en charge de la douleur dans des centres spécialisés (7). En effet, à l'heure actuelle, il n'existe qu'un réseau de 254 centres spécialisés et lieux de consultation pour la douleur sur l'ensemble du territoire français.

La démystification de l'usage de la morphine par l'utilisation des antalgiques opioïdes dans le traitement de la douleur chronique non cancéreuse a permis de remarquables progrès dans le traitement de la douleur.

La consommation des antalgiques opioïdes pour le traitement de la douleur chronique non cancéreuse connaît un accroissement vertigineux dans les années 2005. Elle est impulsée, d'une part, par un mouvement médical et politique qui s'appuie sur des recommandations médicales et, d'autre part, sur les messages transmis par l'industrie pharmaceutique, comme, par exemple, l'absence de doses maximales ainsi que l'absence de variabilités interindividuelles justifiant l'augmentation des doses jusqu'au soulagement du patient.

L'abus des médicaments sur ordonnance peut avoir de graves conséquences médicales. Cette hausse des abus au cours des 15 dernières années se reflète par une augmentation du nombre de visites aux services des urgences en 2009. Ainsi, ce sont 1,2 million de visites aux services des urgences qui concernaient l'utilisation de produits pharmaceutiques non médicaux, et 50% de ces visites étaient liées à l'utilisation non médicale d'antalgiques opioïdes (8-9).

De 2004 à 2008, le taux estimé de visites aux services des urgences utilisant des antalgiques opioïdes à des fins non médicales a doublé, passant de 49 à 100 000 à 101 pour 100 000 (10).

Aux Etats-Unis, la mortalité par surdosage a augmenté : parmi les 47 005 décès liés au

surdosage médicamenteux, 28 647 décès (60,9%) impliquaient un opioïde (11). En 2017, ce chiffre s'élevait à près de 50.000 (12). Les opioïdes ont été impliqués dans plus de décès liés à la drogue que d'autres drogues, soit 63,1% des décès par overdose, toutes substances confondues, dépassant ainsi le nombre de décès causés par une surdose d'héroïne ou de cocaïne combinée (12-13).

En Europe, le nombre de décès par overdose en 2017 serait de 7109 et les opioïdes seraient quant à eux impliqués dans près de 8% de ces décès (14).

En France, dans l'enquête DRAMES (Décès en Relation Avec l'Abus des Médicaments et de Substances), qui concerne les usagers de produits illicites, les opioïdes sous prescription ont été impliqués dans 58 cas, soit 14% des décès « directs » liés à des antalgiques opioïdes (15).

La prescription des antalgiques opioïdes dans le traitement de la douleur chronique non cancéreuse fait encore l'objet de nombreux débats car, d'une part de nombreux médecins hésitent à prescrire des opiacés, et d'autre part, certains médecins en prescrivent sans tenir compte des conséquences néfastes qu'ils peuvent entraîner pour les patients.

La première partie a pour objectif de résumer sommairement les connaissances de base sur la physiopathologie de la douleur. La deuxième partie de ce travail sera quant à elle consacrée au phénomène addictif, et précisera les spécificités liées à l'addiction aux antalgiques opioïdes. Et enfin, dans la dernière partie, une présentation sera faite des différents facteurs de risque de mésusage ou d'addiction aux antalgiques opioïdes.

Douleur chronique non cancéreuse

La définition proposée par l'International Associations for the Study of Pain (l'Association Internationale pour l'Etude de la Douleur) (16) énoncée en 1979 et adoptée par l'Organisation Mondiale de la Santé en 1986 (17), décrit la douleur comme « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à un dommage tissulaire présent ou potentiel, ou décrite en termes d'un tel dommage ».

Cette définition évite de créer un lien direct entre les stimuli de la douleur et considère que l'absence des lésions physiques détectables ne doit pas discréditer la parole du patient. La douleur existe lorsque la personne prétend la ressentir même si la cause n'est pas identifiée.

a) Douleur aiguë

La douleur aiguë est un symptôme qui se manifeste par une sensation intense et brûlante et qui fait partie d'un tableau clinique d'évolution rapide. La composante affective et émotionnelle se manifeste habituellement par l'anxiété. La douleur aiguë est une douleur qui se développe en moins de trois mois et a pour objectif de protéger le corps. C'est un signal d'alarme bénéfique qui fait appel à un diagnostic et à un traitement étiologique (18).

b) Douleur chronique

La douleur chronique est définie comme suit par l'OMS : une douleur "permanente ou récurrente" et qui dure généralement plus de 3 à 6 mois et / ou peut avoir des conséquences majeures et diverses sur le caractère invasif de la douleur, sur l'expérience et sur l'absence de maladie évolutive (19). La douleur chronique se caractérise par un syndrome multidimensionnel exprimé par l'individu qui en souffre.

La douleur chronique est aussi déterminée par des troubles psychosociaux et psychiatriques, comme par exemple les influences liées à la culture, le soutien social, ou encore les troubles de l'humeur ainsi que les troubles liés à l'utilisation de substances.

Ces classifications de la douleur rendent moins compliquée une réalité complexe au sein de laquelle la douleur aiguë et chronique est induite par plusieurs mécanismes centraux et périphériques qui interagissent de façon continue les uns avec les autres et avec une multitude de systèmes de modulation de la douleur. Les perturbations ultimes dans la perception de la douleur sont induites par des mécanismes neurophysiologiques et d'autres systèmes afférents.

La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle qui s'organise autour de quatre facteurs principaux : l'élément sensoriel, l'élément affectif et émotionnel, l'élément cognitif et l'élément comportemental.

Composante sensori-discriminative

La composante sensorielle induit de multiples processus neurophysiologiques qui permettent le déchiffrement du message douloureux en termes de durée et d'évolution (court, continu, chronique et récurrent), ou encore l'intensité des messages nociceptifs ou leur localisation. Tout comme avec d'autres systèmes sensoriels, le déchiffrement du message nociceptif n'est pas totalement proportionnel au stimulus et peut ainsi varier en fonction de l'individu, mais aussi en fonction d'un même individu dans des contextes qui s'avèrent différents.

La composante sensorielle induit un certain nombre de mécanismes neurophysiologiques autorisant le décodage du message douloureux en termes de durée, de localisation, de qualité, de type, etc.

Composante affective et émotionnelle

Si la douleur prend une place particulière parmi les perceptions, c'est à cause de sa composante affective particulière qui fait partie intégrante de l'expérience douloureuse et qui

lui confère le ton gênant, agressif, douloureux et difficilement supportable. Si une douleur intense fait appel à un traitement symptomatique, c'est à cause de son impact négatif sur la personne concernée.

La composante affective et émotionnelle est liée au caractère et à la personnalité de l'individu. C'est cette même composante qui est le plus souvent mise en évidence en cas de douleur chronique ou en cas de décompensation psychopathologique.

Cette composante affective peut s'étendre aux états émotionnels proches comme l'anxiété ou la dépression.

Composante cognitive

Le terme cognitif fait appel à l'ensemble des processus mentaux qui accompagnent et perçoivent la perception en adaptant les réponses comportementales : processus d'attention, d'anticipation ou de détournement, interprétations et valeurs attribuées à la douleur, au langage et à la connaissance de la douleur avec des phénomènes de mémoire d'expériences passées douloureuses et qui s'avèrent décisifs sur le comportement à adopter.

La composante cognitive correspond aux processus mentaux d'interprétation de la douleur, que la personne connaît, pense ou croit connaître à propos de la douleur. Ces processus peuvent influencer la perception de la douleur.

Composante comportementale

La composante comportementale intègre toutes les manifestations verbales et non verbales de la douleur que l'on peut observer chez les personnes qui en souffrent : la composante verbale (pleurer, se plaindre), la composante posturale (position antalgique, agitation ou immobilité) ainsi que la composante physiologique.

Ces manifestations peuvent apparaître en réponse à une douleur perçue et dont proportionnelles à son importance. Mais elles confèrent aussi une fonction de communication avec l'entourage du patient.

L'apprentissage précoce, qui est basé sur l'environnement familial et ethnoculturel, ainsi que sur les normes sociales, l'âge et même sur le sexe, est susceptible d'altérer la réponse actuelle d'une personne. Les réactions de l'entourage peuvent interférer avec le comportement douloureux du patient et contribuer à son maintien. C'est pourquoi la douleur chronique a systématiquement une composante culturelle et sociale.

Afin de gérer correctement la douleur chronique, il s'agit en premier lieu de réaliser une évaluation complète et approfondie de la douleur de l'individu afin de l'orienter au mieux et de lui proposer le meilleur traitement possible.

Généralement, le traitement repose sur la plurimodalité et la collaboration multidisciplinaire, mais aussi sur le suivi, l'éducation ainsi que sur la réassurance des patients.

Les antalgiques opioïdes

Les Sumériens de Mésopotamie ont été parmi les premiers à cultiver le pavot vers 3400 av J-C. C'était une plante qui leur procurait l'apaisement et ils l'appelaient « la plante de la joie ». L'utilisation de l'opium n'est donc pas apparue en Chine (20). Le pavot s'est finalement étendu à l'intégralité du monde antique et ce, au travers de toutes les grandes civilisations d'Europe et d'Asie. L'Espagne, le Portugal puis l'Angleterre et la Hollande deviennent alors les initiateurs du commerce de l'opium et ce dernier a été utilisé pour traiter la douleur et une multitude d'autres maladies.

C'est en 1803 que la morphine est extraite de l'opium par Friedrich Sertürner, un assistant en pharmacie allemand (21), pendant des expériences visant à isoler les principes actifs de l'opium. L'usage de la morphine sous-cutanée se pratiquait pour les blessés de guerre. Le monde entier s'est réjoui du fait que ce produit miracle soulageait énormément de maux, mais cette croyance d'une molécule sans danger s'est effondrée vers 1860 car des données significatives ont émergé concernant des overdoses par morphine. En effet, un tiers des intoxications létales était la conséquence d'overdoses d'opium.

C'est en 1874 que le chimiste allemand Heinrich Dresser crée la diacétylmorphine afin de soigner la dépendance morphinique mais sans provoquer d'accoutumance, mais elle se révélera finalement plus addictogène que l'opium et la morphine.

Par la suite, ce sont d'autres alcaloïdes qui sont isolés, comme la codéine et la thébaine. Inquiétés par le phénomène d'opiomanie depuis l'arrivée massive de migrants, les Etats-Unis mobilisent le droit international public. Se rejoignent alors une morale naissante allant à l'encontre de l'usage de drogues et une économie florissante des opiacés de synthèse à usage médical afin de mobiliser la législation internationale sur la réglementation des drogues. La conférence de Shanghai de 1909 et la conférence de la Haye en 1912 finissent par aboutir à la signature d'une convention internationale sur l'opium. Cela conduira à la création en 1921 de la Commission Consultative de Contrôle de l'Opium. Il s'agira du premier organe de contrôle international des drogues.

Le terme opioïde désigne toute substance endogène et synthétique, qui produit des effets analogues à la morphine, et qui est bloquée par un antagoniste (22).

Les opioïdes sont donc classés en fonction de leur structure chimique : en opioïdes naturels (la morphine, la codéine, la thébaine, la noscapine et la papavérine), en opioïdes semi-synthétiques, qui peuvent être obtenus par transformation de la morphine (héroïne, buprénorphine,

hydromorphe, oxycodone) et synthétiques (tramadol, mépéridine, fentanyl, alfentanil, sufentanil, rémifentanil, méthadone).

La substitution des groupements hydroxyles ou azotés de la morphine permet ainsi de créer des dérivés morphiniques ayant tous comme but de conserver les propriétés pharmacologiques de la morphine tout en réduisant la dépendance physique. Les opiacés dits synthétiques sont obtenus par synthèse de composés n'ayant aucune analogie structurale avec la morphine (23). Les opioïdes peuvent être également classifiés en termes d'action pharmacologique sur les différents types de récepteurs : agoniste pur (morphine, fentanyl), agonistes faibles (codéine, méthadone, dextropropoxyphène), agonistes partiels et agonistes-antagonistes mixtes buprénorphine, nalorphine, pentazocine, nalbuphine) et antagonistes (naloxone, naltrexone). Certaines substances telles que la buprénorphine ou la nalbuphine peuvent être agonistes partiels pour un certain sous-type de récepteurs opioïdes et antagonistes pour un autre. Les opiacés agissent sur des récepteurs spécifiques qui sont appelés récepteurs aux opiacés ou opioïdes et identifiés au début de l'année 1973 par des chercheurs américains (24-25). C'est au début des années 1990 que des scientifiques sont parvenus à cloner et à caractériser les molécules faisant partie de la famille des récepteurs opioïdes : mu (« μ »), delta (« δ ») et kappa (« κ ») (26-27). Ils sont localisés à des endroits stratégiques pour effectuer un contrôle central et périphérique des voies de la douleur, et peuvent ainsi produire une analgésie par action à trois niveaux différents des voies de la douleur : au niveau central (dans les régions impliquées dans la transmission et la modulation du message nociceptif), au niveau de la moelle (ils sont retrouvés principalement au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière, et au niveau du ganglion rachidien) et également en périphérie.

C'est en 1994 qu'un quatrième récepteur opioïde a été cloné (ORL1). Il est utilisé en tant que récepteur pour un peptide endogène, appelé nociceptine ou norphanine (28). Ce récepteur

présente une grande similarité avec les autres récepteurs opioïdes, et spécialement avec le récepteur « κ » mais il n'a pas d'affinité pour les ligands classiques de ces récepteurs comme la naloxone (29). L'activation des récepteurs ORL1 annule l'effet analgésique des récepteurs opioïdes et il s'agit par conséquent d'un système anti-opioïde.

Le système opioïde endogène qui est un des neuromodulateurs qui contrôle une série de fonctions, est formé par les récepteurs aux opiacés et par les peptides opioïdes endogènes qui sont produits par l'organisme (enképhalines, endorphines, dynorphines). Les fonctions les plus remarquables sont la perception de la douleur, les réponses au stress, le contrôle des réponses émotionnelles et celles qui modulent aussi les systèmes endocriniens et immunitaires (30). Les effets analgésiques périphériques des opioïdes ont été principalement observés au travers de conditions pathologiques comme l'inflammation ou encore lors de l'atteinte neuropathique. Dans des conditions de stress ou lors de la libération de cytokines, les peptides opioïdes endogènes qui se lient au niveau des cellules immunitaires par les ligands opioïdes endogènes vont être libérés localement afin de produire les effets analgésiques.

Les récepteurs « μ » sont les récepteurs les plus impliqués dans l'analgésie des opioïdes, qui possèdent une action agoniste analgésique et leurs actions antagonistes sont l'hyperalgésie, une récompense réduite liée à l'alcool, au THC et à la nicotine.

- a) Les agonistes « μ » reproduisent des effets similaires à la morphine. Ils ont une action centrale, en agissant sur les récepteurs « μ » et ils détiennent une efficacité faible sur les récepteurs « δ » et « κ ». Les agonistes « μ » sont la morphine, le fentanyl, l'hydromorphone, l'oxycodone, la méthadone et la péthidine.
- b) Les antagonistes partiels « μ » sont la buprénorphine, un morphinique semi-synthétique qui est dérivé de la thébaine et qui possède une activité agoniste partielle sur les récepteurs « μ » et antagoniste sur les récepteurs « κ ».

c) Les antagonistes ont un effet antalgique nul et s'opposent aux différents effets des opioïdes. La naloxone bloque tous les récepteurs opioïdes excepté le récepteur ORL 1. Elle est principalement utilisée lors de surdosage aux opioïdes afin de traiter la dépression respiratoire ou encore l'arrêt respiratoire.

L'ensemble des récepteurs « δ » ont une action analgésique plus faible que celle des récepteurs « μ ». L'action agoniste de récepteurs entraîne des effets convulsivants, antidépresseurs, anxiolytiques et modifie la mobilité intestinale. Leur action antagoniste induit une hyperalgésie dans la douleur inflammatoire chronique. Elle diminue également la tolérance à l'analgésie morphiniques, elle accroît, en même temps, l'anxiété, la dépression et agit aussi sur la consommation d'alcool.

Les récepteurs « κ » agissent indirectement sur la nociception, en modulant l'action sur le récepteur « μ ». Leur action analgésique est plus faible que celle des récepteurs « μ », avec un effet aversif, une catatonie, un effet psychodysléptique et aussi une hyperthermie.

Toutes ces différences dans les interactions des récepteurs sont clairement liées à l'utilisation clinique des médicaments opioïdes et à leur implication en matière d'abus. Les opioïdes agoniste-antagoniste sont moins attrayants que les agonistes purs chez l'ensemble des individus qui présentent un mésusage des antalgiques opioïdes. Le risque de mésusage d'un opioïde est déterminé par une multitude de facteurs, dont notamment la lipophilie du médicament et son affinité de liaison pour le récepteur « μ ». Et, même si d'autres caractéristiques pharmacocinétiques et physico-chimiques sont susceptibles de jouer un rôle dans la variation de ces effets, on en sait relativement peu sur les interactions entre ces processus chez l'être humain.

Des considérations similaires peuvent nous aider à déterminer pourquoi plusieurs antalgiques opioïdes (tels que l'hydromorphone, le fentanyl, la morphine et l'oxycodone) ont un potentiel d'abus similaire à celui de l'héroïne, voir supérieur dans certains cas.

Quand un antalgique opioïde se lie à des récepteurs, l'analgésie peut éventuellement être accompagnée de nombreux effets secondaires liés à l'activation des récepteurs impliqués dans d'autres fonctions. Ceux-ci peuvent inclure des effets médiés par des mécanismes périphériques ou centraux tels que la réduction du péristaltisme, des démangeaisons ou encore des effets primaires du système nerveux central, tels que le myosis, la somnolence et la dépression respiratoire. Les mécanismes centraux conduisent aussi à des modifications associées à l'hyperalgésie et à une diminution de la réponse aux opioïdes appelée tolérance. La douleur et la dépendance partagent des voies physiologiques communes et en particulier celles qui impliquent des antalgiques opioïdes et produisent des interactions complexes, chacune affectant l'autre. En effet, la présence de douleurs chroniques peut avoir pour conséquence d'influencer le développement du comportement de dépendance et son évolution, et inversement.

La tolérance ou l'accoutumance médicamenteuse sont des concepts pharmacologiques et désignent l'affaiblissement d'un effet pharmacologique ou la nécessité d'élever la dose nécessaire afin d'obtenir un effet pharmacologique similaire lors de l'administration répétée d'un médicament. Ceci peut se développer dans les 12 à 24 heures suivant l'administration de morphine.

Certaines hypothèses physiopathologiques qui peuvent expliquer la tolérance démontrent la possibilité d'une diminution du nombre de récepteurs et/ou leur désensibilisation, ainsi que la mise en garde de la régulation des voies de la douleur qui ne dépendent pas des opioïdes.

La tolérance morphinique n'est pas observable uniquement dans des situations de traitements chroniques. Elle a aussi été rapportée lors d'administrations aiguës. Et, même si la tolérance à la plupart des effets secondaires des opioïdes (comme la dépression respiratoire, la sédation ou encore la nausée) semble être courante, il existe moins de preuves d'une tolérance clinique significative aux opioïdes par rapport aux effets analgésiques (31-32). Cependant, malgré l'observation selon laquelle la tolérance aux effets analgésiques des médicaments opioïdes pourrait être une cause principale moins fréquente de la diminution des effets analgésiques dans les conditions cliniques, des rapports d'études expérimentales ont montré que la douleur de certains patients s'aggraverait face à l'escalade de la dose (33).

Elle s'associe à un état d'hyperalgésie induite par les opioïdes qui se développe parallèlement à la tolérance et les mécanismes neurobiologiques sous-tendant ces actions semblent communs (34).

Lorsqu'un individu consomme une substance, ce dernier peut éventuellement développer une tolérance à des substances semblables d'un point de vue pharmacologique. Il s'agit de la tolérance croisée. Concernant les opioïdes, la tolérance croisée est partielle ou incomplète. Cela signifie que lorsqu'un individu change de médicament opioïde, on pourra observer une tolérance à l'égard de certains effets uniquement. C'est le principe que l'on recherche avec la rotation des opioïdes : on cherche à éliminer la tolérance de l'effet antalgique en même temps que l'on améliore la tolérance aux effets non désirés, et cela en s'appuyant sur les propriétés de tolérance croisée partielle de la rotation des opioïdes.

Un phénomène d'hyperalgésie peut être induit par une exposition longue aux opioïdes et plus spécifiquement à des doses élevées. Cela se manifeste cliniquement par une augmentation de la sensibilité à la douleur, autrement dit par une hyperalgésie provoquée par les opioïdes (35-36).

Cette hyperalgésie s'observe de plus en plus fréquemment dans la mesure où le nombre d'individus, à qui on administre des opioïdes afin de soulager des douleurs chroniques non cancéreuses intenses, évolue en augmentant.

Dans la thérapie aux opioïdes à long terme, l'hyperalgésie représente une complication aujourd'hui bien identifiée du processus pro-nociceptif qui lui est lié, mais par contre elle se différencie de la tolérance aux opioïdes (37). Cependant, au contraire de la tolérance, l'hyperalgésie ne peut être combattue par une augmentation de la dose, dans la mesure où elle constitue une forme de sensibilisation à la douleur induite par la molécule dans le système nerveux central (38). Dans l'hyperalgésie, la douleur est aggravée par une augmentation de la dose d'opioïdes, et est paradoxalement améliorée en réduisant ou en supprimant l'opioïde. Nous pouvons dire qu'il y a une iatrogénie sous-estimée des antalgiques opioïdes dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses. Une dépendance physique et une tolérance physique cliniquement pertinentes peuvent survenir en cas d'utilisation à court ou à long terme d'un antalgique opioïde, en particulier d'un agoniste pur.

Les troubles liés à l'utilisation des antalgiques opioïdes

L'addiction aux drogues est une maladie psychiatrique qui entraîne des perturbations adaptatives au niveau des circuits de la récompense. Le système endogène opioïde est impliqué dans le développement de l'addiction par la distribution des récepteurs et ses peptides opioïdes au niveau de l'aire tegmentaire ventrale, noyau accumbens, l'amygdale, qui sont associées aux circuits de récompense (39).

C'est en la capacité d'activer les circuits de récompense du cerveau, que se situe le point commun pour l'activation des mécanismes addictifs induits pour l'ensemble des drogues (40).

Le système dopaminergique mésolimbique est directement lié aux effets renforçants qui sont portés par l'ensemble des drogues. Les antalgiques opioïdes, par l'activation du récepteur « mu », induisent un comportement addictif augmentant l'activité des neurones dopaminergiques mésolimbiques et les niveaux extracellulaires de dopamine dans le noyau accumbens (41), ce qui le relie aux effets renforçant.

L'augmentation des taux extracellulaires de dopamine au niveau du noyau accumbens est corrélée à un changement de comportement qui se renforce avec la répétition des prises. C'est-à-dire, que pendant le temps pendant lequel le taux de dopamine est élevé, les événements de l'environnement et les sensations psychiques s'associent à la notion de récompense. Ce phénomène est nommé sensibilisation comportementale, ou tolérance inverse.

Le seuil extracellulaire de dopamine dans le noyau accumbens est différent selon l'obtention ou non de la récompense attendue :

- dans l'anticipation et l'attente de la récompense, du plaisir, le niveau de dopamine augmente ;
- lors de la récompense, il retourne à son niveau basal ;
- en l'absence de la récompense attendue, le taux de dopamine chute en dessous du seuil basal, ce qui est à l'origine des signes de manque clinique (sensation de mal être, anxiété, irritabilité).

La répétition dans l'administration de ces drogues produit des modifications dans les circuits de récompense, ce qui induit des changements progressifs du comportement et conduit au développement de l'addiction.

Les modifications au niveau du circuit de récompense vont persister longtemps même après l'arrêt de la consommation de ces drogues (42). Toutefois, des processus neurochimiques différents des systèmes dopaminergiques participent aux changements adaptatifs qui mènent à l'addiction. Le système opioïde s'est imposé comme l'un des plus importants systèmes ayant été suggéré comme base commune du mécanisme d'addiction porté par l'ensemble des drogues.

La complexité du diagnostic des troubles liés à l'utilisation de psychotropes se base aussi sur les difficultés à établir une différence entre l'usage, le mésusage et l'addiction. Le recours aux médicaments et le rapport entre l'utilisateur et le produit se sont modifiés au cours du temps selon la culture, le contrôle social et les normes en vigueur (43).

Le contexte de douleur chronique traitée par opioïdes implique la nécessité de critères spécifiques à l'addiction aux antalgiques opioïdes. En effet, le Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux (DSM-IV) présente des limites en termes de repérage diagnostique : la tolérance, la dépendance physique et le syndrome de sevrage sont des critères inhérents à la prise d'opioïdes et, donc, ils ne peuvent pas être considérés comme spécifiques du processus addictif (44). Le DSM-V (45) tend à éviter ces écueils, il combine en un seul diagnostic de "trouble d'utilisation de substance", les diagnostics d'abus et de dépendance à une substance du DSM-IV. Pour chaque substance, des critères pour l'intoxication, le sevrage et les troubles induits par la substance sont décrits.

Le DSM-V associe le diagnostic de dépendance et de l'abus à un seul diagnostic de troubles liés à l'utilisation de substance. Presque tous les critères de ces deux diagnostics ont été ajoutés, à l'exception du retrait du critère de problème juridique récurrent et de l'ajout d'un nouveau critère : le désir (désir ou fort besoin de consommer de la substance). Le seuil de diagnostic d'un trouble lié à l'utilisation de substance conformément au DSM-V est établi selon deux critères et la gravité du trouble augmente avec le nombre de critères valides.

Toute la complexité de ce repérage repose sur les phénomènes pharmacologiques et comportementaux qui se surajoutent et demandent au clinicien une étude fine des diagnostics différentiels.

Le terme "*comportements aberrants liés à l'utilisation de substance*" a été utilisé pour indiquer un large éventail de comportements problématiques de non-observance, dont la nature est

incertaine jusqu'à ce qu'un diagnostic puisse être développé sur la base d'une évaluation clinique intense (46). Certains comportements aberrants liés à la drogue suggèrent fortement l'existence d'une dépendance.

Dans les cas des consommateurs de drogues, la dépendance à l'égard de substances psychoactives est souvent associée à une utilisation inappropriée de drogues psychotropes, comme en témoignent de nombreuses études socio-anthropologiques. Ces abus concernent les modes d'administration, les doses, la fréquence des captures, les modes d'acquisition, les motivations et les contextes d'utilisation. La dépendance aux drogues psychotropes s'ajoute donc à la dépendance à d'autres substances psychoactives.

Le contexte de notre étude

La littérature spécialisée internationale, y compris en France, porte sur les facteurs de risque de mésusage ou d'abus des antalgiques opioïdes dans différents types des populations pour mieux repérer et soigner les patients qui sont à risque. De nombreuses échelles et de nombreux critères de dépistage peuvent être énumérés : critères de Portenoy (47), critères de Savage (48), Opioid Risk Tool (49), Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain (50).

Divers facteurs de risque de développer une dépendance aux opiacés ont été identifiés dans le cadre du traitement de la douleur chronique non cancéreuse :

1) L'âge

Ce sont les sujets d'un âge inférieur à 42 ans qui représentent un facteur de risque pour le mésusage d'antalgiques opioïdes (51-52) dans certaines études et en contradictions avec d'autres études (53). Cependant, c'est la tranche d'âge des plus de 65 ans qui semble être un

facteur de protection (54). D'autre part, le fait d'être exposé très tôt aux opiacés (individus âgés de moins de 13 ans) est, lui aussi, un facteur de risque (55).

2) Le sexe

Les études n'ont pas montré de divergence significative entre les deux sexes en ce qui concerne la prévalence du mésusage d'antalgique opioïde. Toutefois, leur profil peut se différencier ainsi : schématiquement, chez les femmes, l'abus d'opioïdes / la toxicomanie fait partie d'un contexte de souffrance psychologique (56) ; chez les hommes par contre, ce mésusage des antalgiques opioïdes s'inscrit plutôt dans un contexte de polyconsommation.

3) Pathologies psychiatriques / troubles de la personnalité

Les troubles psychiatriques et les troubles de la personnalité sont associés à un risque plus élevé de mésusage aux antalgiques opioïdes (57-58).

4) Antécédents personnels de troubles liés à l'utilisation de substances psychoactives

Plusieurs études ont identifié des antécédents personnels d'addiction (notamment l'alcool, la cocaïne, les benzodiazépines et les opioïdes) comme facteurs de risque de dépendance aux opioïdes dans le cadre d'un traitement antalgique (58-60) ainsi que des antécédents de problèmes liés à la drogue.

5) Antécédents familiaux de troubles liés à l'utilisation des substances psychoactives

Ils ont une influence notable concernant le risque de mésusage d'antalgiques opioïdes car, d'une part, ils affectent le contexte familial (facteur de risque environnemental) et, d'autre part, on note une prédisposition génétique à la dépendance (facteur de risque individuel) (61-62).

Résumé de notre étude

Au cours des deux dernières décennies, dans les pays occidentaux, et avec l'utilisation de la prescription d'opioïdes dans le traitement de la douleur non cancéreuse, une augmentation concomitante des mésusages d'opioïdes sur ordonnance a été observée. On remarque des effets indésirables notables. Les antécédents de trouble lié à l'utilisation de substances sont un facteur de risque connu de mésusage d'opioïdes sur ordonnance.

Les participants à cette étude ont été recrutés au Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en addictologie, situé dans le département Moselle, en France. Nous avons mené une enquête transversale dans une population des sujets adultes (âgés de 18 à 70 ans) présentant un trouble lié à l'utilisation de substances entre octobre 2016 et novembre 2017.

Nous avons utilisé un questionnaire standard pour collecter des données sociodémographiques et les antécédents personnels de trouble lié à l'usage de substances. Au cours de l'entretien, des informations ont également été recueillies sur l'abus des médicaments sur ordonnance. Le diagnostic de maladie psychiatrique devait être établi par un psychiatre dans un centre spécialisé.

L'addiction a été définie comme répondant aux critères du DSM-V et l'existence d'un état de manque apparaît comme un élément central de la dépendance (un désir irrésistible de consommer la substance).

Le mésusage des antalgiques opioïdes sur ordonnance a été défini selon la définition du National Institute of Drug Abuse (Institut National de Lutte contre l'Abus de Drogue) : prendre des médicaments d'une manière ou à une dose autre que celle prescrite, prendre la prescription de quelqu'un d'autre, même s'il agit d'une plainte médicale légitime telle que la douleur, ou encore prendre un médicament afin de ressentir de l'euphorie. Selon cette définition les sujets ont été

classés en utilisateurs des antalgiques opioïdes dans un but thérapeutique ou non thérapeutique, c'est-à-dire mésusage.

Une meilleure connaissance de la prévalence et des facteurs prédictifs de mésusage des antalgiques opioïdes, chez le sujet souffrant présentant des troubles liés à l'utilisation des substances, sera utile en ce qui concerne l'amélioration de la surveillance (surtout par rapport au risque d'overdose) et l'amélioration de la prise en charge de la douleur non-cancéreuse chez des personnes à haut risque d'abus et mésusage.

2. ARTICLE

Article en cours de soumission à la revue française *Thérapie*.

Predictive factors of prescription opioid misuse among patients with substance use disorders

Anca-Maria Kamli-Berciu ¹, Michael Bisch ², Sarah Viennet ², Raymund Schwan ^{2,3,4,5}, Di Patrizio Paolo ^{6,7} Daniela Dobre ⁸

Authors affiliations:

1 – Psychiatric Intern, University Lorraine, Faculty of Medicine, Departement of Psychiatry, Metz F-57000, France

2 – Center of Care, Support and Prevention of Addiction, CHU Nancy, Nancy F-54000, France

3 - Faculty of Medicine, University of Lorraine, Nancy F-54000, France 4 - EA7298, INGRES, University of Lorraine, V, France

5 - Clinical Investigation Unit, CIC-INSERM 9501, CHU Nancy, Nancy F- 54000, France

6 – Department of General Medicine, University of Loraine, V, France, Nancy F-5400, France

7 - Laboratoire INTERPSY EA 4432, University of Lorraine, Nancy F-5400, France

8- Department of Medical Informatics and Clinical Investigation Unit, Psychotherapeutic Center of Nancy, Nancy F-54000, France

Corresponding author:

Anca- Maria Kamli-Berciu,

Specialized Hospital Center, Service de Psychiatrie Adulte,

Route d’Ars Laquenexy, 57245 , JURY

E-Mail: anca-maria.berciu@ch-jury.fr

Keywords: opioid misuse, substance use disorder, prescription opioid misuse, psychiatric disease

Body text: 2581 words

Abstract: 261 words

Abstract

Background:

Over the past two decades, with the use of opioid analgesics for the treatment of non-cancer chronic pain, a concomitant rise of prescription opioid misuse has been observed, with notable adverse effects. History of substance use disorder is a known risk factor for prescription opioid misuse.

This study aims to evaluate the prevalence and predictive factors of prescription opioid misuse in patients with various substance use disorders.

Methods:

We conducted a cross-sectional study of adults patients with substance use disorder consulted at the Center of Care, Support and Prevention of Addictions, located in French Moselle Department, between October 2016 and November 2017.

The t-test was used to compare continuous variables and the chi-square test to compare categorical variables. Binomial logistic regression was used to assess the predictors of opioid misuse in the overall population.

Results:

A total of 117 patients were included, the mean age was 38 years, and the majority (73%) were male. Participants in this sample had various substance use disorders: 40% heroin, 36% alcohol, 14% cocaine, 36% tobacco, 22% cannabis and 7% sedative treatment.

In the multivariate logistic regression analysis the following variables associated with prescription opioid misuse : male gender (OR 6,34; 95% CI 1,13-35,46, p=0,04), heroin use (OR 6,14; 95% CI 1,43-26,34, p=0,02) and higher daily doses of morphine (OR 1,05; 95% CI 1,02-1,07; p=0,001)

Conclusion:

In patients with substance use disorder and an opioid prescription for chronic non-cancer pain, there is a high risk of opioid misuse, especially by male heroin patients who are prescribed higher doses of opioids.

I. Introduction

Chronic non-cancer pain is a significant health problem affecting the patient, the family and the society. In the United State, the prevalence of chronic non-cancer pain is estimated at 11.2% of the adult population [1] and is the most common cause of long-term disability [2]. In Europe, the currency of moderate-to-severe non-cancer chronic pain is approximately 19% [3]. Although the origin or the nature of pain varies from patient to patient, treatment modalities are generally similar when it becomes chronic. Thus, over the past decades, in the western world, the governments issued the laws allowing prescription of opioids for the treatment of noncancer pain. This market resulted in excess of opioid prescription and a concomitant rise of opioid misuse, especially in the United States [4-5], with notable adverse effects, such an inadvertent overdose and death [6-10].

In 2009 in the United States, 1.2 million emergency department visits involved the non-medical use of pharmaceuticals, of which 50% were represented by opioids analgesics [11-12]. Opioids were involved in more drug poisoning deaths that other specific drugs, such as exceeding overdose of heroin and cocaine combined [13].

Addiction is not caused by the drug alone, and it is a complex multifactorial disease that requires appropriate assessment and treatment. Many different risk factors for the development of addictive disorders have been described. This includes genetic vulnerability, various biological and sociological factors, and several psychological and psychiatric characteristics [14]. The risk factors for prescription opioid misuse in chronic pain patients include substance use disorder [15-16], family history of substance use disorder [17-18], legal problems [16,17], younger age [15,17,19] and higher doses of opioid medication [18].

History of substance use disorder is a known risk factor for prescription opioid abuse. However little data are available in France regarding the risk of prescription opioid misuse in patients with substance use disorders.

The study aims to evaluate the prevalence and predictive factors of prescription opioid misuse in patients with various substance use disorders.

II. Materials and Methods

Study Design

Participants of this study were recruited at the Center of Care, Support and Prevention of Addiction, located in the French Moselle Department. This center has several affiliations in the East part of France, and its missions are to assure prevention, to guide and to treat patients with addictive behaviors and their entourage. Overall, the Center of Care, Support and Prevention of Addiction is a global support center for all addictive behaviors, whatever the object.

We conducted a cross-sectional study of adult patients (age 18 to 70 years old) with substance use disorder consulted at the center, between October 2016 and November 2017. Inclusion criteria were French-speaking language, a diagnosis of current or past substance use disorder, and the use of opioid treatment.

Exclusion criteria were antecedents of cancer disease.

Patients were interviewed by a psychiatrist and an internal doctor resident, and the purpose of the study was presented. This study was approved by the National French Commission for Informatics and Liberties.

Data collection

We used a standard questionnaire to collect socio-demographic data (age, gender, marital status, education, lifestyle and employment status) and the personal history of substance use disorder (tobacco, alcohol and all the illicit substance, such as cocaine, heroin, cannabis). Also, during the interview information was collected on prescription drug misuse (analgesic opioid and sedative treatment) and the current or past history of psychiatric diseases. The diagnosis of the psychiatric illness had to be established by a psychiatrist in a specialized center.

Substance use disorder was defined as meeting DSM-V criteria for any lifetime drug (excluding prescription). The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders proposes 11 questions, of which the positive response to more than 2 of them strongly suggests the diagnosis of addiction. Among the criteria, the existence of a craving appears as a central element of addiction (an irrepressible desire to consume the substance).

Prescription drug misuse was defined according to the National Institute of Drug Abuse definition: taking medication in a manner or dose other than prescribed; taking someone else's prescription, even if for a legitimate medical complaint such as pain; or taking a medication to feel euphoria. Patients were classified in misusers and non-misusers of prescription drug misuse according to these criteria.

According to the World Health Organization, the analgesics opioids for pain relief in adults categorized into mild opioids (codeine alone or in combination, dihydrocodeine, nefopam, tramadol alone or in combination) and strong opioids (morphine, fentanyl, oxycodone, hydromorphone, nalbuphine, pethidine). The sedative treatment included Alprazolam, Clonazepam, Diazepam, Lorazepam, Oxazepam and Temazepam. Prescription treatment doses were converted to an average daily dose of morphine and valium equivalent. The source of opioids was mainly a prescription from a physician, but the opioids also be given by a friend or

a relative for fee, could have been bought from a drug dealer or a stranger, or stolen from a friend, a relative or a physician's office, clinic or pharmacy.

Statistical analysis

At baseline, continuous variables were described as means and categorical variables as frequencies (percentages). T-test used to compare continuous variables and chi-square test to compare categorical variables. Binomial logistic regression was used to assess the predictors of opioid misuse in the overall population. We included in the multivariate model the clinical variables associated up to $p=0,05$ to the risk of opioid misuse in the univariate logistic analysis. The following variables were included in the analysis: age, sex, marital status, level of education, lifestyle, employment status, substance use disorder (alcohol, tobacco, cannabis, heroin, cocaine), type of opioid treatment, average daily doses of morphine, average doses of diazepam, and antecedents of psychiatric disease. We searched for interactions between significant variables in the overall multivariate model.

All analyses were performed using SPSS version 22. Results were estimated as odds ratio (ORS) with 95% confidence intervals (CIS). The two-tailed significance level was set $p<0,05$.

III. Results

Description of the sample

Of the 202 participants who answered the screening questions, 117 (55%) were entirely eligible for the study. Participants characteristics are presented in Table 1. The mean age of patients was 38 years (range 18 to 59 years), and the majority (73%) were male.

Most participants were unmarried (63%), were residing alone (51%), and completed only high school (49%). Only 28% of the participants were employed and had health insurance.

Importantly, about 50% of the participants had a history of psychiatric pathology.

The majority of oral opioids (89%) used were mild opioids.

The participants to this sample had various, often overlapping substance use disorders: 40% heroin, 36% alcohol, 14% cocaine, 36% tobacco, 22% cannabis and 7% sedative drugs.

Factors associated with opioid misuse disorder

In this specific population, 56 (47.9%) participants were misusers of opioid analgesics (Table 2). As compared to the non-misusers of medication, the misusers were often male ($p=0,0005$), they were users of heroin ($p=0,037$), had daily higher doses of morphine ($p=0,001$), and used more often mild opioids ($p=0,001$).

Logistic regression analysis

In the univariate logistic analysis, the following variables were significantly associated with opioid misuse: male gender (OR 3,63; 95% CI 1,46-9,02), use of heroine (OR 2,21; 95% CI 1,04-4,69), higher daily doses of morphine (OR 1,04; 95% CI 1,02-1,06) and strong oral opioids (OR 15,79 95% CI 1,94-128,35).

In the multivariate logistic regression analysis the following variables remained associated with opioid misuse: male gender (OR 6,34; 95% CI 1,13-35,46; $p=0,04$), heroine use (OR 6,14; 95% CI 1,43-26,34; $p=0,02$) and higher daily dose of morphine (OR 1,05; 95% CI 1,02-1,67; $p=0,001$) (Table 3).

IV. Discussion

To our knowledge, this is the first study that examines the prevalence and the predictors of prescription opioid misuse in a sample of patients with various substance use disorder.

In this specific population of opioid users for chronic non-cancer pain, we found that almost half (47,8%) of the participants were misusers of prescribed opioid treatment. The majority of opioids in this population (83%) were prescribed for mild to moderate pain. Male gender, use of heroin and higher doses of morphine were predictors of opioid misuse.

In our study population, the prevalence of opioid misuse is slightly higher than that of the general population 4,7% (11,5million) [20]. In a French retrospective cohort study conducted in a Health General Insurance database from 2004 to 2015, which covers 77% of the French population, the “doctor-shopping” indicator was used to estimate the misuse of opioid treatment (defined as the practice of users to visit multiple physicians over the same period to obtain multiple prescriptions for otherwise illegal drugs). In this study the “doctor-shopping” has slightly increased for weak opioids (0,08% in 2004 to 0,13 in 2015) while a downward trend was observed for strong opioids (0.72% to 0.33%, $p > 0.05$), despite strong opioids use increasing (75%) in the same period [21].

In the study, we found that male gender is a predictor of prescription opioid misuse. Our results are in line with the findings of other studies performed in various sample populations [22-23]. Male gender predominance may reflect the epidemiology of substance use disorder in general [24], but also the fact that women may be underrepresented in clinical studies. Some studies suggest more gender balance in misuse opioid disorder, and these indicate that future research should explore the social context of substance use [21] [25-26]. The gender differences have implications in the development of strategies to identify, prevent and treat such disorders.

In our study, half of the patients had a current or past psychiatric pathology, but we did not find any strong correlation with prescription opioid misuse. Prior studies indicate that the history of mood disorder, psychological problems and psychological stressors increase the risk of prescription opioid misuse [27-29]. A consistent association between psychiatric morbidity and prescription opioid misuse in chronic non-cancer pain patients has been reported in multiple studies [29-31]. However, despite compelling evidence in the growth of prescription opioid misuse and the potential relationship with mental illness, patients with mental disorders and substance abuse are routinely excluded from randomized trials, making it impossible to better understand this phenomenon.

Unfortunately, studies do not account for the substance use induced depression, and the anxiety induced by opioid medications. It is becoming more evident that is difficult to distinguish an initial psychiatric disorder and that induced by the opioid medication.

In a cohort study, high rates of depression after chronic opioid therapy was reported in people who were not previously depressed. Also, higher rates of anxiety, lower self-efficacy were seen regardless of the opioid doses [32]. Most studies diagnose depression and anxiety in cross-sectional observations that not account for depressive and anxiety induced by opioid medications.

Pharmacologically, opioid medications are classified as depressants, and predictably depress mood and cause symptoms that mimic criteria for depressive [33].

In the DSM-5, one of the exclusionary criteria to diagnose major depression is “depressive symptom manifestation in the absence of any substance and/or any other medical condition” [34]. This is a substantial limitation inaccurately diagnosing the major depressive disorder in the presence of opioid medication [15].

Depressive and anxiety disorders are common and more strongly associated in the context of with opioid use than with other substance use [35]

Safe and effective treatment is especially necessary for people with a drug history. An inadequate treatment or lack of treatment for pain may have problematic consequences, such as illicit drugs, misuse of prescription opioids or other pain medication, psychiatric distress and functional impairment. Ultimately, the proper diagnosis of the source of depression and anxiety is crucial for the appropriate treatment of the patients.

The most consistent variable that has been associated with prescription opioid misuse is the history of substance use disorders. Patients with chronic pain have high rates of comorbid substance use disorder [15-16]. The type of drug may differ depending on the population in which has been studied, for example marijuana use [36-37], alcohol use [37], tobacco use [37], etc.

Our study has also shown that heroin use was a strong predictor of opioid misuse (OR 6.1). Studies that address the patterns of heroin use in non-medical users of prescription opioid are mostly observational in nature.

A recent study in a sample of patients enrolled in a methadone maintenance program found that 83% of the patients were addicted to prescription opioids and for 48% of these patients, prescription opioids were the primary source of opioids. The patients with substance use disorders receiving opioid analgesic treatment are most likely to receive opioids from other sources [38-39]. Some authors have found in their studies that patients with pain and comorbid substance use disorder are more likely to received opioids at higher doses, compared to patients without a comorbid substance use disorder [40-42]. These patients have started using opioids for pain treatment and consumed a significant amount of short-acting codeine and oxycodone equivalent to about 200 mg of morphine per day [43].

Safe and effective treatment is especially necessary for people with a drug history. An inadequate treatment or lack of treatment for pain may have problematic consequences, such as illicit drugs, misuse of prescription opioids or other pain medication, psychiatric distress and functional impairment. Ultimately, the proper diagnosis of the source of depression and anxiety is crucial for the appropriate treatment of the patients.

The most consistent variable that has been associated with prescription opioid misuse is the history of substance use disorders. Patients with chronic pain have high rates of comorbid substance use disorder [15-16]. The type of drug may differ depending on the population in which has been studied, for example marijuana use [36-37], alcohol use [37], tobacco use [37], etc.

Our study has also shown that heroin use was a strong predictor of opioid misuse (OR 6.1). Studies that address the patterns of heroin use in non-medical users of prescription opioid are mostly observational in nature.

A recent study in a sample of patients enrolled in a methadone maintenance program found that 83% of the patients were addicted to prescription opioids and for 48% of these patients, prescription opioids were the primary source of opioids. The patients with substance use disorders receiving opioid analgesic treatment are most likely to receive opioids from other sources [38-39]. Some authors have found in their studies that patients with pain and comorbid substance use disorder are more likely to received opioids at higher doses, compared to patients without a comorbid substance use disorder [40-42]. These patients have started using opioids for pain treatment and consumed a significant amount of short-acting codeine and oxycodone equivalent to about 200 mg of morphine per day [43].

According to the federal government's National Survey on Drug Use and Health, 4 out of 5 current heroin users report that their opioid use with opioid pain medication because heroin is less expensive on the black market [44].

A recent study with data throughout 2013 showed that prescription opioid abuse or dependence was associated with a likelihood of heroin or dependence that was 40 times as great as the likelihood with no prescription opioid abuse or addiction, even after accounting for sociodemographic variables and other substance abuse or dependence characteristics [45].

Studies also found that heroin users were 3.9 times as likely to report nonmedical use of opioids in the previous year, and 2.9 times as likely to meet criteria for abuse or dependence on opioids associated with transitioning to heroin [46].

Opioid medications and heroin use are natural substitutes since they produce the same neuropharmacology effects, using a similar pharmacologic mechanism to induce euphoria or analgesia, different opioid molecules have different euphorogenic properties and withdrawal syndrome patterns.

Treatment with high daily doses and short-acting opioids appears to increase the risk of misuse [18,47]

Our research has strengths and limitations. The study was performed in a specific substance use population, important study for clinical practice. The addictive behavior was diagnosed in a specialized center, with vast experience in addictions. In the analysis, we adjusted for several social and demographic data, as well as the treatment characteristics. Otherwise, the primary limitation of the study is its cross-sectional design, which allows describing association, but not the causal pathways. Also, our study investigation was of a small size, which can explain the lack of significant effect of some social and demographic data, as well as other substance use disorders.

Additional prospective studies in primary care settings are needed to confirm these findings and to assist clinicians to treat pain in the patient with substance use disorder effectively.

V. Conclusion

The recognition of the opioid addiction in both medical and nonmedical users is a crucial driver in the treatment of non-cancer pain, and every effort should be made to reduce the incidence of opioid dependence and the risk of overdose, identify cases promptly and ensure access to effective treatment.

At patients with substance use disorders and the opioid prescription for chronic pain, there is a high risk of opioid misuse, especially by male heroin patients who are prescribed higher doses of opioids. These patients with substance use disorders must be referred to interdisciplinary centers and an addictologist to diagnose correctly and treat their disorders.

DISCLOSURE OF INTEREST

S.V with :

PIERRE FABRE : invitation visit their factories

BOUCHARA : punctual speaker

LUNDBECK : invitation to a congress as auditor

ASTRA ZENECA : invitation to a congress as auditor

All the others authors have no conflict of interest to declare.

Table1. Social and demographic characteristics of participants

VARIABLE	N=117 participants
Age, mean (sd, range)	38,09 (8,94;19-59)
Gender (%) Male	73,5
Education (%) Less than high school	7,76
Highschool and equivalent	49,65
Somme college or more	28,2
Others	14,5
Employment status (%)	
Employed full-time	28,2
Unemployed	18,8
Other	53
Marital status (%)	
Single	63,2
Married	24,8
Separated / Divorced	12,0
Lifestyle (%) With parents	11,1
Alone	51,3
In couple	25,6
Others	12,0
Psychiatric disease (%)	50,4
Substance use disorder (%)	
Alcohol	36,8
Heroine	40,2
Cocaine	14,5
Canabis	22,2
Sedatif treatment	7,7
Tobacco	36,8
Opioid treatment (%) Mild oral opioids	89,9
Strong oral opioids	10,1
Average dose daily morphine, mean (sd;range)	98,7 (81,6;10-300)

Table 2. Factors associated with prescription opioid misuse

Variable	Non-Misusers (N=61)	Misusers (N=56)	P-value
Age, mean (sd)	39,13 (9,5)	36,96 (8,3)	0.19
Average daily dose morphine, mean (sd)	44,04(33,2)	152,29(79,5)	0.001
Gender (%)			
Male	62,3	85,7	0,004
Education (%)			0.51
Less than high school	6,6	8,9	
High school and equivalent	54,1	44	
Some college or more	23	33,9	
Other	16,4	12,5	
Employment status (%)			0.17
Employed full-time	23	33,9	
Unemployed	24,6	12,5	
Other	52,5	53,6	
Marital status (%)			0.72
Single	60,7	66,1	
Married/couple	27,9	21,4	
Divorced/separated	11,5	12,5	
Lifestyle (%)			0,86
With parents	11,5	10,7	
Alone	54,1	48,2	
In couple	24,6	26,8	
Others	9,8	14,3	
Psychiatric Disease (%)	52,5	48,2	0,65
Substance Use Disorder (%)			
Alcohol	42,6	30,4	0.17
Heroin	31,1	50	0,04
Cocaine	11,5	17,9	0,33

Cannabis	19,7	25	0.49
Sedative treatment	8,2	7,1	0.83
Tobacco	44,3	28,6	0,08
Opioid opioids (%)			0,001
Mild opioids	98,4	79,2	
Strong opioids	1,6	20,8	

Table 3. Predictors of Opioid Misuse

Variable	Odds Ratio (95%CI)	P-value
Male Sex	6,34 (1,13-35,46)	0,04
Heroin use disorder	6,14 (1,43-26,34)	0,02
Average daily dose morphine	1,05(1,02-1,07)	<0,001

References

- [1] Nahin RL. Estimates of pain prevalence and severity in adults : United States, 2012. *J Pain*. 2015; 16(8): 769780.
- [2] Gallagher RM, Rosenthal LJ. Chronic pain and opiates : Balancing pain control and risks in long-term opioid treatment. *Arch Phys Med Rehabil* 2008; 89: 77-82.
- [3] Reid KJ, Harker J, Bala MM, Truyers C, Kellen E, Bekkering GE, Kleijnen J. Epidemiology of chronic noncancer pain in Europe: Narrative review of prevalence, pain treatments and pain impact. *Curr Med Res Opin* 2011; 27:449-462.
- [4] Fishbain DA Cole B Lewis J et al. What percentage of chronic nonmalignant pain patients exposed to chronic opioid analgesic therapy develop abuse/ addiction and/or aberrant drug-related behaviors? A structured evidencebased review. *Pain Med* 2008;9:444–59.
- [5] Compton WM, Volkow ND. Major increases in opioid analgesic abuse in the United States: concerns and strategies. *Drug Alcohol Depend* 2006; 81: 103–7.
- [6] Joranson DE, Ryan KM, Gilson AM, Dahl JL: Trends in medical use and abuse of opioid analgesics.*JAMA* 2000, 283: 1710-14.
- [7] Dunn KM, Saunders KW, Rutter CM, Banta-Green CJ, Merrill JO, Sullivan MD, et al. Opioid prescription for chronic pain and overdose. A cohort Study. *Ann Intern Med*. 2010; 152:85-92
- [8] Imtiaz S, Shield KD, Fischer B, Rehm J. Harms of prescription opioid misuse in the United States. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2014; 9:43
- [9] Kanouse AB, Compton P. The epidemic of prescription opioid abuse, the subsequent rising prevalence of heroin use, and the federal response. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2015;29(2):102-114
- [10] National Agency for the Treatment Safety and Health Products (ANSM). Deaths in relation with the abuse of treatments and substances (Dramas): 2012 survey results;2012.<http://ansm.sante.fr/var/ansmsite/storage/original/application/ca18bbf06b99f339a2975e892c1a907c.pdf> [cited 2019].
- [11] Cai R Crane E Poneleit K Paulozzi L. Emergency department visits involving nonmedical use of selected prescription drugs—United States, 2004–2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010;59:705–9.
- [12] Centers for Disease Control and Prevention Vital signs: Overdoses of prescription opioid pain relievers—

United States, 1999–2008 MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2011; 60(43): 1487-92

- [13] Substance Abuse and Mental Health Services Administration (US). Results from 2010 National Survey on Drug Abuse and Health: summary of findings. Rockville (MD): SAMHSA; 2011. NSDUH Series H-41, HHS Publication No. (SMA) 11-4658. Also available from: URL: <http://www.samhsa.gov/data/nsduh/2K10nsduh/2K10results.htm> [cited 2019]
- [14] Passik SD, Kirsh KL. The need to identify predictors of aberrant drug-related behaviour and addiction in patients being treated with opioids for pain and addiction. Clinical issues and implications. *Drug Alcohol Rev* 2011; 30:300-305
- [15] Reid MC, Engles-Horton LL, Weber MB, Kerns RD, Rogers EL, O'Connor PG. Use of opioid medications for chronic pain syndromes in primary care. *Journal of General Internal Medicine* 2002;17(3):173-179.
- [16] T.J. Ives, P.R. Chelminski, C.A. Hammett-Stabler, R.M. Malone, J.S. Perhac, N.M. Potisek et al. Predictors of opioid misuse in patients with chronic pain: A prospective cohort study. *BMC Health Serv Res*, 6 (2006), p.46
- [17] Manchikanti L., Cash K., Damron K., Manchukonda R., Pampati V., McManus C. Controlled substance abuse and illicit drug use in chronic pain patients: An evolution of multiple variables. *Pain Physician* 2006;9:215-226
- [18] Michna E., Ross EL., Hynes WL., Nedeljkovic SS, Soumekh S., Janfaza D et al. Predicting aberrant drug behavior in patients treated for chronic pain: importance of abuse history. *Journal of Pain&Symptom Management* 2004;28(3):250-258
- [19] Fleming MF., Balousek SL., Klessig CL., Mundt MP., Brown DD. Substance use disorders in a primary care sample receiving daily opioid therapy. *Journal of Pain* 2007;8(7):573-582
- [20] Han B, Compton WM, Blanco C, Crane E, Lee J, Jones CM. Prescription Opioid Use, Misuse, and Use Disorders in U.S. Adults: 2015 National Survey on Drug Use and Health. *Ann Intern Med* 2017;167:293–301
- [21] C. Chenaf, J.-L. Kabore, J. Delorme, A. Eschalier, N. Delage, N. Authier. Use and misuse of opioid analgesics in France between 2004 and 2015 *Journal of Epidemiology and Public Health*, Volume 64, Supplement 6, December 2016, Pages S303-S304.
- [22] Back, S.E., Payne, R.L., Simpson, A.N., Brady, K.T. Gender and prescription opioids: Findings from the National Survey on Drug Use and Health. *Addictive Behaviors*. 2010;35:1001–1007.
- [23] Osborne V, Serdarevic M, Crooke H, Striley C, Cottler LB. Non-medical opioid use in youth: gender differences in risk factors and prevalence. *Addict Behav*. 2017;72:114–9.

- [24] Manchikanti L, Singh A. Therapeutic opioids: a ten-year perspective on the complexities and complications of the escalating use, abuse, and nonmedical use of opioids. *Pain Physician*. 2008;11:S63–88
- [25] McHugh R.K, Nielsen S., Weiss RD. Prescription drug abuse: from epidemiology to public policy. *J Subst Abuse Treat*. 2015; 48:1-7
- [26] Barclay JS, Owens JE, Blackhall LJ. Screening for substance abuse risk in cancer pain patients using the Opioid Risk Tool and urine screen. *Support Care Center*, 2014; 22: 1883-1888
- [27] Mills KL, Teesson M, Ross J, Darke S, Shanahan M. The costs and outcomes of treatment for opioid dependence associated with posttraumatic stress disorder. *Psychiatr Serv*. 2005;56:940-945.
- [28] Dulit RA, Fyer MR, Haas GL, Sullivan T, Frances AJ. Substance use in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry*. 1990;147:1002-1007.
- [29] Grattan A, Sullivan MD, Saunders KW, Campbell CI, Von Korff MR (2012) Depression and prescription opioid misuse among chronic opioid therapy recipients with no history of substance abuse. *Ann Fam Med* 10: 304–311.
- [30] Matthew A. Davis, Lewei A. Lin, Haiyin Liu and Brian D. Sites.: Prescription opioid use among adults with mental health disorders in the United States. *J Am Board Fam Med* 2017; 30:407–417
- [31] Becker WC, Sullivan LE, Tetrault JM, Desai RA, Fiellin DA. Non-medical use, abuse and dependence on prescription opioids among US adults: psychiatric, medical and substance use correlates. *Drug Alcohol Depend*. 2008;94(1-3):38-4718063321
- [33] Miller NS., Oberbarnscheidt T., DSM-5 Psychiatric Diagnoses and Opioid Use Disorder. *J. Addict Res Ther* 2017; 8:310
- [34] American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- [35] Joseph N., Pace A., Skojec A. Adverse effects associated with higher opioid use. Penn state hershey medical center. Hershey PA. *J Pain* (2016) 17: S7
- [36] Whiteside LK, Walton MA, Bohnert AS, Blow FC, Bonar EE, Ehrlich P, Cunningham RM. Nonmedical prescription opioid and sedative use among adolescents in the emergency department. *Pediatrics*. 2013;132(5):825–32.
- [37] McCabe SE, West BT, Boyd CJ. Medical Use, Medical Misuse, and Nonmedical Use of Prescription Opioids: Results from a Longitudinal Study. *Pain*. 2013;154(5):708–713.

- [38] Reid MC., Engles-Horton LL., Weber MB., Rerns RD., Rogers RL., O'Connor PG., 2002. Use of opioid medications for chronic noncancer pain syndromes in primary care. *J. Gen. Intern. Med.* 17; 173-179
- [39] Morasco BJ., Dolscha SK, 2008. Prescription medication misuse and substance use disorders in VA primary care patients with chronic pain. *Gen. Psychiatry* 30; 93-99
- [40] Breckenridge J, Clark J, 2003. Patients with characteristics associated with opioid versus non steroidal antiinflammatory among management of chronic low back pain. *J. Pain* 4; 344-350.
- [41] Morasco BJ., Gritzner S., Lewis L., Oldham R., Turk D.C., Dobscha S.K, 2011. Systematic review of prevalence correlates and treatment outcomes for chronic pain in patients with comorbid substance use disorder. *Pain* 152. 448-497.
- [42] Weisner CM., Campbell CI., Ray GT., Saunders K., Merrill JO., Banta-Green C., Sullivan MD., Silverberg MJ., Morteus JR., Boudreau D., Von Korff M., 2009 Trends in prescribed opioid therapy for non-cancer pain for individuals with prior substance use disorders. *Pain* 145, 287-293.
- [43] Brands B, Blake J, Sproule B, Gourlay D, Busto U. Prescription opioid abuse in patients presenting for methadone maintenance treatment. *Drug and Alcohol Dependence.* 2004;73:199–207
- [44] Muhuri PK, Gfroerer JC, Davies MC. 2013. Associations of nonmedical pain reliever use and initiation of heroin use in the United States. *CBHSQ Data Rev.* Aug.: <http://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/DR006/DR006/nonmedical-pain-reliever-use-2018.htm>
- [45] Khosla N., Juon HS., Kirk GD., Astemborski J., Mehta SH. Correlates of non-medical prescription drug use among a cohort of injection drug users in Baltimore City. *Addict Behav* 2011; 36:128-7.
- [46] Becker WC., Sullivan LE., Tetrault JM., Desai RA., Fiellin DA. Non-medical use, abuse and dependence on prescription opioids among U.S adults: psychiatric medical and substance use correlates. *Drug Alcohol Depend* 2008; 94:38-47.
- [47] Sullivan MD., Edlund MJ., Fan M-Y, Devries A., Braden JB., Martin BC. Risks for possible and probable opioid misuse among recipients of chronic opioid therapy in commercial and medicaid insurance plans: The TROUP study. *Pain* 2010:150:332-339

2. Conclusion

Résultats

Sur les 202 participants ayant répondu au questionnaire, 117 (55%) étaient entièrement éligibles pour l'étude. Les caractéristiques des participants sont : l'âge moyen des patients était de 38 ans, la majorité (73%) était des hommes, la plupart des participants étaient célibataires (63%), vivaient seuls (51%) et n'avaient pas fait d'études au de la du lycée (49%). Seuls 28% des participants avaient un emploi et avaient une assurance maladie. Environ 50% des participants avaient des antécédents de pathologie psychiatrique. La majorité des opioïdes oraux utilisés (89%) étaient des opioïdes légers.

Les participants à cet échantillon présentaient divers troubles liés à l'utilisation des substances psychoactives : 40% pour l'héroïne, 36% pour l'alcool, 14% pour la cocaïne, 36% pour le tabac, 22% pour le cannabis et 7% pour les benzodiazépines.

Facteurs associés avec le mésusage des antalgiques opioïdes

Dans cette population spécifique, 56 participants (47,9%) présentaient un mésusage des antalgiques opioïdes. Par rapport aux patients qui utilisent les antalgiques opioïdes dans un but thérapeutique, les facteurs associés au mésusage des antalgiques opioïdes étaient le sexe masculin ($p=0,0005$), la consommation d'héroïne ($p=0,037$), la prise quotidienne de doses trop élevées de morphine ($p=0,001$) et aussi l'utilisation d'opioïdes faibles ($p=0,001$).

Dans l'analyse logistique univariée, les variables suivantes étaient associées de manière significative à le mésusage des antalgiques opioïdes : le sexe masculin (OR 3,63 ; IC 95% 1,46-9,02), la consommation d'héroïne (OR 2,21 ; IC 95% 1,04-4,69), les doses journalières trop élevées de morphine (OR 1,04 ; IC 95% 1,02-1,06) et l'usage des antalgiques opioïdes forts (OR 15,79, IC 95% 1,94-128,35).

Dans l'analyse de régression logistique multivariée, les variables suivantes demeuraient associées au mésusage des antalgiques opioïdes : le sexe masculin (OR 6,34 ; IC 95% 1,1335,46 ; p=0,04), la consommation héroïne (OR 6,14 ; 95% IC 1,43-26,34 ; p=0,02) et les doses quotidiennes trop élevées de morphine (OR 1,05 ; IC 95% 1,02-1,67 ; p=0,001).

A notre connaissance, il s'agit de la première étude qui examine la prévalence et les facteurs prédictifs d'abus d'opioïdes sur ordonnance chez un échantillon de patients présentant divers troubles liés à l'utilisation de substances.

Dans cette population spécifique d'utilisateurs des antalgiques opioïdes pour des troubles chroniques non cancéreux, nous avons constaté que près de la moitié (47,8%) des participants n'ayant pas respecté les indications du traitement par antalgiques opioïdes. La majorité des opioïdes de cette population (83%) a été prescrit pour une douleur légère à modérée. Le sexe masculin, l'utilisation d'héroïne et la prise de doses plus élevées de morphine étaient des facteurs prédictifs de mésusage des antalgiques opioïdes.

Limites de notre étude

Notre étude, qui présente des avantages et des limites, et qui s'est avérée importante pour l'amélioration des pratiques cliniques de prise en charge en addictologie, a été réalisée au sein d'une population spécifique. Le comportement addictif a été diagnostiqué dans un centre spécialisé possédant une vaste expérience en addictologie. Dans l'analyse de cette étude, nous avons ajusté les données sociodémographiques ainsi que les caractéristiques du médicament et de son utilisation.

En ce qui concerne les limites de notre étude, la principale limite a été le fait que notre étude était de type transversal, ce qui a permis de décrire les corrélations, mais pas les voies de causalité. En outre, notre étude était de petite taille, ce qui peut expliquer le manque de résultats

significatifs en ce qui concerne les données sociodémographiques mais aussi en ce qui concerne d'autres troubles liés à l'utilisation de substances.

Des études prospectives supplémentaires dans les établissements de soins primaires sont nécessaires pour confirmer ces résultats et aider les cliniciens à traiter efficacement la douleur chez les patients présentant un trouble lié à l'utilisation des substances.

Conclusions et perspectives

L'impact sociétal et humain de la crise des antalgiques opioïdes est considérable comme l'a démontré un certain nombre d'études dans la littérature scientifique internationale.

L'accroissement du nombre déjà élevé d'overdoses mortelles dans le monde est directement lié aux antalgiques opioïdes. Ce drame affecte en majorité des sujets âgés entre 25 et 55 ans, ce qui a entraîné une diminution significative de l'espérance de vie au sein de cette population (6364).

Aux prémices de l'épidémie aux Etats-Unis, les populations les plus touchées étaient celles qui avaient les moyens de consulter un médecin. C'est-à-dire les adultes de moins de 50 ans, issus des classes moyennes, actifs, majoritairement blancs, résidant dans les états ruraux, hommes et femmes confondus.

Puis rapidement, l'effet d'accoutumance aux opioïdes a poussé ces patients à détourner l'usage des médicaments prescrits et à rechercher d'autres sources d'approvisionnement. Etant donné que les autorités américaines ont commencé à restreindre l'accès aux opioïdes légaux par le programme de surveillance de prescription des antalgiques opioïdes, les consommateurs se sont orientés vers l'usage de l'héroïne vendue sur le marché noir par les cartels sud américains, puis, à partir de 2013, vers des opioïdes de synthèse plus puissants, notamment le fentanyl puis le carfentanyl, fabriqués par des laboratoires chinois et vendus sur internet.

Dans les recherches scientifiques concernant les facteurs de risque liés au risque d'overdose par rapport aux antalgiques opioïdes prescrits dans le cadre de la douleur non cancéreuse, on a mis en évidence les antécédents de troubles liés à l'utilisation de substances, le sexe masculin, des prescriptions de prise de morphine trop élevées, les prescriptions associées comprenant des benzodiazépines, le facteur de l'âge de l'individu, la présence de maladies mentales ainsi que certains facteurs sociaux et économiques telles que la richesse ou l'origine ethnique.

Ce problème sanitaire n'a cessé d'empirer tout au long de ces dernières années, notamment en raison de l'augmentation croissante de la consommation d'antalgiques opioïdes dans la prise en charge des douleurs chroniques non cancéreuses.

D'ailleurs, l'épidémie de mésusage ainsi que le phénomène d'addiction aux antalgiques opioïdes auraient, sur le plan économique, coûté plus de 500 milliards aux Etats-Unis (65). Depuis longtemps, dans la littérature spécialisée, plusieurs études ont mis en évidence que l'addiction aux psychotropes expose à d'importants risques de surdosage et de surmortalité (6667).

Une ordonnance d'antalgique opioïde a toujours besoin d'être accompagnée d'une information au patient sur le traitement et sur son interruption, et d'une surveillance concernant ces risques même lorsque cette ordonnance est prescrite dans un cadre légal respectant l'autorisation de mise sur le marché.

Le fait de prescrire certains antalgiques opioïdes peut être réservé à des médecins de spécialité ou à des médecins figurant sur un certain registre. La durée maximale du traitement prescrit peut varier d'un pays à l'autre. Il peut être entre cinq jours et deux semaines (en Espagne par exemple) entre deux et trois mois (comme en Irlande) ou sans limitation de durée (comme au Danemark). En France par contre, la durée du traitement ne peut excéder trente jours. La

délivrance peut être affectée uniquement à certains établissements ou inscrite dans un registre spécifique et la quantité délivrée peut être restreinte.

Le taux de mortalité par overdose, ajusté à l'âge, a en effet augmenté de 200% entre les années 2000 et 2014 (68). Ces overdoses ont pour particularité d'être souvent non-intentionnelles et en relation directe avec le mésusage d'antalgiques opioïdes licites, initialement prescrits dans un but thérapeutique (69).

Le deuxième aspect de cette crise, moins visible, est l'augmentation massive du nombre des personnes présentant un trouble lié à l'usage des opioïdes. En 2016, environ 2,1 millions d'américains présentaient un trouble lié à l'usage des opioïdes, et dont 1,8 millions présentaient un trouble lié aux opioïdes licites (70).

L'opioïde illégal le plus utilisé reste l'héroïne mais des sources nous informent que les opioïdes légaux font de plus en plus l'objet de mésusages (71-72). De plus, il est à noter que certains dérivés de la phénylpipéridine comme le fentanyl, le sufentanil, l'alfentanil et le rémifentanil, sont tous des puissants agonistes des récepteurs « u » (le fentanyl est cent fois plus puissant que la morphine et le sufentanil presque mille fois plus).

Même si nous possédons un traitement sûr et efficace pour des patients intoxiqués par des opioïdes, la meilleure réponse pour réduire la prévalence des overdoses reste la prévention. Elle doit s'effectuer à plusieurs niveaux et reposer sur l'usage raisonné des opioïdes, sur l'éducation des patients et sur le dépistage des troubles de l'usage des opioïdes (73).

Depuis 1994, les recommandations de Limoges ont proposé une guideline pour repérer les sujets à risque de mésusage des antalgiques opioïdes, même avant que la morphine soit utilisée en rhumatologie ou bien dans les traitements de toutes les douleurs non cancéreuses (74). Ces recommandations françaises ont été remises à jour en 2010 (6).

Les spécificités de cette addiction résultent des caractéristiques pharmacologiques des opioïdes et sont à l'origine d'un repérage diagnostique de l'addiction complexe. Les critères de Portenoy et les critères de Savage prennent en compte ces difficultés et évitent les écueils des classifications internationales.

La reconnaissance de la dépendance aux opioïdes chez les utilisateurs médicaux et non médicaux est un facteur crucial dans le traitement de la douleur non cancéreuse et tout doit être mis en œuvre pour réduire l'incidence de la dépendance aux opioïdes, ainsi que pour identifier rapidement les cas et garantir l'accès à un traitement efficace.

Pour aider au repérage de ces conduites déviantes, nous disposons de différents outils : le sens clinique du praticien, les outils de dépistage ainsi que la toxicologie urinaire (75-78).

Chez les patients présentant des troubles liés à l'utilisation de substances et ayant une prescription d'opioïdes pour le traitement de la douleur chronique, le risque d'abus d'opioïdes est élevé, en particulier chez les patients présentant une addiction à l'héroïne, de sexe masculin, et à qui on a prescrit des doses plus élevées d'opioïdes. Ces patients, qui présentent des troubles liés à l'utilisation de substances, doivent être orientés soit vers des centres interdisciplinaires, soit vers des centres d'addictologie pour un diagnostic correct.

Les recommandations actuelles consistent en une surveillance intermittente de l'observance afin d'identifier toute utilisation de médicament en cours ainsi que les effets indésirables liés au traitement le plus grave étant l'overdose, mais aussi afin de justifier un traitement en cours, d'évaluer la conformité, d'enquêter sur les abus, d'identifier les responsabilités du patient et du médecin et aussi d'assurer une gestion de la douleur saine et appropriée. La fréquence et l'intensité de la surveillance sont individualisées et guidées par une stratification du risque. Les personnes à haut risque d'abus ont besoin d'un contrôle plus fréquent et plus ciblé. Les séances de contrôle de routine doivent inclure l'évaluation de l'utilisation des opioïdes mais aussi de la

documentation concernant plusieurs facteurs, dont notamment la douleur sévère du patient, sa santé psychologique, la progression des objectifs du traitement, la capacité de fonctionner, les effets indésirables, l'abus et le mésusage de substances, ainsi que tout comportement anormal lié aux médicaments.

En cas d'addiction détectée, le patient devra être adressé à un addictologue, afin de définir la stratégie thérapeutique la plus appropriée. Ces décisions et discussions seront également l'objet d'une réunion de concertation pluridisciplinaire dans le but de poursuivre une prise en charge de la douleur sans opioïde. L'addictologue pourra alors proposer un sevrage (selon le choix du patient), un contrat de soin renforcé (défini par une poursuite de la thérapie par opioïdes forts dans un cadre de soin plus exigeant et additionné à une prise en charge addictologique classique), ou alors proposer la mise en place d'un traitement de substitution aux opiacés (buprénorphine ou méthadone).

Bibliographie

1. Gallagher RM, Rosenthal LJ. Chronic pain and opiates: Balancing pain control and risks in longterm opioid treatment. Arch Phys Med Rehabil 2008; 89:77-82
2. Nahin RL., Estimates of pain prevalence and severity in adults: the United States, 2012. J Pain. 2015;16(8):769-780
3. Reid KJ, Harker J, Bala MM, Truyers C, Kellen E, Bekkering GE, Kleijnen J. Epidemiology of chronic non-cancer pain in Europe: a narrative review of prevalence, pain treatments, and pain impact. Curr Med Res Opin 2011 Feb; 27(2):449-62. doi: 10.1185/03007995.2010.545813. Epub 2011 Jan
4. France. Sénat N, L. (1994). Prendre en charge la douleur. Journaux officiels. 1994
5. Perrot S, Bannwarth B, et al. Utilisation de la morphine dans douleurs rhumatologiques non cancéreuses: les recommandations de Limoges. Rev Rhum 1999; 66:651-7;
6. Vergne-Salle P, Laroche F, Bera-Louville A, Marty M, Javier RM, Perrot S. Les opioïdes forts dans le douleurs ostéo-articulaires non cancéreuses: revue de la littérature et recommandations pour le pratique clinique : "Les recommandations de Limoges 2010. Douleurs : Evaluation-Diagnostic-Traitement 2012; 13:259-75
7. Etat des lieux et propositions pour un système de santé éthique, moderne et citoyen . Livre blanc de la douleur 2017. URL: https://www.sfetd-douleur.org/sites/default/files/u3349/Livres/livre_blanc-2017-10-24.pdf
8. Emergency department visits involving the non-medical use of selected prescription drugs – United States, 2004-2008 MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2010;59(23):705-9
9. Vital signs: overdose of prescription opioid pain relievers-United States, 1999-2008. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2011;60(43):1487-92
10. Substance Abuse and Mental Service Administration (US), Center for Behavioral Health Statistics and Quality. The Dawn report: highlights of the 2009 Drug Abuse Warning Network (Dawn) findings on drug-related emergency department visits. Rockville (MD): SAMSHA; 2010. Also available from: URL: HTTP://www.oas.samhsa.gov/2K10/DAWN034/ED_Highlights.htm (cited 2018 Apr 29).

11. Rudd RA, Aleshire N, Zibbel JE, Gladden RM. Increase in drug and opioid overdose deaths-United States, 2000-2014. *MMWR Morb Mortal Rep* 2016; 64:1378-82
12. National Institute on Drug Abuse. Overdose deaths rates, 2018. [https:// www.drugabuse.gov/ related-topics/ trends-statistics / overdose-death-rates](https://www.drugabuse.gov/related-topics/trends-statistics/overdose-death-rates). Accès au site le 01/10/2018
13. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (US). Results from the 2010 National Survey on Drug Use and Health: summary of findings. Rockville (MD): SAMHSA; 2011. NSDUH Series H-14, HHS Publication No. (SMA) 11-4658. Also available from [URL:http://www.samhsa.gov/data/nsduh/2k10nsduh/2k10results.htm](http://www.samhsa.gov/data/nsduh/2k10nsduh/2k10results.htm) (cited 2018)
14. European Monitoring Center for Drugs and Addiction. European Drug Report 2017 : trends and developments/2017.en.Accès au site le 01/10/2018
15. Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances (DRAMES): résultats de l'enquête 2016; 2016. [http://ansm.sante.fr/vars/ansm.site/storage/original/applications/ca18bbf06b99f339a2975e892c1a907c.pdf\(consulté le 27/02/2018\)](http://ansm.sante.fr/vars/ansm.site/storage/original/applications/ca18bbf06b99f339a2975e892c1a907c.pdf(consulté le 27/02/2018))
16. Merskey H., Bogduk N. Classification of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Force on taxonomy of the International association for the study of pain. Seattle : IASP; 1994
17. Care WEC on CPR and AS, Organisation WH. Traitement de la douleur cancéreuse et soins palliatifs: rapport d'un Comité d'Experts de l'OMS (réuni à Genève du 3 au 10 juillet 1989)
18. Bouhassira D. Douleurs: physiologie, physiopathologie et pharmacologie. Edition arnette 2009
19. Organization WH, Organization WH, others. A new understanding chronic pain. *Kaplan Ed Health Promot Chronic Illn Discov New Qual Health Cph WHO Reg. Publ.* 1992; 141-226
20. Booth, M. *Opium: A history.* New York: St. Martin's Presse; 1986
21. Sertuner, F.W. A (1806) *J.Pharm f. Artze, Apotek. Chem.* 14, 47-93
22. Fletcher D. Pharmacologie des opioïdes. *EMC-Anesth-Réanimation* 2011 Jan;8(1):1-22
23. Brawnstein MJ. A brief history of opiates, opioid peptides and opioid receptors. *Pnas* 1993; 90 : 5331-3
24. Pert, C. B. & Snyder, S. H. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science* 1973; 179: 1011-14
25. Simon, E. J., Hillier, J. M. & Edelman, I. Stereospecific binding of the potent narcotic analgesic (3H) Etorphine to rat-brain homogenate. *Proc. natn. Acad. Sci. U.S.A.* 70, 1947-1949 (1973).

26. Evans CJ, Keth DE, Marrison H, Magendzo K, Edwards RH. Cloning of a delta opioid receptor by functional expression. *Science* 1992 ; 258 :1952-55
27. Kieffer BL., Befort K., Goveriaux-Ruff C., Hirth CG. The delta opioid receptor : isolation of a DNA by expression cloning and pharmacological characterization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89 : 12048-52
28. Mollereau C, Parmentier M, Mailleux P, Buteur JL, Moisand C, Chalon P et al. ORL1, a novel membre for the opioid receptor family. Cloning, functional expression and localization. *FEBS Lett.* 1994; 341 : 33-8
29. Zeilhafer HU., Calo G. Nociception / orphanin FQ and its receptor-potential targets for pain thérapy? *J Pharmacol Exp. Ther.* 2003; 306: 423-29
30. Bidlack JM. Detection and Function of Opioid Receptors on Cells from Immune System. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology.* 2000; 7:719-723.
31. Collet BJ. Opioid tolerance: The clinical perspective. *British Journal of Anaesthesia.* 1998; 81:58-68
32. Portenoy RK., Payne R., Passik SK., Lowinson JH., Ruz P., Millman RB., Langrod JG. *Substance Abuse: A Comprehensive Textbook.* 4th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams&Wilkins; 2004. Acute and Chronic Pain; p. 863-904
33. Ballantyne JC. Opioids therapy for chronic pain. *New England Journal of Medecine.* 2003; 349:1943-1953
34. Simmonet G, Rivat C. Opioid-induced hyperalgesia: abnormal or normal pain? *Neuroreport* 2003; 14: 1-7
35. Koppert W., Schmeltz M. Impact of opioid-induced hyperalgesia for postoperative pain. *Best Practice&Research, Clinical Anesthesiology.* 2007; 21:65-83.
36. Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology.* 2006; 104:570-587
37. Silverman SM. Opioid induced hyperalgesia: clinical implications for the pain practitioner. *Pain Phys* 2009; 12:679-84.
38. Sandkuhler J. Models and mechanisms of hyperalgesia and allodynia. *Physiol Rev* 2009; 89:707-58
39. Zoolina JE, Hockler L, Kas&n AJ. Apatent and selec&ve endogenous agonist for mu-opiate receptor. *Natur.*1997; 386: 499-502
40. Koob GF, Le Moal M. Drug Abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science* 1997; 278: 52-8

41. Di Chiara G, Bassarea V, Fenu S, De Luca, Spina L, Cadonic C., et al. Dopamine and drug addiction : the nucleus accumbens shell connection. *Neuropharmacology* 2004; 47 (Suppl 1): 227-41
42. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Baler R, Telang F. Imaging dopamine's role in drug abuse and addiction. *Neuropharmacology* 2009; 53: 3-8
43. INSERM. Médicaments psychotropes : consommations et pharmacodépendances. Collection Expertise collective, Inserm, Paris, 2012
44. American Psychiatric Association (1996). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed.)
45. American Psychiatric Association (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5th ed.S
46. Passik SD, Kirsh KL., Donaghy KB., Portenoy RK., Pain and aberrant drug-related behaviors in medically ill patients with and without histories of substance use abuse. *Clinical Journal of Pain.* 2006; 22:173-181
47. Portenoy RK. Chronic opioid therapy in nonmalignant pain. *J Pain Symptom Manage*, 1990 Feb;5 (1 Suppl): S46-62
48. Savage SR. Assessment for addiction in pain-treatment settings. *Clin J Pain.* 2002 Aug; 18 (4 Suppl): S28-38.
49. Webster LR, Webster RM. Predicting aberrant behaviors in opioid-treated patients: preliminary validation of the Opioid Risk Tool. *Pain Med Malden Mass.* Dec 2005;6(6):432-442.
50. Butler SF, Fernandez K, Benoit C, Budman SH, Jamison RN. Validation of the revised screener and opioid assessment for patients with pain (SOAPP-R). *J Pain* 2008; 9:360–72.
51. Yves TJ, Chelminski PR, Hammett-Stabler CA, Malone RM, Perhac JS, Potisek NM, et al. Predictors of opioid misuse in patients with chronic pain: a prospective cohort study. *BMC Health Serv Res.* 2006;6-46
52. Schieffer B.M, Pham Q , Labus Y, Bario A , Van Vorth W , Davis P , Davis F , Noliboff B D. 2005 . Pain medication beliefs and medication misuse in chronic pain. *J.Pain* 6 ; 620-629
53. Webster LR, Webster RM. Predicting aberrant behaviors in opioid-treated patients: preliminary validation of the Opioid Risk Tool. *Pain Med Malden Mass.* Déc 2005;6(6):432-442

54. Papaleontiou M, Henderson CR Jr, Turner BJ, Moore AA, Olkhovskaya Y, Amanfo L, et al. Outcomes associated with opioid use in the treatment of chronic noncancer pain in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc.* juill 2010;58(7):1353-1369.
55. Becker WC, Sullivan LE, Tetrault JM., Desai RA, Fiellin DA. Non-medical use, abuse and dependence on prescription opioid among U.S adults: psychiatric, medical and substance use correlates. *Drug Alcohol Depend.* 1 avr 2008;94(1-3):38-47
56. Jamison RN, Butler SF, Budman SH, Edwards RR, Wasan AD. Gender differences in risk factors for aberrant prescription opioid use. *J Pain Off J Am Pain Soc.* avr 2010;11(4):312-320.
57. Back SE, Payne RL, Simpson AN, Brady KT. Gender and prescription opioids: findings from the National Survey on Drug Use and Health. *Addict Behav.* nov 2010;35(11):1001-1007.
58. Katz C, El-Gabalawy R, Keyes KM, Martins SS, Sareen J. Risk factors for incident nonmedical prescription opioid use and abuse and dependence: results from a longitudinal nationally representative sample. *Drug Alcohol Depend.* 1 sept 2013;132(1-2):107-113.
59. Pergolizzi JV Jr, Gharibo C, Passik S, Labhsetwar S, Taylor R Jr, Pergolizzi JS, et al. Dynamic risk factors in the misuse of opioid analgesics. *J Psychosom Res.* juin 2012;72(6):443-451.
60. Skurtveit S, Furu K, Brammness JG, Tverdal A. Benzodiazepine use in all alcohol consumers predicts use of opioids in patients 20 years later—a follow-up study of 13,390 men and women aged 40-42 years. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* Sept 2008;17 (9): 926-933
61. Boscarino JA, Rukstalis M, Hoffman SN, Han JJ, Erlich PM, Gerhard GS, et al. Risk factors for drug dependence among out-patients on opioid therapy in a large US health-care system. *Addict Abingdon Engl.* oct 2010;105(10):1776-17782
62. Turk DC, Swason KS, Gatchel RJ, 2008. Predicting opioid misuse by chronic pain patients: a systematic review and literature synthesis. *Clin J Pain* 24, 497-508
63. Birnbaum HG, White AG, Schiller M, Waldam T., Cleveland JM, Roland CI. Societal cost of prescription opioid abuse, dependence, and misuse in the United States, *Pain Med* 2011; 12:657-67;
64. Wolf SH., Chapman DA., Buchanich JM, Bobby KJ., Zimmerman EB., Black SM. Changes in midlife death rates across racial et ethnic groups in the United States: systematic analysis of vital statistics. *BMJ* 2018; 362:3096
65. Florence CS, Zhou C, Luo F, Xu L. The economic burden of prescription opioid overdose, abuse, and dependence in the United States. *Med Care* 2016; 54:901-6).

66. Green TC., Grau LE., Carver HV., Kinzly M., Heimer R., Epidemiologic trends and geographic patterns of fatal opioid intoxications in Connecticut, USA: 1997-2007. *Drug Alcohol Depend* 2011;115:221-8;
67. Fischer B., Argento E. Prescription opioid related misuse, harms, diversion, and interventions in Canada: a review. *Pain Physician* 2012; 15:ES191-203)
68. Rudd RA, Seth P, David F, Scholl L. Increases in drug and opioid-involved overdose deaths – United States, 2010-2015. *Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65: 1445-52
69. Skolnick P, The opioid epidemic: crisis and solutions. *Annu Rev. Pharmacol Toxicol* 2018; 58: 143-59
70. Substance Abuse and Mental Health indicators in the United States; results from 2016 National Survey and drug abuse and health , 2017. [https : // www.samhsa.gov/data/sites/default/files/NSDUH-FFR1-2016.htm](https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/NSDUH-FFR1-2016.htm). Accès au site le 01/10/2018
71. European Monitoring Center for Drugs and Addiction : High-risk drug use and new psychoactive substances ; 2017. [http : // www.emcdda.europa.eu/publications/rapid-communications/high-riskdrug-abuse-and-nps.en](http://www.emcdda.europa.eu/publications/rapid-communications/high-riskdrug-abuse-and-nps.en). Accès au site le 01/10/2018
72. Casati A, Sedefov R, Pfeiffer-Gersched T. Misuse of medications in the European Union: a systematic review of the literature. *Eur Addict Res* 2012; 18: 228-45
73. Martinez V. Point sur la crise des opioïdes. *Rev. Med. Interne* 2018; 39: 609-11
74. Perrot S., Bannwarth B., Bertin P., Javier RM., Glowinski J., Le Bars M et al. Use of morphine in non-malignant joint pain: the Limoges recommandations. The French society for Rheumatology. *Rev Rhum* 1999; 66:571-6
75. Tournebize J, Gibaja V, Muszczak A, Kahn JP. Are physicians safely prescribing Opioids for chronic noncancer pain? A systematic review of current evidence. *Pain Pract.* 2016; 16:370–83.
76. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC guideline for prescribing Opioids for chronic pain - United States, 2016. *MMWR Recomm Rep.* 2016; 65:1–49.
77. Kahan M, Mailis-Gagnon A, Wilson L, Srivastava A. Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic noncancer pain. Clinical summary for family physicians. Part 1 and 2: general populations. *Can Fam Physician* 2011; 57:1257-66
78. B. Rolland, D. Bouhassira, N. Authier, et al. Mésusage et dépendance aux opioïdes de prescription: prévention, repérage et prise en charge. *La Rev Médec Intern*, 38 (2017), pp. 539-54.

04. PERSONNE DE CONFIANCE : (formulaire désignation remis à : Nom

:

Prénom :

N° de téléphone :

E. PRISE EN CHARGE ACTUELLE

E1. ORIGINE DE LA PRISE EN CHARGE ACTUELLE - RECRUTEMENT (plusieurs réponses possibles) @

- Le patient lui-même
- Médecin de ville
 - Généraliste
 - Psychiatre
 - Spécialiste non psy
- Les proches (famille, amis)
- Structure sanitaire addictologique
 - Equipe de liaison
 - Structure résidentielle (Med L, Maizeroy...)
 - Consultations hospitalières
- Autre Structure sanitaire (non psy) (ICL, CH Toul, CH PAM...)
- Hôpital psychiatrique
- CMP
- CSAPA
- CAARUD
- Institution ou service social
- Milieu scolaire ou universitaire
- Milieu professionnel
- Justice orientation post sentencielle
 - Obligation de soins
 - Injonction thérapeutique
- Justice orientation pré sentencielle
 - Obligation de soins
 - Injonction thérapeutique
- Justice classement avec orientation
- UCSA
- SMP R
- Autre
- Ne sait pas

E2. PRODUIT PRINCIPAL A L'ORIGINE DE LA PRISE EN CHARGE (DU POINT DE VUE DE L'USAGER)@

(Voir liste ci-dessous et noter le produit ou le chiffre correspondant)

1^{er}

2^{ème} ...
.....

3^{ème}

- 1. Alcool
- 2. Amphétamines
- 3. Analgésique morphinique
- 4. Antidépresseurs
- 5. Benzodiazépines
- 6. Buprénorphine haut dosage BHD (prescrite)
- 7. Cannabis
- 8. Champignons hallucinogènes
- 9. Cocaïne
- 10. Colles solvants
- 11. Crack
- 12. Héroïne
- 13. LSD
- 14. MDMA ou dérivés
- 15. Méthadone (prescrite)

16. Nouveaux produits de synthèse 17. Tabac
18. TSO hors prescription

19. Autres produits 23. Sexe
 20. Achats compulsifs 24. Autres addictions sans produit
 21. Cyber addiction 25. Non renseigné
 22. Jeu d'hasard et d'argent

BILAN SOCIAL

F. DONNEES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES @

F1. SITUATION MATRIMONIALE

Û célibataire (1) Û marié(e) (2) Û concubinage Û PACS (7) Û séparation Û divorcé(e) (4) Û veuf/veuve (5)

F2. ENFANTS nombre total nombre à charge

F3. ENTOURAGE

Û vit chez ses deux parents (2)	Û en couple sans enfant (4)
Û vit chez un seul parent : Û Père Û Mère (2)	Û en couple avec enfant(s) (5)
Û vit chez autres membres de la famille ou chez des proches (8)	Û vit avec des amis (6)
Û seul(e) (1)	Û autres (8)
Û seul(e) avec enfant(s) (3)	Û NSP

F4. CSP

Û agriculteurs (1)	Û ouvriers (6)
Û artisans, commerçants (2) Û retraités (7)	
Û cadres et professions libérales (3)	Û sans profession (hors retraités et chômeurs) (8)
Û professions intermédiaires (4)	Û NSP
Û employés (5)	

F5. SITUATION PROFESSIONNELLE LORS DES 6 DERNIERS MOIS @

Û activité rémunérée continue (1) Û étudiant, élève, stage non rémunéré (4)
 Û activité rémunérée intermittente (au moins 3 mois/6) (2) Û retraité
 (5) Û chômage (3) Û autre inactif (6)
 Û NSP

A REMPLIR PAR L'INTERVENANT

F6. LOGEMENT @

Û durable indépendant (1)	Û provisoire en institution (7)
Û durable chez des proches (2)	Û autre provisoire (5)
Û durable en institution (6)	Û établissement pénitentiaire (10)
Û provisoire chez des proches (3) Û SDF (4) Û NSP	

F7. RESSOURCES @

Û revenus d'emploi (y compris retraite et pensions invalidité) (11)	Cl autres prestations sociales (12)
Û ASSEDIC (4)	<input type="text"/> ressources provenant d'un tiers (13)
RSA (5)	Û autres ressources (y compris sans revenus) (14)

AAH (6) Allocation Temporaire d'Attente
 ne sait pas (15)
 Difficultés financières . oui non

F8. NIVEAU D'ETUDES @
 primaire non terminé (2) niveau Bac (5) bac +2 (6)
 niveau primaire (2)
 niveau BEPC (3) bac > 2 (7)
 niveau BEP-CAP (4) ignoré (8)

FS. CAPABLE MAJEUR CI oui non si non tutelle curatelle curatelle renforcée sauvegarde de justice

FIO. INCARCERATIONS @ nombre . durée totale (en mois) :

CONDUITES ADDICTIVES [®]

GI. DEMARCHES DE SOINS f SUBSTANCES ADDICTIVES

jamais = pas de prise en charge = 0 prise en charge actuelle (au cours des 6 derniers mois) = 1
 * prise en charge antérieure (suivi antérieur aux 6 mois précédents) = 2 * ne sait pas = 3

Date de prise en charge I—

Suivi spécialisé en Addictologie : en clair (produits, dates, intervenants, durée, résultat)

Suivi non spécialisé : en clair (produits, dates, intervenants, durée, résultat)

G2. ALCOOL

non usage primaire (1) usage à risque (4)
 non usage secondaire (abstinence à 1 mois) (2) usage nocif (5)
 usage (3) alcool-dépendance (6)

Histoire de la consommation durée d'abstinence déclarée la plus longue en semaines

Consommation déclarée d'alcool au cours de l'année passée (verres par jour en moyenne)

Rythme	Nombre de verres par jour de consommation
<input type="checkbox"/> aucun	<input type="checkbox"/> jumeau

Ô grands-parents
 Ô père
 Ô mère
 C] fratrie

Ô enfant
 Ô conjoint
 autre
 Ô non défini

<p>Quotidien</p> <p>Non quotidien</p> <p>Jours par semaine</p> <p>1 Jours par mois</p> <p>_____ Jours par an</p>	<p>Type de boisson .</p> <p>vin 12° bière 5° _____</p> <p>apéritif 20° anisés _____</p> <p>45° alcools 40° _____</p> <p>Moyenne / jour _____</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Consommation déclarée d'alcool au cours des 30 derniers jours : nombre moyen de verres / iour

AUDIT Score 1—1—1

Antécédents familiaux d'alcoolisation

- G3. TABAC** non consommateur = 0 consommateur actuel = 1
- * consommateur antérieur, abstinence à 1 mois = 2
 - NSP= 3

Si consommateur actuel ou antérieur :

- * consommation actuelle (g/j) _____
- * consommation déclarée au cours de l'année passée _____
- * consommation déclarée au cours des 30 derniers jours _____

* durée du Tabagisme _____ (années)- score de _____ (de 0 à 10)

FAGERSTRÔM (de 0 _____

- nombre de tentatives d'arrêts - _____ HAD : A I I - durée d'arrêt le plus _____

long (en mois) - degré de _____ motivation de _____

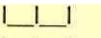
O

- * durée de l'arrêt à ce jour (en mois)

G4. PRODUITS ILLICITES non consommateur = 0 consommateur actuel = 1 consommateur antérieur, abstinence à 1 mois = 2 *NSP- 3

Cannabis et dérivés (16) I I * Si consommateur actuel ou antérieur :

* fréquence : \hat{U} pas dans le mois passé occasionnellement \hat{U} une fois par semaine ou moins \hat{U} deux à six fois par semaine \hat{U} chaque jour \hat{U} NSP

* nombre de joints/jour de consommation  score

CAST Cannabis

* durée de la consommation cannabique  (années)Score

Ado

* durée de l'arrêt à ce jour en semaine

Autres eroduits

Produits	
Amphétamines (8)	
Analgésiques morphiniques (5)	
Champignons hallucinogènes (14)	
Cocaïne et coca feuilles (6)	
Crack (7)	
Héroïne (2)	
LSD + autres acides (13)	
MDMA et dérivés (9)	
Nouveaux produits de synthèse	
Solvants et colles (15)	
TSO hors prescription	
Autres produits (21)	

J2. SUIVI PROPOSE (plusieurs réponses possibles)

Û Aucun suivi

Û MDA Nancy C] Antennes

CJC Û Milieu pénitentiaire

Û ICL Û CHRS

Individuel		Groupes		Activités thérapeutiques	
Médecin		Echange mardi		Relaxation : - individuelle -de rou e	
Infirmier(ère)		Information		Programme Phares	
Psychologue		Motivationnel		TCC individuelle	
Assistante sociale		Prévention de la rechute		Consultation entourage	
Diététicienne		Affirmation de soi		Thérapie familiale	
Educateur spécialisé		Saphyr			
Neuropsychologue		Activités de loisirs			
		Créativité			
		Ecriture			
		Stimulation cognitive			
		Autres			

Û Structures spécialisées en addictologie

Ambulatoire Û CSAPA

Û Autres consultations d'addictologie

Résidentielle Û Unité hospitalière en addictologie

Û Soins de suite et de réadaptation addictologique

Û Intervenants et structures non spécialisées

CI Médecin libéral

Û Généraliste Û

Û Psychiatre

Û Spécialiste non psy

Service de santé au travail

Û Structure sanitaire non psy Û

Service d'urgence Û Autre, préciser :

Psychiatrie

Û Hospitalisation

Psychiatrie pénitentiaire

CI Services sociaux Û

Groupes d'entraide

Û Autre, préciser :

J3. PRESCRIPTION à la MDA (dénomination, posologie, durée) Û Pas de médicament

Û Anxiolytiques, hypnotiques, antidépresseurs, neuroleptiques

Û Traitement nicotinique, Bupropion, Varénicline

Û Acamprosate, Naltrexone, Baclofène, Nalméfène, Disulfirame,

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Objectifs : Au cours des deux dernières décennies, avec l'utilisation des antalgiques opioïdes pour le traitement de la douleur chronique non cancéreuse, une augmentation concomitante du mésusage des antalgiques opioïdes sur ordonnance a été observée, avec des effets indésirables notables. Les antécédents de trouble lié à l'utilisation de substances sont un facteur de risque connu de mésusage d'opioïdes sur ordonnance. Cette étude vise à évaluer la prévalence et les facteurs prédictifs du mésusage des antalgiques opioïdes sur ordonnance chez les patients présentant divers troubles liés à l'utilisation de substances.

Matériels et méthodes : Nous avons mené une étude transversale dans une population des patients adultes présentant un trouble lié à l'utilisation de substances qui consultent au Centre de soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie, entre octobre 2016 et novembre 2017.

Résultats : Dans l'analyse logistique uni variée, les variables suivantes étaient associées de manière significative à la consommation abusive d'opioïdes : le sexe masculin (OR 3,63 ; IC 95% 1,46-9,02), la consommation d'héroïne (OR 2,21 ; IC 95% 1,04-4,69), des doses journalières plus élevées de morphine (OR 1,04 ; IC 95% 1,02-1,06) et l'usage d'opioïdes oraux forts (OR 15,79, IC 95% 1,94-128,35).

Dans l'analyse de régression logistique multi variée, les variables suivantes demeuraient associées à la consommation abusive d'opioïdes : le sexe masculin (OR 6,34 ; IC 95% 1,13-35,46 ; p=0,04), la consommation d'héroïne (OR 6,14 ; 95% IC 1,43-26,34 ; p=0,02) et des doses quotidiennes plus élevées de morphine (OR 1,05 ; IC 95% 1,02-1,67 ; p=0,001).

Conclusions : Le risque du mésusage d'opioïdes est élevé, en particulier chez les patients présentant une addiction à l'héroïne, de sexe masculin, et à qui on a prescrit des doses plus élevées d'opioïdes. Ces patients, qui présentent des troubles liés à l'utilisation de substances et un mésusage des antalgiques opioïdes, doivent être orientés soit vers des centres interdisciplinaires, soit vers des centres d'addictologie pour un meilleur diagnostic et prise en charge.

TITRE EN ANGLAIS : Epidemiological study of prescription opioid misuse among patients consulting at the Center of Care, Support and Prevention in Addiction

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE ANNÉE 2019

MOTS CLEFS : opioid misuse, substance use disorder, prescription opioid misuse, psychiatric disease

UNIVERSITÉ DE LORRAINE Faculté de Médecine de Nancy 9, avenue de la Forêt de Haye 54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex