



**HAL**  
open science

# Évaluation de la douleur et du mésusage de la buprénorphine et de la méthadone chez les patients dépendants aux opioïdes substitués

Jessica Delorme

► **To cite this version:**

Jessica Delorme. Évaluation de la douleur et du mésusage de la buprénorphine et de la méthadone chez les patients dépendants aux opioïdes substitués. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Clermont Auvergne [2017-2020], 2019. Français. NNT : 2019CLFAS023 . tel-02874758

**HAL Id: tel-02874758**

**<https://theses.hal.science/tel-02874758>**

Submitted on 19 Jun 2020

**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.

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES DE LA VIE ET DE  
LA SANTÉ - AGRONOMIE - ENVIRONNEMENT

## THÈSE

Présentée pour obtenir le grade de

**DOCTEUR D'UNIVERSITÉ**

*Spécialité : neuropsychopharmacologie*

Par **Jessica DELORME**

Évaluation de la douleur et du mésusage de la  
buprénorphine et de la méthadone chez les  
patients dépendants aux opioïdes substitués

Soutenue publiquement le **17 Décembre 2019**, devant la commission d'examen :

Rapporteurs : Pr Anne ROUSSIN  
Dr Caroline VICTORRI-VIGNEAU

Examineur : Pr Georges BROUSSE

Directeur de thèse : Pr Nicolas AUTHIER







ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES DE LA VIE ET DE  
LA SANTÉ - AGRONOMIE - ENVIRONNEMENT

## THÈSE

Présentée pour obtenir le grade de

**DOCTEUR D'UNIVERSITÉ**

*Spécialité : neuropsychopharmacologie*

Par **Jessica DELORME**

Évaluation de la douleur et du mésusage de la  
buprénorphine et de la méthadone chez les  
patients dépendants aux opioïdes substitués

Soutenue publiquement le **17 Décembre 2019**, devant la commission d'examen :

Rapporteurs :	Pr Anne ROUSSIN Dr Caroline VICTORRI-VIGNEAU
Examineur :	Pr Georges BROUSSE
Directeur de thèse :	Pr Nicolas AUTHIER



---

## Remerciements

---

**Aux membres du jury,**

**Madame le Professeur Anne ROUSSIN**

**Madame le Docteur Caroline VICTORRI-VIGNEAU**

**Monsieur le Professeur Georges BROUSSE**

*Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de juger mon travail de thèse. Je vous remercie sincèrement, veuillez trouver l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.*

**A mon directeur de thèse,**

**Monsieur le Professeur Nicolas AUTHIER**

*Merci Nicolas pour m'avoir permis de réaliser cette thèse. Je suis sincèrement reconnaissante de la confiance que vous m'avez accordée, de votre disponibilité et de vos précieux conseils.*

**A l'UMR 1107 NEURO-DOL,**

**Monsieur le Professeur Denis ARDID**

*Merci de m'avoir accueillie et permis d'évoluer au sein du laboratoire.*

**A mes collègues,**

*Je remercie l'ensemble du service de pharmacologie médicale.*

**Madame le Docteur Christine FOURNIER-CHOMA**

**Monsieur le Docteur Célian BERTIN**

*Merci pour votre relecture et vos remarques pertinentes.*

**A mes amis,**

*Une pensée particulière à l'ensemble de mes amis.*

**Monsieur le Docteur Chouki CHENAF**

*Je te suis profondément reconnaissante pour ton soutien inconditionnel envers moi. Ta bienveillance quotidienne à mes côtés, ton écoute, ta gentillesse légendaire et surtout ta précieuse disponibilité pour toutes ces discussions enrichissantes lors de cafés studieux sont inestimables : MERCI.*

**Monsieur le Docteur Jean-Luc KABORE**

*Un grand merci pour ta gentillesse, ta bonne humeur permanente et tout ce que tu as fait pour moi.*

**A ma famille,**

*J'adresse une tendre pensée à mes parents qui m'ont toujours accompagnée et soutenue tout au long de mes études.*

*Merci du fond du cœur à mon conjoint, Chou, qui partage mon quotidien et qui a toujours cru en moi.*

*Merci à mes 2 enfants Valentin et Candice pour l'énergie qu'ils me transmettent au quotidien.*





---

## RÉSUMÉ

---

La dépendance aux opioïdes est un problème majeur de santé publique dont la prévalence et l'incidence ne cessent d'augmenter. Sa prise en charge pharmacologique repose sur une approche substitutive basée sur la prescription des médicaments de substitution aux opioïdes (MSO), buprénorphine (BHD) et méthadone (MTD), commercialisés depuis 1995-1996 en France. Leur efficacité clinique a largement été démontrée en réduisant la consommation d'héroïne, la mortalité par overdose et en améliorant la qualité de vie des patients. Néanmoins, en parallèle, des problématiques en lien avec le mésusage des MSO ont émergé, pouvant conduire à des conséquences péjoratives pour les patients.

La première partie de cette thèse a donc consisté à étudier le mésusage des MSO chez des patients dépendants aux opioïdes en France à travers l'identification d'un comportement de nomadisme médical, en exploitant les données nationales de l'EGB selon deux approches : 1/ **une étude transversale répétée estimant la prévalence annuelle du mésusage des MSO** entre 2004 et 2014 : la prévalence du nomadisme médical de la **BHD a significativement diminué entre 2004 et 2014 (12,6 % vs 3,9 %**, alors que celle de la **MTD** est restée faible sans évolution significative sur la période d'étude (**0,2 % en 2004 à 0,5 % en 2014**) ; 2/ **une étude de cohorte visant à estimer l'incidence du mésusage des MSO** chez les patients dépendants aux opioïdes et identifier les facteurs de risque associés à ce mésusage : l'incidence à un an était de **8,4 % [IC 95 % : 7,0–10,1]** dans le groupe **BHD** et de **0 %** dans le groupe **MTD**, comparativement à 0,2 % [0,1-0,2] pour le groupe des diurétiques (contrôle négatif). **Les facteurs associés** au nomadisme médical étaient le **sexe féminin (HR : 1,74 [1,20–2,54])**, la **précarité socio-économique (HR : 2,95 [2,07-4,44])**, les **comorbidités psychiatriques (HR : 1,43 [1,06–1,94])**, les **coprescriptions d'hypnotiques (HR : 1,90 [1,39–2,61])**, d'**antalgiques opioïdes faibles (HR : 1,48 [1,09–1,99])** et de **morphine (HR : 1,69 [1,02–2,80])**. Parmi les nombreuses motivations justifiant ce mésusage des MSO, l'existence d'une douleur mal soulagée est fréquemment retrouvée. En effet, la douleur constitue une problématique importante chez les patients dépendants aux opioïdes car elle reste encore trop souvent sous-diagnostiquée et sous-estimée, alors que sa prévalence est plus élevée qu'en population générale. Sa prise en charge adéquate est d'autant plus importante qu'elle va contribuer à une amélioration et un meilleur équilibre de la pathologie addictive. Aucune donnée française n'est disponible concernant la prévalence des phénomènes douloureux chez les patients MSO ainsi que la description des profils pharmaco-thérapeutiques antalgiques dans la vraie vie.

**Ces problématiques autour de la douleur ont fait l'objet des deuxièmes et troisièmes chapitres de cette thèse.** La deuxième partie de ce manuscrit s'est effectivement attachée à **estimer la prévalence de la douleur** chez les patients dépendants aux opioïdes en France à travers une double approche : 1/ **une étude de prévalence classique de terrain**, incluant un échantillon représentatif de 509 patients dépendants aux opioïdes recrutés dans 12 centres de soins en addictologie : **la prévalence de la douleur aiguë a été estimée à 42,0 % [37,7–46,3]** et celle de la **douleur chronique à 33,2 % [29,1–37,3]** sans différence significative entre BHD et MTD ; 2/ une approche alternative originale, basée sur l'application de la méthode de **capture-recapture** aux données exhaustives du SNIIRAM : **en 2015-2016**, la prévalence de la **douleur chronique** était estimée à **31,1 % [28,0–34,9]** chez les **patients dépendants aux opioïdes** traités par MSO vs **8,6 % [7,08–10,7]** dans la **population contrôle** de patients non dépendants. Cette méthode a démontré son intérêt majeur, compte tenu non seulement de la rapidité et de la fiabilité des estimations obtenues, mais également de la facilité de sa mise en œuvre et de son coût moindre, tout en s'affranchissant des limites classiques des études de terrain en termes de représentativité et de généralisation des résultats.

Enfin, **la troisième partie** de ce travail s'est focalisée sur la description de la **prise en charge antalgique de la douleur chronique en vie réelle**, chez les patients dépendants aux opioïdes en France, à travers l'étude de la prévalence de prescription des antalgiques chez ces patients, comparativement à une population contrôle appariée, à partir de l'exploitation des données exhaustives du SNIIRAM : comparativement à la population générale douloureuse chronique non cancéreuse, **la prescription d'antalgique opioïde était 2,7 fois moins fréquente chez les patients dépendants aux opioïdes douloureux chronique.**

En conclusion, cette thèse a permis d'apporter un éclairage clinique et pharmaco-épidémiologique autour de la douleur chez les patients dépendants aux opioïdes traités par MSO, dans un contexte où les données sont peu nombreuses dans la littérature. La singularité et la complexité de la douleur chez ces patients impose de réaliser une évaluation systématique du risque de mésusage des MSO et des comorbidités psychiatriques, dans le cadre d'un paradigme holistique.

**Mots-clés :** dépendance aux opioïdes, médicament de substitution aux opioïdes, méthadone, buprénorphine, mésusage, nomadisme médical, douleur aiguë, douleur chronique, méthode capture-recapture, pharmaco-épidémiologie, antalgiques.

---

## ABSTRACT

---

Opioid dependence is a major public health problem with increasing prevalence and incidence. Its pharmacological management is based on opioid substitution treatment (OST) (buprenorphine (HDB) and methadone (MTD)), marketed since 1995-1996 in France. Their clinical efficacy has been widely demonstrated by reducing heroin use, overdose mortality and improving patients' quality of life. Nevertheless, at the same time, problems related to the misuse of OST have emerged, which may lead to negative consequences for patients.

**The first part** of this work consisted in studying the misuse of OST in opioid-dependent patients in France through the identification of doctor shopping, using the national EGB database according to two approaches: **1/ a repeated cross-sectional study estimating the annual prevalence of OST misuse** between 2004 and 2014: the **prevalence of HDB doctor shopping** decreased significantly between 2004 and 2014 (**12.6 % vs 3.9 %**,  $p < 0.001$ ), while that of **MTD** remained low with no significant change over the study period (**0.2 % in 2004 to 0.5 % in 2014**); **2/ a cohort study to estimate the incidence of OST misuse** in opioid-dependent patients and identify the risk factors associated with this misuse: the one-year incidence was **8.4 %** [95 % CI: 7.0-10.1] in the **HDB** group and **0 %** in the **MTD** group, compared to **0.2 %** [95 % CI: 0.1-0.2] for the **diuretic group** (negative control). **Factors associated** with doctor shopping were **female gender (HR: 1.74 [1.20-2.54])**, **low socio-economic status (HR: 2.95 [2.07-4.44])**, **psychiatric comorbidities (HR : 1.43 [1.06-1.94])**, **coprescriptions of hypnotics (HR : 1.90 [1.39-2.61])**, **weak opioid analgesics (HR : 1.48 [1.09-1.99])** and **morphine (HR : 1.69 [1.02-2.80])**. Among the many reasons underlying this OST misuse, the existence of poorly relieved pain is frequently found. Indeed, pain is a major problem among opioid-dependent patients because it is still too often underdiagnosed and underestimated, while its prevalence is much higher than in the general population. Its adequate management is all the more important as it will contribute to an improvement and a better balance of the addictive pathology. No french data are available concerning the estimation of the prevalence of pain in OST patients and the description of associated pharmacotherapeutic analgesic profiles in a real life setting.

These issues around pain were the subject of the second and third chapters of this work. **The second part** of this manuscript focused on **estimating the prevalence of pain among opioid-dependent patients** in France using a dual approach: **1/ a traditional field prevalence study**, including a representative sample of 509 opioid-dependent patients recruited from 12 addiction care centers: the prevalence of **acute pain** was estimated at **42.0 %** [95 % CI: 37.7 - 46.3] and that of **chronic pain** at **33.2 %** [29.1 - 37.3] with no significant difference between **BHD** and **MTD**; **2/ an original alternative approach, based on the capture-recapture method** to the exhaustive SNIIRAM database: in 2015-2016, the prevalence of **chronic pain** was estimated at **31.1 %** [28.0 - 34.9] **in OST patients vs 8.6 %** [7.08 - 10.7] **in the control population of non-dependent patients**. This method has demonstrated its major interest, given not only the speed and reliability of the estimates obtained, but also the ease of implementation and lower cost compared to studies or field surveys, while overcoming the traditional limitations of the latter in terms of representativeness and generalization of results.

Finally, **the third part** of this work focused on the **description of the analgesic management of chronic pain in real life**, in opioid-dependent patients in France, through the study of the prevalence of analgesic prescription in these patients, compared to a matched control population, based on the use of the comprehensive SNIIRAM database: **compared to the general chronic non-cancer pain population, the prescription of opioid analgesics was 2.7 times less frequent in opioid-dependent patients with chronic non-cancer pain.**

In conclusion, this manuscript provided clinical and pharmaco-epidemiological insights into pain in OST patients, in a context where data are scarce. The singularity and complexity of pain in these patients require a systematic assessment of the risk of OST misuse and psychiatric comorbidities, within a holistic paradigm.

**Keywords:** opioid dependence, opioid substitution treatment, methadone, high dosage buprenorphine, misuse, doctor shopping, acute pain, chronic pain, capture-recapture method, pharmaco-epidemiology, analgesic opioid.

---

## Liste des contributions scientifiques

---

### Articles originaux publiés ou à soumettre

**Delorme J**, Chenaf C, Bertin C, Riquelme M, Eschalier A, Ardid D, Authier N. Chronic pain opioid-maintained patients receive less analgesic opioid prescriptions. *Front Psychiatry*. 2018 Jul 23;9:335.

**Delorme J**, Chenaf C, Kabore JL, Pereira B, Mulliez A, Tremey A, Brousse G, Zenut M, Laporte C, Authier N. Incidence of high dosage buprenorphine and methadone shopping behavior in a retrospective cohort of opioid-maintained patients in France. *Drug Alcohol Depend*. 2016 May 1;162:99-106.

Kernisant M, **Delorme J**, Kabore JL, Brousse G, Laporte C, Zenut M, Chenaf C, Authier N. Trend in buprenorphine and methadone shopping behavior in France from 2004 to 2014. *Presse Med*. 2016 Dec;45(12 Pt 1):e369-e375.

**Delorme J**, Pennel L, Brousse G, Daulouède JP, Delile JM, Lack P, Gérard A, Dematteis M, Kabore JL, Chenaf C, Authier N, and TOXIDOL Study group. Prevalence and characteristics of chronic pain in buprenorphine and methadone-maintained patients. (A soumettre)

**Delorme J**, Chenaf C, Bertin C, Delage N, Eschalier A, Ardid D, Authier N. Prevalence of chronic pain in opioid-dependent patients using the capture-recapture method : a nationwide population-based study. (A soumettre)

### Autres articles originaux publiés

Barre T, Marcellin F, Di Beo V, **Delorme J**, Rojas Rojas T, Mathurin P, Protopopescu C, Bailly F, Coste M, Authier N, Carrieri MP, Rolland B. Untreated alcohol use disorder in people who inject drugs (PWID) in France: a major barrier to HCV treatment uptake (the ANRS-FANTASIO study). *Addiction*. 2019 Oct 8. doi: 10.1111/add.14820.

Bertin C, **Delorme J**, Riquelme M, Peyrière H, Brousse G, Eschalier A, Ardid D, Chenaf C, Authier N. Risk assessment of using off-label morphine sulfate in a population-based retrospective cohort of opioid-dependent patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2019 Aug 6. doi: 10.1111/bcp.14082

Rojas Rojas T, Di Beo V, **Delorme J**, Barre T, Mathurin P, Protopopescu C, Bailly F, Coste M, Authier N, Carrieri MP, Rolland B, Marcellin F. Lower HCV treatment uptake in women who have received opioid agonist therapy before and during the DAA era: The ANRS FANTASIO project. *Int J Drug Policy*. 2019 May 22. pii: S0955-3959(19)30135-5.

Chenaf C, Kaboré JL, **Delorme J**, Pereira B, Mulliez A, Zenut M, Delage N, Ardid D, Eschalier A, Authier N. Prescription opioid analgesic use in France: Trends and impact on morbidity-mortality. *Eur J Pain*. 2019 Jan;23(1):124-134.

Chenaf C, Kabore JL, **Delorme J**, Pereira B, Mulliez A, Roche L, Eschalier A, Delage N, Authier N. Codeine Shopping Behavior in a Retrospective Cohort of Chronic Noncancer Pain Patients: Incidence and Risk Factors. J Pain. 2016 Dec;17(12):1291-1301.

Chenaf C, Kabore JL, **Delorme J**, Pereira B, Mulliez A, Roche L, Eschalier A, Delage N, Authier N. Incidence of tramadol shopping behavior in a retrospective cohort of chronic non-cancer pain patients in France. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2016 Sep;25(9):1088-98.

### Communications orales

Chenaf C, Kabore JL, **Delorme J**, Pereira B, Mulliez A, Roche L, Eschalier A, Delage N, Authier N. Incidence of tramadol shopping behavior in a retrospective cohort of chronic non-cancer pain patients in France.

*8<sup>me</sup> ateliers de la pharmacodépendance et addictovigilance, Biarritz, 27 et 28 octobre 2014.*

### Communications affichées

**Delorme J**, Chenaf C, Bertin C, Riquelme M, Eschalier A, Ardid D, Authier N. Chronic Pain Opioid-Maintained Patients Receive Less Analgesic Opioid Prescriptions.

*Congrès Toxicomanies Hépatites Sida (THS) 2017 ; Congrès Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique 2017*

Bertin C, **Delorme J**, Brousse G, Chenaf C, Authier N. Usage hors-AMM du sulfate de morphine : caractéristiques sociodémographiques et sanitaires des usagers.

*Congrès Toxicomanies Hépatites Sida (THS) 2017*

Bertin C, **Delorme J**, Brousse G, Chenaf C, Authier N. Usage hors-AMM du sulfate de morphine : évaluation des risques associés.

*Congrès Toxicomanies Hépatites Sida (THS) 2017*

**Delorme J**, Chenaf C, Bertin C, Riquelme M, Eschalier A, Ardid D, Authier N. Chronic Pain Opioid-Maintained Patients Receive Less Analgesic Opioid Prescriptions.

*Congrès Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique 2017*

**Delorme J**, Pennel L, Brousse G, Daulouède JP, Delile JM, Lack P, Gérard A, Dematteis M, Kabore JL, Chenaf C, Authier N and TOXIDOL Study group. Prevalence and characteristics of chronic pain in opioid maintained patients.

*Congrès Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique 2017*

---

## Liste des abréviations

---

<b>AIC</b> : Akaike Information Criterion	<b>HR</b> : Hazard Ratio
<b>AINS</b> : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens	<b>IASP</b> : International Association for the Study of Pain
<b>ALD</b> : Affection Longue Durée	<b>IC 95 %</b> : Intervalle de Confiance à 95 %
<b>AMM</b> : Autorisation de Mise sur le Marché	<b>INSEE</b> : Institut National de la Statistique et des Études Économiques
<b>ANAES</b> : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé	<b>IV</b> : IntraVeineuse
<b>ANSM</b> : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé	<b>LTP</b> : Long Term Potentialisation
<b>ATC</b> : Anatomical Therapeutic Chemical classification system	<b>MSO</b> : Médicaments de Substitution aux Opioides
<b>ATV</b> : Aire Tegmentale Ventrale	<b>MTD</b> : Méthadone
<b>BIC</b> : Bayesian Information Criterion	<b>NAc</b> : Noyau Accumbens
<b>BHD</b> : Buprénorphine	<b>NIR</b> : Numéro d'Inscription au Répertoire
<b>CaMKII</b> : protéine kinase Ca <sup>2+</sup> /calmoduline-dépendantes	<b>NMDA</b> : N-Méthyl-D-Aspartate
<b>CAARUD</b> : Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des Risques pour Usagers de Drogues	<b>MCO</b> : Médecine, Chirurgie, Obstétrique
<b>CIM-10</b> : Classification Internationale des Maladies 10 <sup>ème</sup> version	<b>OFDT</b> : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies
<b>CIM-11</b> : Classification Internationale des Maladies 11 <sup>ème</sup> version	<b>OMS</b> : Organisation Mondiale de la Santé
<b>CMU-c</b> : Couverture Maladie Universelle complémentaire	<b>OPPIDUM</b> : Observatoire des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse
<b>CNAM-TS</b> : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés	<b>OR</b> : Odds Ratio
<b>CSAPA</b> : Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie	<b>OSIAP</b> : Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus Possible
<b>DA</b> : Dopamine	<b>PKA</b> : Protéine Kinase A
<b>DN4</b> : Douleur Neuropathique en 4 points	<b>PKC</b> : Protéine Kinase C
<b>DSI</b> : Doctor Shopping Indicator	<b>PMSI</b> : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
<b>DSM-5</b> : Manuel Diagnostique et Statistique des troubles Mentaux-version 5	<b>QCD</b> : Questionnaire Concis sur les Douleurs
<b>EAAC1</b> : Excitatory Amino Acid Carrier 1	<b>RCP</b> : Résumé des Caractéristiques du Produit
<b>EDDP</b> : 2-éthylidène-1,5-diméthyl-3,3-diphénylpyrrolidine	<b>SF-36V</b> : Questionnaire de qualité de vie, Short Form 36V
<b>EGB</b> : Échantillon Généraliste des Bénéficiaires	<b>SNC</b> : Système Nerveux Central
<b>EVA</b> : Échelle Visuelle Analogique	<b>SNDS</b> : Système National des Données de Santé
<b>FFA</b> : Fédération Française d'Addictologie	<b>SNIIRAM</b> : Système National d'Identification Inter-Régimes de l'Assurance Maladie
<b>GABA</b> : Gamma-AminoButyric Acid	<b>TENS</b> : Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation
<b>HIO</b> : Hyperalgésie Induite par les Opioides	<b>VHB</b> : Virus de l'Hépatite B
	<b>VHC</b> : Virus de l'Hépatite C
	<b>VIH</b> : Virus de l'Immunodéficience Humaine



---

## Table des matières

---

<b>INTRODUCTION GÉNÉRALE.....</b>	<b>1</b>
<b>OBJECTIFS.....</b>	<b>5</b>
<b>PARTIE I Usage et mésusage des médicaments de substitution aux opioïdes chez les patients dépendants aux opioïdes.....</b>	<b>7</b>
<b>I. La dépendance aux opioïdes .....</b>	<b>9</b>
1. Neurobiologie.....	9
2. Épidémiologie .....	12
a. <i>Sur le plan international</i> .....	12
b. <i>En Europe</i> .....	12
c. <i>En France</i> .....	12
<b>II. Les médicaments de substitution aux opioïdes .....</b>	<b>13</b>
1. Epidémiologie .....	13
2. La méthadone .....	17
a. <i>La forme “sirop”</i> .....	17
b. <i>La forme “gélule”</i> .....	17
3. La buprénorphine .....	17
a. <i>Subutex® et ses génériques</i> .....	18
b. <i>Suboxone®</i> .....	18
c. <i>Orobupré®</i> .....	18
d. <i>Autres formes de buprénorphine à libération prolongée</i> .....	18
<b>III. Le mésusage des médicaments de substitution aux opioïdes .....</b>	<b>19</b>
1. Détournement de la voie d’administration .....	20
2. Trafic .....	22
3. Nomadisme médical et pharmaceutique .....	23
4. Données françaises autour du mésusage .....	23
a. <i>Détournement de la voie d’administration</i> .....	23
b. <i>Trafic</i> .....	25
c. <i>Nomadisme médical et pharmaceutique</i> .....	25
<b>ARTICLE 1 Diminution de la prévalence du doctor shopping de la buprénorphine entre 2004 et 2014 en France .....</b>	<b>27</b>
<b>ARTICLE 2 Incidence of high dosage buprenorphine and methadone shopping behavior in a retrospective cohort of opioid-maintained patients in France .....</b>	<b>41</b>



**PARTIE II Prévalence de la douleur chez les patients dépendants aux opioïdes traités par un MSO ..... 57**

<b>I. Épidémiologie de la douleur ..... 59</b>	<b>59</b>
1. La douleur aiguë..... 59	59
2. La douleur chronique ..... 61	61
a. Prévalence selon la durée..... 61	61
b. Prévalence selon la sévérité ..... 63	63
<b>II. Données françaises ..... 64</b>	<b>64</b>

*ARTICLE 3 Prevalence and characteristics of chronic pain in buprenorphine and methadone-maintained patients ..... 65*

<b>III. Réflexions autour de la méthodologie ..... 95</b>	<b>95</b>
<b>IV. La méthode capture-recapture ..... 96</b>	<b>96</b>
1. Principes ..... 96	96
2. Conditions d'application de la méthode capture-recapture ..... 97	97
3. Application à l'épidémiologie humaine ..... 98	98

*ARTICLE 4 Prevalence of chronic pain in opioid-dependent patients using the capture-recapture method: a nationwide population-based study..... 101*

**PARTIE III Prise en charge de la douleur chez les patients dépendants aux opioïdes traités par un MSO..... 143**

<b>I. Complexité de la prise en charge de la douleur .....145</b>	<b>145</b>
1. Syndrome de facilitation de la douleur .....145	145
2. Tolérance .....145	145
3. Hyperalgésie.....145	145
4. Troubles psychiatriques .....147	147
5. Troubles du sommeil .....148	148
<b>II. Idées reçues sur les patients et craintes des professionnels de santé .....148</b>	<b>148</b>
<b>III. Les stratégies thérapeutiques dans le cadre d'une douleur par excès de nociception .....150</b>	<b>150</b>
1. Première étape.....151	151
2. Deuxième étape.....151	151
<b>IV. Prévalences de prescription des antalgiques .....155</b>	<b>155</b>
1. Les antalgiques non opioïdes.....155	155
2. Les antalgiques opioïdes .....155	155
<b>V. Données françaises .....156</b>	<b>156</b>

<i>ARTICLE 5 Chronic pain opioid-maintained patients receive less analgesic opioid prescriptions .....</i>	<i>157</i>
<b>CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....</b>	<b>175</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>183</b>



---

## Index des figures

---

Figure 1 : zones impliquées dans le système de récompense (DA : dopamine). .....	10
Figure 2 : schéma simplifié de l'action des opioïdes sur le système de récompense, d'après Nestler et al, 2005 (22). .....	10
Figure 3 : évolution du nombre de personnes dépendantes, par substance, dans le monde entre 1990 et 2017 (39). .....	12
Figure 4 : estimation du pourcentage d'utilisateurs ayant une dépendance aux opioïdes traités par MSO en 2017 (40). .....	14
Figure 5 : caractéristiques générales des patients dépendants aux opioïdes traités par MSO en Europe en 2017 (2). .....	15
Figure 6 : répartition de la prescription de MSO dans les différents pays européens (2). .....	15
Figure 7 : évolution du nombre de patients ayant bénéficié d'au moins un remboursement d'un MSO en France entre 2006 et 2017 (données issues de l'EGB) (40). .....	16
Figure 8 : évolution de la prescription de MTD selon la galénique (gauche : sirop, gélule) et de la prescription de BHD selon la spécialité (droite : princeps, générique, Suboxone <sup>®</sup> ) remboursées en ville entre 2011 et 2017 (Données issues de l'EGB) (41). .....	16
Figure 9 : évolution de la prévalence du doctor shopping pour la BHD et la MTD entre 2004 et 2014 ; * p<0,0001 entre 2004 et 2014. ....	31
Figure 10 : forest plot représentant les facteurs associés au comportement de « doctor shopping » chez des patients traités par BHD. ....	46
Figure 11 : prévalence de la douleur chronique selon l'intensité douloureuse chez des patients dépendants aux opioïdes traités par MSO. ....	63
Figure 12 : association entre l'intensité de la douleur et le degré d'interférence dans les activités quotidiennes. ....	70
Figure 13 : comparaison des prescriptions d'antalgiques et de l'utilisation de drogues chez les patients dépendants aux opioïdes traités par MSO, avec ou sans douleur chronique. ....	71
Figure 14 : forest plot représentant les facteurs associés à la douleur chronique chez des patients dépendants aux opioïdes traités par MSO. ....	72
Figure 15 : flow-chart de la sélection des patients dans les trois sources de données du SNIIRAM entre 2015 et 2016. ....	105
Figure 16 : A/représentation du croisement de trois sources de données et tableau de contingence associé, « X ? » correspondant au nombre de cas identifiés dans aucune des sources ; B/ mise en	

forme des données selon un tableau de contingence combinant la présence (« 1 ») ou absence (« 0 ») dans chaque source de données, « n » correspondant aux effectifs pour chaque combinaison de sources. ....	106
Figure 17 : représentation des huit modèles log-linéaires différents selon les trois sources (A, M et C), le modèle « 8 » étant le plus simple (indépendance des sources entre elles) et le modèle « 1 » le plus complexe (modèle saturé, avec l'incorporation de l'ensemble des termes d'interaction possibles entre deux sources. ....	107
Figure 18 : patients dépendants aux opioïdes traités par MSO et douloureux chroniques identifiés dans les 3 sources de données. ....	108
Figure 19 : patients non dépendants aux opioïdes et douloureux chroniques identifiés dans les 3 sources de données. ....	109
Figure 20 : patients dépendants aux opioïdes, traités par MTD et douloureux chroniques identifiés dans les 3 sources de données. ....	110
Figure 21 : patients dépendants aux opioïdes, traités par BHD et douloureux chroniques identifiés dans les 3 sources de données. ....	111
Figure 22 : mécanismes impliqués dans le phénomène d'hyperalgésie induite par les opioïdes (176). .....	147
Figure 23 : perceptions et idées reçues des professionnels de santé à propos des patients dépendants aux opioïdes (195). ....	149
Figure 24 : algorithme de prise en charge globale de la douleur aiguë chez les patients dépendants aux opioïdes traités par MSO, d'après Manguzzi et al, 2018 (207). ....	152
Figure 25 : règles complémentaires dans le cadre de la prise en charge de la douleur par excès de nociception chez les patients dépendants aux opioïdes traités par MSO (195). ....	154
Figure 26 : principales études de prévalence de prescription des antalgiques opioïdes chez les patients dépendants aux opioïdes traités par MSO. ....	155
Figure 27 : sélection des patients douloureux chroniques parmi les patients dépendants aux opioïdes et parmi les patients en population générale, appariés sur l'âge et le sexe. ....	160
Figure 28 : comparaison des prescriptions d'antalgiques opioïdes et non opioïdes chez les patients douloureux chroniques non cancéreux : patients dépendants aux opioïdes traités par MSO versus population générale. ....	162
Figure 29 : forest plot décrivant les facteurs associés à la prescription d'antalgiques opioïdes chez les patients douloureux chroniques MSO. ....	163

---

## Index des tableaux

---

Tableau 1 : neurotransmetteurs impliqués dans l’addiction d’après Koob et al,2016 (20).....	11
Tableau 2 : estimations européennes du taux annuel des troubles liés à l’usage d’opioïdes selon les pays (2).....	13
Tableau 3 : les différentes formes de BHD à action prolongée (54).....	19
Tableau 4 : synthèse des données de la littérature autour du détournement de la voie d’administration des MSO en France. ....	24
Tableau 5 : incidence cumulée du comportement de doctor shopping chez les patients traités par BHD. ....	44
Tableau 6 : comparaison des coprescriptions d’antalgiques et de psychotropes entre les BHD « shoppers » et « non shoppers ».....	45
Tableau 7 : principales études ayant évalué la prévalence de la douleur aiguë dans les 7 derniers jours chez les patients dépendants aux opioïdes traités par MSO.....	60
Tableau 8 : principales études ayant estimé la prévalence de la douleur aiguë dans les 30 derniers jours chez les patients dépendants aux opioïdes traités par MSO.....	60
Tableau 9 : principales études de prévalence de la douleur chronique (durée d’au moins 3 mois) chez les patients dépendants aux opioïdes traités par MSO. ....	62
Tableau 10 : principales études de prévalence de la douleur chronique (durée d’au moins 6 mois) chez les patients dépendants aux opioïdes traités par MSO. ....	62
Tableau 11 : prévalence de la douleur aiguë et chronique chez des patients dépendants aux opioïdes traités par MSO. ....	68
Tableau 12 : comparaison des caractéristiques entre les patients dépendants aux opioïdes traités par MSO, avec ou sans douleur chronique.....	69
Tableau 13 : modélisations log-linéaires et estimations du nombre de patients dépendants aux opioïdes traités par MSO et douloureux chroniques. ....	108
Tableau 14 : modélisations log-linéaires et estimations du nombre de patients non dépendants aux opioïdes et douloureux chroniques.....	109
Tableau 15 : modélisations log-linéaires et estimations du nombre de patients dépendants aux opioïdes, traités par MTD et douloureux chroniques.....	110
Tableau 16 : modélisations log-linéaires et estimations du nombre de patients dépendants aux opioïdes, traités par BHD et douloureux chroniques. ....	111

Tableau 17 : recommandations générales dans la prise en charge de la douleur par excès de nociception chez les patients dépendants aux opioïdes traités par MSO (211). .....	151
Tableau 18 : stratégies thérapeutiques de prise en charge de la douleur du patient dépendant aux opioïdes traités par MSO, selon Courty et al, 2012 (195).....	152
Tableau 19 : caractéristiques des patients douloureux chroniques non cancéreux dans les groupes MSO et « population générale ».....	161

# INTRODUCTION GÉNÉRALE

L'addiction est un terme qui regroupe un *continuum* de comportements de consommation, du plus anodin au plus pathologique, du simple usage à la dépendance à une substance, en passant par l'usage à risque et l'abus. Le psychiatre anglais Goodman a défini l'addiction en 1990 comme « *un processus par lequel un comportement, qui peut fonctionner à la fois pour produire du plaisir et pour permettre d'échapper à l'inconfort interne, est employé selon un modèle caractérisé par (1) l'incapacité récurrente à contrôler le comportement (impuissance) et (2) la continuation du comportement malgré des conséquences négatives importantes (impossibilité à gérer)* » (1). Parmi les substances consommées à l'origine de ces processus, la famille des opioïdes est fréquemment évoquée. La prévalence et l'incidence de la dépendance aux opioïdes, ainsi que la morbi-mortalité associée, n'ont cessé d'augmenter, constituant un problème majeur de santé publique. Dans le dernier rapport publié en 2019 par l'observatoire européen des drogues et des toxicomanies, les opioïdes sont présents dans 78 % des décès liés à l'usage de drogues (2). En France, le sevrage a longtemps été considéré comme la seule option thérapeutique de la dépendance aux opioïdes jusqu'à la mise sur le marché des médicaments de substitution aux opioïdes (MSO). Ainsi depuis 1995 et 1996, respectivement, la méthadone (MTD) et la buprénorphine (BHD) sont commercialisées et indiquées dans le traitement substitutif de la dépendance aux opioïdes. Ce traitement s'intègre dans le cadre d'une prise en charge globale associant à la fois le volet médical, social et psychologique. L'efficacité des MSO a largement été démontrée, réduisant la consommation d'héroïne, ainsi que la mortalité par surdose, diminuant les risques d'infection ainsi que les conduites délictuelles et améliorant la qualité de vie des patients (3–9). Néanmoins, en parallèle, ont émergé des problématiques en lien avec le mésusage de ces MSO. Ce terme global de « mésusage » définit l'ensemble des comportements préjudiciables qui s'appliquent aux modes d'obtention (achat de rue, nomadisme médical, famille, amis) et aux motifs ou modes d'utilisation (auto-substitution, gestion de l'anxiété ou de la douleur, injection intraveineuse (IV), snif...) (10–12). Le mésusage des opioïdes exerce un impact négatif direct pour le patient (aggravation de la pathologie addictive, majoration des risques liés à l'injection IV et du risque de surdose) et sociétal. Ce dernier s'illustre notamment par une hausse des coûts économiques liés aux soins et également par une augmentation de la criminalité liée à la nécessité d'obtention et de consommation (13).

En dehors de la prise en charge de la dépendance aux opioïdes, il est également important de prendre en compte les autres comorbidités médicales. En effet, lorsqu'elles sont insuffisamment prises en charge, elles peuvent contribuer à un déséquilibre voire une



aggravation de la pathologie addictive. En particulier, la douleur chez les patients dépendants aux opioïdes constitue une problématique importante dont la prévalence est nettement plus élevée que dans la population générale (14–16). Elle reste pourtant sous-diagnostiquée mais lorsque c'est le cas sa sévérité est bien souvent sous-estimée (17,18). En effet, la prescription d'analgésiques notamment opioïdes dans cette population est souvent insuffisante, en raison d'un certain nombre de craintes et fausses croyances de la part des professionnels de santé, freinant ainsi une prise en charge optimale, situation qui pourrait alors favoriser le mésusage. Par conséquent, la prise en charge de la douleur dans cette population de patients dépendants aux opioïdes représente donc un enjeu majeur.

Dans ce contexte, ce travail de thèse va s'articuler autour de trois grands axes : l'évaluation de la problématique du mésusage des MSO, l'estimation de la prévalence de la douleur chez les patients traités par MSO et la description de la prise en charge pharmacologique de la douleur en vie réelle chez ces patients.

Cette thèse va largement s'appuyer sur l'exploitation d'une des plus importantes bases de données au niveau mondial qui est représentée par le Système National des Données de Santé (SNDS). Brièvement, le SNDS a été créé le 19 janvier 2016 dans le cadre de la loi de modernisation du système de santé. Il est géré par la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAM-TS) : il centralise les données de santé et permet en particulier de chaîner les données du SNIIRAM (Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie), qui correspondent aux données de remboursements des prestations de soins (médicaments, dispositifs médicaux, biologie, imagerie...), aux données du PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'information), qui recueillent l'ensemble des hospitalisations dans les établissements de santé publics et privés. Ces données sont disponibles à la fois de manière exhaustive mais également dans une version échantillonnée qui correspond à l'Échantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB) : c'est un échantillon permanent représentatif au 1/97<sup>ème</sup> de la population affiliée à l'Assurance Maladie française (environ 700 000 patients à ce jour), créé pour pallier le manque de profondeur de données disponibles dans la base exhaustive et faciliter ainsi la réalisation d'études longitudinales avec un recul prévu à terme de 20 ans (données de l'EGB disponibles à partir de 2005).

La première partie de cette thèse va s'attacher à estimer la prévalence et l'incidence du mésusage des MSO chez des patients dépendants aux opioïdes en France, à travers l'exploitation des données de l'EGB.

La deuxième partie va proposer une estimation de la prévalence de la douleur chez les patients traités par MSO, à travers une approche épidémiologique double, reposant sur 1/une étude de terrain incluant un échantillon représentatif de patients dépendants aux opioïdes et sur 2/une étude basée sur les données exhaustives du SNIIRAM et fondée sur une approche originale reposant sur la méthode de capture-recapture.

Enfin, la troisième partie va décrire les profils pharmaco-thérapeutiques de la douleur chronique chez les patients traités par MSO, en situation réelle de prescription, comparativement à une population contrôle non MSO, à partir d'une étude pharmaco-épidémiologique basée sur les données exhaustives du SNIIRAM.



# OBJECTIFS

Ce travail de thèse va se décliner en **trois objectifs** :

- Le premier consistera à étudier **le mésusage des MSO chez des patients dépendants aux opioïdes**, à travers l'exploitation des données échantillonnées de l'EGB et selon **deux approches** :
  - Estimation de la **prévalence annuelle du mésusage** des MSO sur une période de 11 ans, **entre 2004 et 2014**,
  - Estimation de **l'incidence du mésusage** des MSO en **2016** dans une cohorte de patients dépendants aux opioïdes et identification des facteurs de risques associés à ce mésusage.
  
- Le deuxième objectif va s'attacher à estimer la **prévalence de la douleur chez les patients dépendants aux opioïdes** selon une **double approche** :
  - À partir d'une **étude de terrain**, incluant un échantillon représentatif de patients dépendants aux opioïdes recrutés dans 12 centres de soins en addictologie (CSAPA ou hospitaliers),
  - À partir d'une **étude sur base de données**, en appliquant la méthode de capture-recapture aux sources de données exhaustives du SNIIRAM.
  
- Enfin, le troisième objectif va se focaliser sur la description de la **prise en charge pharmacologique de la douleur chronique non cancéreuse chez les patients dépendants aux opioïdes**, à travers l'étude de la **prévalence de prescription des antalgiques opioïdes et non-opioïdes** chez ces patients, comparativement à une population contrôle, à partir de l'exploitation des données exhaustives du SNIIRAM.



---

## ***PARTIE I***

# ***Usage et mésusage des médicaments de substitution aux opioïdes chez les patients dépendants aux opioïdes***

---



## I. La dépendance aux opioïdes

Une utilisation chronique d'opioïdes licites ou illicites peut conduire à des problématiques plus ou moins importantes en fonction de la durée d'exposition et des posologies. En effet, on parle de « **dépendance physique** » qui se caractérise par le fait de devoir prendre un opioïde pour éviter les symptômes de manque (rhinorrhée, larmoiements, douleurs musculaires, frissons, crampes musculaires et abdominales), ou encore « **d'addiction** » qui englobe à la fois la dépendance physique et la dépendance psychique, cette dernière se caractérisant notamment par le désir irrémédiable de consommer la substance, aussi appelé le « *craving* ». L'addiction est un processus très complexe faisant intervenir différentes parties du système nerveux central (SNC) et différents neuromodulateurs (19,20), et qui peut être conceptualisée en **trois étapes** : l'**usage** (sensation de récompense), le **sevrage** (effets négatifs) caractérisé par le développement d'un état de manque et la **préoccupation/rechute** souvent déclenchées par des indices environnementaux et émotionnels (désir irrémédiable). La connaissance et la compréhension des mécanismes neurobiologiques ont beaucoup progressé au cours des dernières années, permettant ainsi une meilleure appréhension de la dépendance et de l'addiction.

### 1. Neurobiologie

Le processus addictif induit par les substances licites ou illicites passe par un point commun central : le **circuit de la récompense** au niveau du SNC (21,22). Ce circuit a été découvert par hasard en 1954 par deux chercheurs, Olds et Milner (23). Brièvement, leurs travaux ont consisté à implanter une électrode dans l'aire septale du cerveau d'un rat. En appuyant sur un levier, le rat a pu stimuler lui-même cette région de son cerveau, à l'origine de la sensation de plaisir, allant jusqu'à s'auto-stimuler de manière intensive et continue. La stimulation directe de ce circuit était tellement puissante que l'animal en avait oublié ses besoins fondamentaux (se nourrir, dormir...). De manière globale, ce circuit de la récompense a été impliqué dans les effets gratifiants de l'auto-stimulation intracrânienne, dans la récompense naturelle procurée par la nourriture et l'eau, et dans l'action d'abus de drogues, y compris d'opioïdes (24,25). La localisation et les mécanismes impliqués dans les effets des drogues sur les circuits de récompense sont aujourd'hui bien connus (19). Le circuit de la récompense se compose principalement de l'**aire tegmentale ventrale** (ATV) et du **noyau accumbens** (NAc), mais aussi de l'**hippocampe**, de l'**amygdale**, du **cortex préfrontal** ainsi que de l'**hypothalamus** (figure 1). Chacune de ces structures cérébrales sont en lien les unes avec les autres via différents neurotransmetteurs et participent de façons diverses à la réponse comportementale en lien avec



la prise de substances licites ou illicites (régulation de l'humeur, du stress ou encore de la mémoire) (19,20).

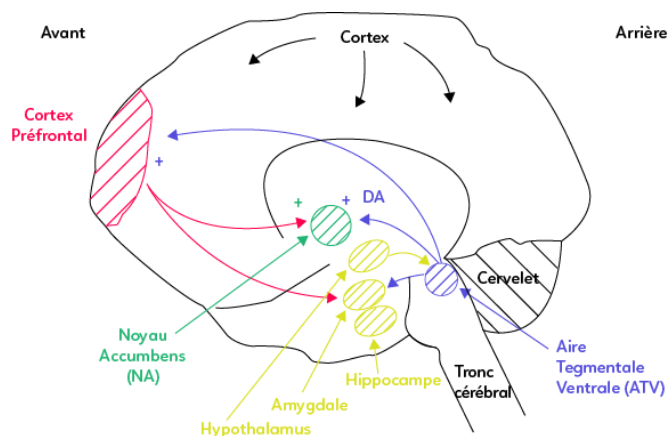


Figure 1 : zones impliquées dans le système de récompense (DA : dopamine).

Le neurotransmetteur responsable du plaisir ressenti lors de l'activation de ce circuit est la dopamine (DA) libérée au niveau du NAc. En effet, lorsque l'ATV est activée, il en résulte, via les neurones dopaminergiques, une **libération de DA** au niveau du NAc. Cependant, d'autres systèmes neurochimiques tels que **le système des opioïdes endogènes** va modifier la libération de DA (26,27) (figure 2). Des opioïdes endogènes sont naturellement présents (l'enképhaline, la bêta-endorphine et la dynorphine) et ont une affinité différente pour chaque type de récepteur opioïde.

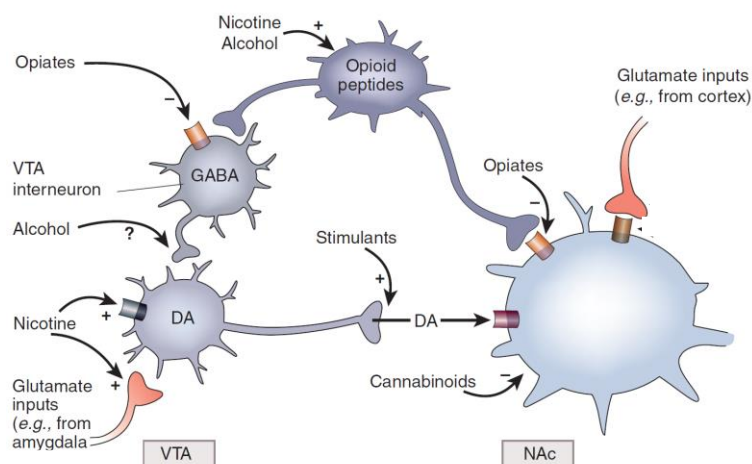


Figure 2 : schéma simplifié de l'action des opioïdes sur le système de récompense, d'après Nestler et al, 2005 (22).

VTA : Aire tegmentale ventrale, NAc : noyau accumbens ; DA : dopamine ; GABA : acide gamma-aminobutyrique

Par exemple, la bêta-endorphine possède une affinité préférentielle pour les récepteurs mu, l'enképhaline pour les récepteurs delta et la dynorphine pour les récepteurs kappa. L'activation du système opioïde endogène au niveau du NAc et de l'ATV par les opioïdes va produire un effet de renforcement positif mais aussi des effets aversifs. En effet, les **effets positifs** des opioïdes

passent par une majoration de la libération de DA dans le système limbique à travers 1/l'activation des récepteurs mu et delta dans le NAc (28,29) et 2/l'inhibition de l'activité GABAergique induite par l'activation des récepteurs mu au niveau de l'ATV (30). Inversement dans le NAc, les opioïdes sont capables d'inhiber la libération de DA via l'activation des récepteurs kappa et induisent par ce biais des **effets aversifs** (31–33). Il existe donc un maintien d'équilibre constant dans la libération basale de DA grâce à ces deux systèmes d'opioïdes endogènes opposés (34). Une prise exogène d'opioïdes peut venir perturber cet équilibre à travers leur interaction avec les récepteurs opioïdes mu, qui va favoriser le développement des phénomènes de tolérance et de dépendance physique (35). Par ailleurs, le circuit de la récompense est interconnecté avec les circuits émotionnels (36) et un déséquilibre de l'un peut entraîner des conséquences sur l'autre. Ainsi, une administration répétée d'opioïdes va entraîner des altérations significatives dans les circuits de la récompense qui vont retentir sur les circuits émotionnels et entraîner des modifications progressives du comportement. Tout cela conduit au développement d'un comportement plus complexe qui est l'addiction, faisant intervenir un grand nombre de neurotransmetteurs (20). En effet, différentes zones du SNC sont impliquées dans ce complexe addictif (amygdale, cortex préfrontal, hypothalamus, hippocampe, palladium ventral...), mettant en jeu de nombreux neurotransmetteurs présentés dans le tableau 1 (20,37,38).

Binge/intoxication		Withdrawal/negative affect		Preoccupation/anticipation	
Dopamine <sup>15</sup>	Increase	Corticotropin-releasing factor <sup>20</sup>	Increase	Dopamine <sup>31</sup>	Increase
Opioid peptides <sup>16</sup>	Increase	Dynorphin <sup>21</sup>	Increase	Glutamate <sup>32</sup>	Increase
Serotonin <sup>17</sup>	Increase	Norepinephrine <sup>22</sup>	Increase	Hypocretin (orexin) <sup>33</sup>	Increase
γ-aminobutyric acid <sup>18</sup>	Increase	Hypocretin (orexin) <sup>23</sup>	Increase	Serotonin <sup>17</sup>	Increase
Acetylcholine <sup>19</sup>	Increase	Substance P <sup>24</sup>	Increase	Corticotropin-releasing factor <sup>33</sup>	Increase
		Dopamine <sup>25</sup>	Decrease		
		Serotonin <sup>17</sup>	Decrease		
		Opioid peptide receptors <sup>26</sup>	Decrease		
		Neuropeptide Y <sup>27</sup>	Decrease		
		Nociceptin <sup>28</sup>	Decrease		
		Endocannabinoids <sup>29</sup>	Decrease		
		Oxytocin <sup>30</sup>	Decrease		

Tableau 1 : neurotransmetteurs impliqués dans l'addiction d'après Koob et al, 2016 (20).

## 2. Épidémiologie

### a. Sur le plan international

En 2017, 71 millions de personnes ont été affectées par un trouble de l'usage de substances (opioïdes, cannabis, amphétamines, cocaïne ou encore d'autres drogues), et parmi celles-ci, les opioïdes constituent un peu plus de la moitié, soit environ **41 millions** de personnes (39) (figure 3).

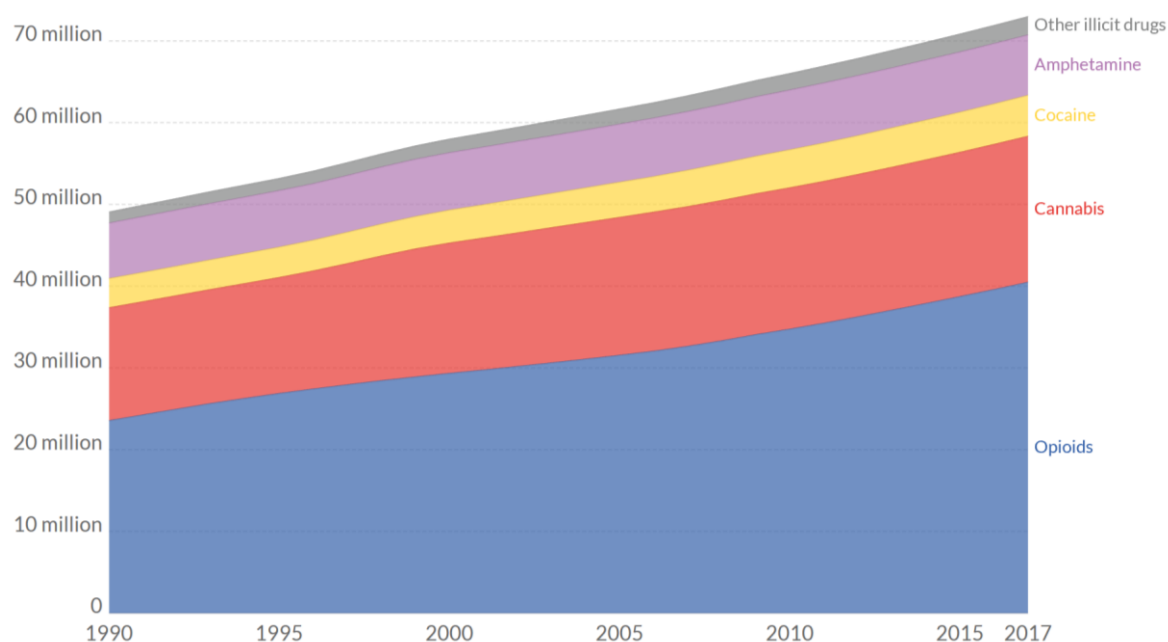


Figure 3 : évolution du nombre de personnes dépendantes, par substance, dans le monde entre 1990 et 2017 (39).

### b. En Europe

Les troubles de l'usage d'opioïdes concernent **1,3 million** de personnes adultes de 15-64 ans, soit 0,4 % de la population européenne en 2017. Cette prévalence varie de moins de 1 cas pour 1 000 habitants pour la Hongrie à plus de 8 cas pour 1 000 habitants pour le Royaume-Uni (tableau 2) (2).

### c. En France

La France, quant à elle, se situe parmi les pays de l'Union Européenne les plus touchés par ce phénomène. En effet, le taux estimé de troubles liés à l'usage d'opioïdes chez les adultes (15-64 ans) est supérieur à 5 pour 1 000 habitants ce qui représente environ **210 000 personnes** [IC 95 % : 180000 – 240000] en 2017 (tableau 2) (2,40).

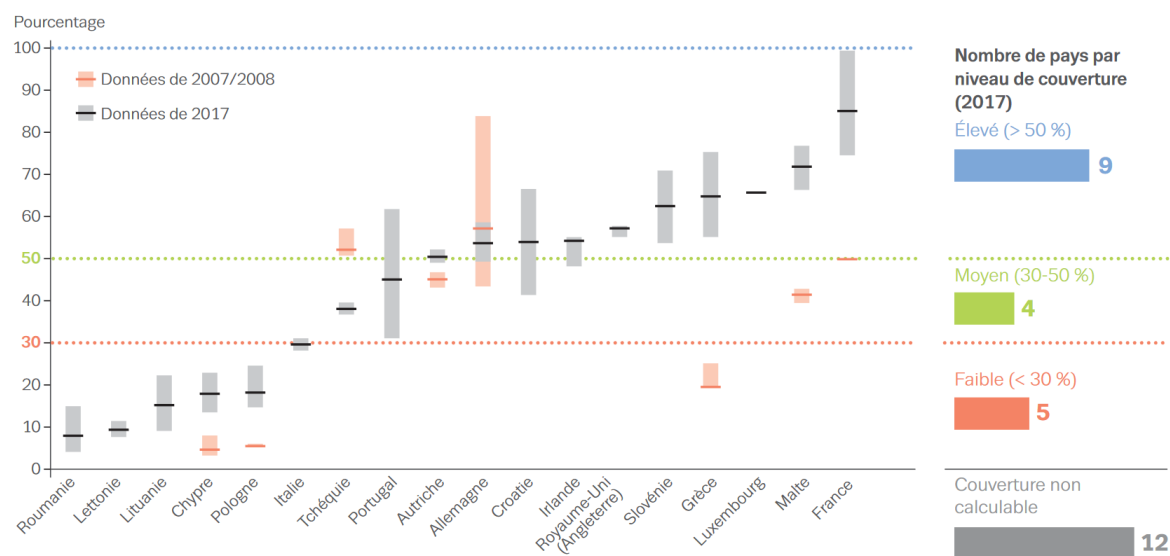
Pays	Année	Nombre de cas pour 1000 habitants	Pays	Année	Nombre de cas pour 1000 habitants
Belgique	–	–	Hongrie	2010–11	0,4–0,5
Bulgarie	–	–	Malte	2017	4,2–4,9
République tchèque	2017	1,8–2,0	Pays-Bas	2012	1,1–1,5
Danemark	–	–	Autriche	2017	6,1–6,5
Allemagne	2016-17	0,9–3,0	Pologne	2014	0,4–0,7
Estonie	–	–	Portugal	2015	3,8–7,6
Irlande	2014	6,1–7,0	Roumanie	2017	0,8–2,9
Grèce	2017	1,8–2,5	Slovénie	2017	3,2–4,2
Espagne	2016	1,5–2,9	Slovaquie	–	–
France	2017	4,5–5,9	Finlande	2012	3,8–4,5
Croatie	2015	2,5–4,0	Suède	–	–
Italie	2017	5,7–6,4	Royaume-Uni	2014–15	8,3–8,7
Chypre	2017	1,6–2,6	Turquie	2011	0,2–0,5
Lettonie	2017	4,7–7,0	Norvège	2013	2,0–4,2
Lituanie	2016	2,7–6,5	Union européenne	–	–
Luxembourg	2015	4,5	UE, Turquie et Norvège	–	–

Tableau 2 : estimations européennes du taux annuel des troubles liés à l’usage d’opioïdes selon les pays (2).

## II. Les médicaments de substitution aux opioïdes

### 1. Épidémiologie

En Europe, en 2017, on estime que 1 patient sur 2 ayant un trouble de l’usage des opioïdes **bénéficie d’un traitement par MSO**, soit environ **662 000 patients**. Par rapport à l’année précédente, ce chiffre a augmenté de 4 % (2). Cependant, il existe des différences entre les pays en matière d’accessibilité à un traitement MSO. Les données sont résumées dans la figure 4 : neuf pays de l’Union Européenne possèdent des niveaux de couverture des MSO élevés, supérieurs à 50 %. Plus particulièrement, la France est le pays le mieux couvert en termes d’accès au traitement MSO avec 85 % de ses patients traités en 2017. Des niveaux de couverture moyens (30-50 %) ont été retrouvés dans quatre pays (Italie, Tchéquie, Portugal, Autriche) et cinq pays (Roumanie, Lettonie, Lituanie, Chypre, Pologne) possédaient des niveaux faibles, inférieurs à 30 %.



N.B.: données affichées en estimations de pourcentage et intervalles de confiance.

Figure 4 : estimation du pourcentage d'usagers ayant une dépendance aux opioïdes traités par MSO en 2017 (40).

Ces différences importantes de couverture des MSO au sein des pays de l'Union Européenne s'expliquent en grande partie par les différences réglementaires en matière d'accessibilité et de disponibilité des traitements par MTD et BHD. Différents critères sont à prendre en compte pour déterminer l'accessibilité aux MSO : 1/ des critères liés aux patients et leur volonté de s'inscrire dans un processus de soins, 2/ des critères réglementaires liés aux restrictions légales de prescription de la MTD et la BHD. En France par exemple, tout médecin peut initier un traitement par BHD alors que la primo-prescription de MTD est réservée aux centres spécialisés.

Les trois quarts de ces patients bénéficiant d'un MSO étaient des hommes et la classe d'âge des 40-44 ans était la plus représentée. Près de deux tiers des patients étaient traités par MTD et plus de la moitié des patients traités recevaient un MSO depuis au moins cinq ans (figure 5).

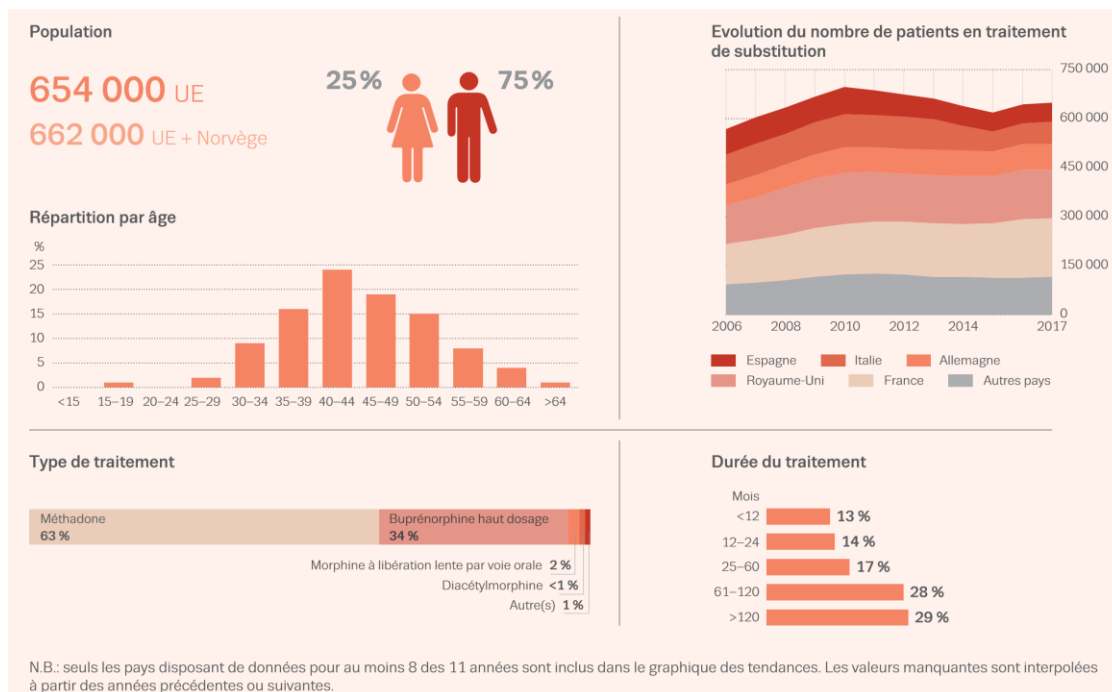


Figure 5 : caractéristiques générales des patients dépendants aux opioïdes traités par MSO en Europe en 2017 (2).

Cependant, la BHD restait le MSO le plus prescrit dans 8 pays, notamment en France, pays qui a été le premier à lui octroyer une autorisation de mise sur le marché (AMM) en 1996 dans le traitement de la pharmacodépendance aux opioïdes (figure 6). Ces disparités de prescription entre la MTD et la BHD peuvent s'expliquer par le fait que la MTD fut le premier médicament commercialisé dans le traitement de la pharmacodépendance aux opioïdes dans la plupart des pays européens mais également par le fait que le cadre légal de prescription de la BHD ne soit pas uniforme au sein de l'Europe.

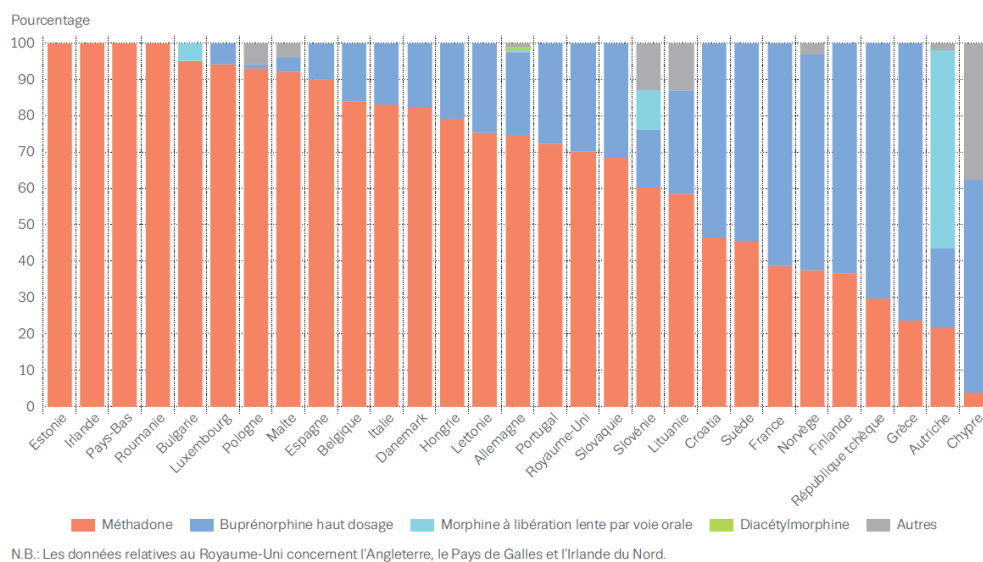


Figure 6 : répartition de la prescription de MSO dans les différents pays européens (2).

En France, selon les données issues du rapport de l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT) de 2019, le nombre de patients bénéficiant d'un remboursement de MSO n'a cessé d'augmenter depuis 2011, jusqu'à atteindre **162 332 patients** en 2017, avec une proportion plus importante de traitement par BHD (41). Dans une vue d'ensemble, entre 2011 et 2017, les prescriptions de MTD étaient en constante augmentation, tout comme les prescriptions de BHD+naloxone qui ont doublé depuis sa commercialisation en 2012, avec en parallèle une diminution de celles de la BHD (figure 7).

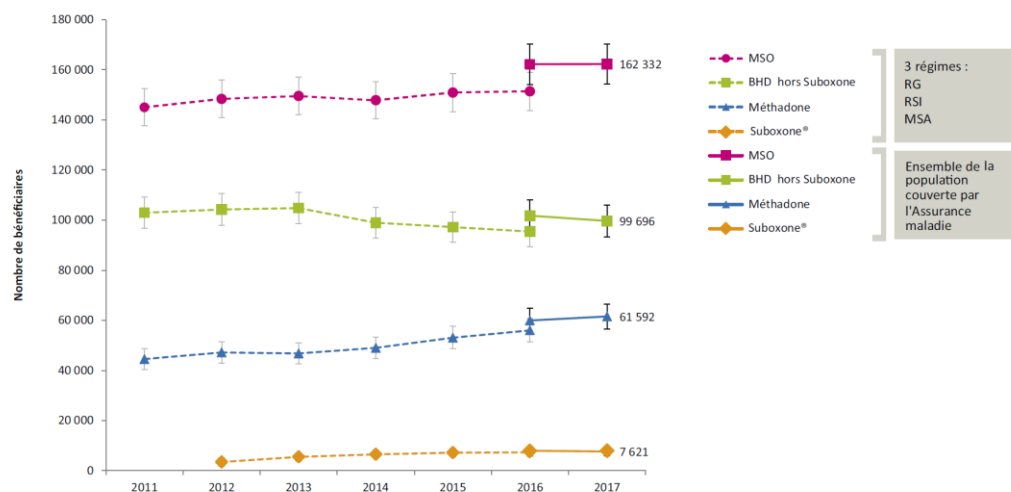


Figure 7 : évolution du nombre de patients ayant bénéficié d'au moins un remboursement d'un MSO en France entre 2006 et 2017 (données issues de l'EGB) (41).

En 2017, plus de la moitié des patients bénéficiant d'un remboursement de MTD (57 %) recevaient la forme gélule et parmi les patients bénéficiant d'un remboursement de BHD, le princeps (Subutex®) a été prescrit exclusivement à plus de la moitié des patients (figure 8).

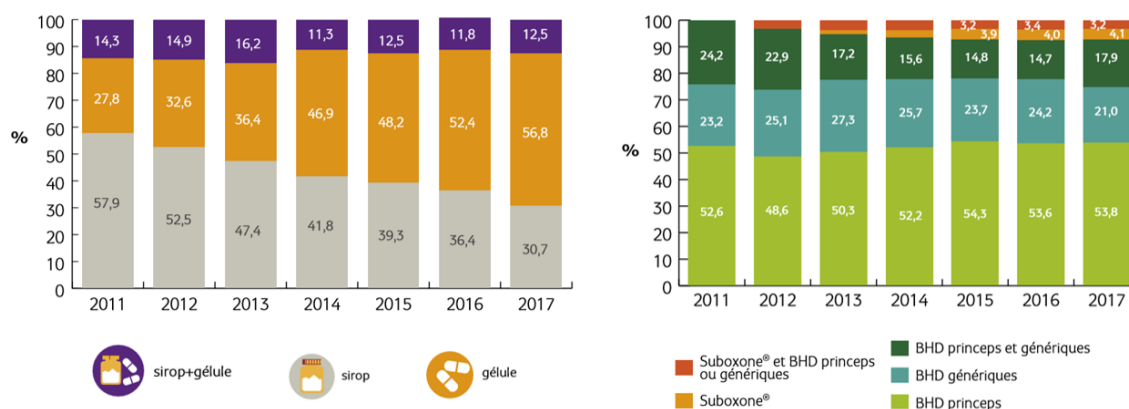


Figure 8 : évolution de la prescription de MTD selon la galénique (gauche : sirop, gélule) et de la prescription de BHD selon la spécialité (droite : princeps, générique, Subutex®) remboursées en ville entre 2011 et 2017 (Données issues de l'EGB) (41).

## 2. La méthadone

La MTD est un opioïde synthétique, agoniste des récepteurs opioïdes mu, delta et kappa, et antagoniste des récepteurs NMDA (42). Ses propriétés pharmacologiques (biodisponibilité 80 % et demi-vie moyenne de 25h) en font un médicament de substitution efficace, puisqu'elles permettent une administration orale en une prise quotidienne unique. Son métabolisme est hépatique via les cytochromes P450 2D6 et 3A4, conduisant ainsi à la formation de son principal métabolite, le 2-éthylidène-1,5-diméthyl-3,3-diphénylpyrrolidine (EDDP). Son élimination est principalement urinaire.

### a. La forme “sirop”

Utilisée à titre expérimental jusqu'en 1993 chez une cinquantaine d'héroïnomanes, la MTD sirop a obtenu son AMM dans le « *Traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opioïdes* » en 1995 (43). La primo-prescription de la MTD peut se faire en centres spécialisés ou en établissements de santé (44) sous forme de sirop sur ordonnance sécurisée pour une durée de 14 jours maximum, avec un fractionnement possible par période de 7 jours. Le primo-prescripteur peut ensuite déléguer la prescription de MTD à un médecin de ville. Six dosages différents sont disponibles : 5 mg/3,75 ml, 10 mg/7,5 ml, 20 mg/15 ml, 40 mg/15 ml, 60 mg/15 ml.

### b. La forme “gélule”

La forme MTD gélule est apparue en 2007 (45), et est réservée à une prescription relais de la forme sirop chez des patients traités depuis au moins un an et stabilisés (sur le plan médical et des conduites addictives) (46). Cinq dosages différents sont disponibles : 1, 5, 10, 20 et 40 mg.

## 3. La buprénorphine

La BHD est un agoniste partiel qui se fixe sur les récepteurs opioïdes mu et un antagoniste des récepteurs kappa (47). Son activité dans le traitement de substitution aux opioïdes est due à sa liaison aux récepteurs mu lentement réversible permettant ainsi une prise journalière. Sa biodisponibilité par voie sublinguale a été estimée entre 15 et 30 %, sa demi-vie d'élimination se situe entre 2 à 5h en moyenne, son métabolisme est majoritairement hépatique via le CYP3A4 et son élimination se fait essentiellement par excrétion biliaire. Contrairement à la MTD, le cadre de prescription est moins strict et ne nécessite pas de conditions préalables à la délivrance en



ambulatoire. Cependant, s'agissant d'un stupéfiant, la prescription se fait sur ordonnance sécurisée pour une durée maximale de 28 jours.

#### **a. Subutex® et ses génériques**

La BHD a d'abord été synthétisée en 1978 et commercialisée sous le nom de Temgesic® à visée antalgique avec un dosage à 0,2 mg. C'est seulement en 1995 que la BHD haut dosage obtient son AMM dans le « *Traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opioïdes* » sous le nom de Subutex® (48) et ne sera commercialisée qu'en février 1996. Le Subutex® est un comprimé à placer sous la langue contenant de la BHD seule, et disponible en quatre dosages de 0,4, 2 et 8 mg. La dissolution du comprimé, rapide, nécessite entre 5 et 10 min. Des génériques sont apparus à partir de 2006 avec des dosages supplémentaires à 1, 4 et 6 mg.

#### **b. Suboxone®**

La Suboxone® est une association de BHD et de naloxone, disponible en France depuis 2012. Son indication reste la même que la BHD seule mais avec la particularité d'une association à la naloxone qui est un antagoniste des récepteurs opioïdes mu. Cette association est destinée à diminuer le risque de mésusage de la BHD par voie IV. En effet, lorsque le comprimé est administré par voie sublinguale, seule la BHD exerce une action pharmacologique (la naloxone n'ayant aucun effet significatif sur le plan clinique lorsqu'elle est administrée par voie sublinguale car elle est entièrement métabolisée lors du premier passage hépatique (49)). En revanche, en cas d'utilisation par voie IV, la naloxone, par son action antagoniste au niveau des récepteurs mu, peut induire au maximum un syndrome de sevrage aigu. L'association BHD+naloxone est disponible selon deux dosages différents, 2/0,5 et 8/2 mg (50,51).

#### **c. Orobupré®**

L'Orobupré® est une nouvelle spécialité contenant de la buprénorphine seule disponible depuis fin 2018, indiquée dans « *le traitement de substitution de la pharmacodépendance aux opioïdes* » (52,53). Ce comprimé se présente sous forme de lyophilisat oral à placer sur la langue et est disponible selon deux dosages de 2 et 8 mg. Cette forme galénique permet une dissolution très rapide, 15 secondes environ, offrant ainsi un confort d'utilisation. De plus, sa biodisponibilité est majorée de 30 % par rapport au comprimé sublingual.

#### **d. Autres formes de buprénorphine à libération prolongée**

Deux autres formes de BHD sont disponibles aux USA et en Europe (tableau 3) :

- **Un implant sous-cutané de BHD** commercialisée depuis 2016 aux USA sous le nom de Probuphine®. Cette galénique se compose d'un à quatre bâtonnets contenant 80 mg de buprénorphine chacun (soit 320 mg au total), permettant de libérer progressivement une posologie légèrement inférieure à 8 mg par jour sur une **durée de six mois**. La pose ou l'extraction de ces implants nécessite un geste chirurgical.
- **Des formes injectables de BHD** : il s'agit de solutions pour des injections sous-cutanées, conditionnées sous forme de seringues préremplies. Deux spécialités sont disponibles : **le Sublocade®**, approuvé aux USA en 2017 (en cours d'autorisation en Europe), disponible selon deux dosages de 100 mg/0,5 ml et 300 mg/1,5 ml ; **le Bivudal®**, autorisé aux USA, en Australie et en Europe depuis 2018 et disponibles selon 4 dosages (8, 16, 24 et 32 mg) pour une **injection d'une durée d'une semaine** et 3 dosages (64, 96 et 128 mg) pour une **injection d'une durée d'un mois**. Ces deux traitements sont proposés aux patients avec une dose stable de BHD et ne peuvent être administrés qu'en centres spécialisés.

	Stockage et administration	Système de distribution	AMM	Effets indésirables (fréquence supérieure à 5%)
Probuphine®	Insertion sous-cutanée de 4 bâtonnets de la taille d'une allumette contenant chacun 80 mg (320 mg au total) dans la partie supérieure du bras sous anesthésie locale par un prestataire qualifié	Éthylène vinyl acétate (EVA) implants	États-Unis 2016 maintenance	Maux de tête, dépression, constipation, nausées, vomissements, douleur de dos, mal de dents, douleur oropharyngée et réactions au point d'injection (douleur, prurit et érythème)
Sublocade™	Seringue préremplie (réfrigération requise) Volume d'injection de 0,5 et 1,5 mL Injection sous-cutanée	ATRIGEL (Tolmar Inc.)	États-Unis 2017 maintenance (en cours en Europe)	Constipation, nausées, vomissements, fatigue, enzymes hépatiques élevées, maux de tête et réactions au point d'injection (douleur, prurit et érythème)
Bivudal®	Seringue préremplie (sans réfrigération nécessaire) avec un volume d'injection de 0,16 à 0,64 mL Injection par voie sous-cutanée	FluidCrystal®	Europe (2018), Australie (2018) induction et maintenance  États-Unis 2018 AMM conditionnelle*	Maux de tête, nausées, infection des voies urinaires, constipation, nasopharyngite et réactions au point d'injection (douleur, enflure et érythème)

\* [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/applletter/2018/2101360rig1s000TALtr.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2018/2101360rig1s000TALtr.pdf)

Tableau 3 : les différentes formes de BHD à action prolongée (54).

### III. Le mésusage des médicaments de substitution aux opioïdes

Bien que l'opioïde illicite le plus consommé soit l'héroïne, qui peut être fumée, sniffée ou injectée, d'autres opioïdes de synthèse tels que la MTD ou la BHD font l'objet d'un usage détourné. La littérature internationale sur leur mésusage est abondante (13,55–59). Les principales raisons retrouvées justifiant une pratique de mésusage sont : la gestion de l'addiction, la prise en charge des symptômes de sevrage, la gestion de l'anxiété ou de la dépression (60–65), ou encore les raisons financières (66,67). De manière intéressante, il a également été souligné une fréquence importante de mésusage dans le contexte spécifique de la gestion d'une douleur mal soulagée par ailleurs, pouvant concerner jusqu'à un patient sur deux (62,65,68) ce qui est

loin d'être trivial. Cette problématique sera abordée plus tard dans la deuxième partie de ce manuscrit.

Les études s'intéressant à la problématique du mésusage sont très hétérogènes en raison de la variabilité des définitions du mésusage utilisées. En effet, le mésusage est défini comme une utilisation non conforme aux recommandations décrites dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Ce terme global désignant « le mauvais usage », regroupe à la fois **le détournement de la voie d'administration** (*injection, snif*), la **diversion** (*partage, revente, achat de rue*) et le **nomadisme médical et/ou pharmaceutique appelé aussi doctor shopping** (*obtention de quantités plus importantes d'un même médicament prescrit par plusieurs médecins et délivré dans plusieurs pharmacies sur un intervalle de temps réduit*) (10–12). Il en résulte ainsi un impact négatif à la fois sur le patient (aggravation de la pathologie addictive, échec de la guérison, ou encore une majoration des risques liés à l'injection IV et du risque de surdose), mais aussi indirect et sociétal, conduisant à une hausse des coûts économiques et à une augmentation de la criminalité (13).

### 1. Détournement de la voie d'administration

La prise de substance telle que la BHD ou la MTD par voie nasale ou par voie IV, possède des caractéristiques pharmacologiques intéressantes souvent appréciées des patients : une action plus rapide par rapport à une prise orale mais aussi un effet plus puissant se traduisant par un effet de renforcement positif plus important (69).

**Chez les patients utilisateurs de drogues**, les prévalences **d'injection de la BHD** varient de **10 % à 37 % au niveau mondial** (hors Europe) (70–72) et de **27 % à 89 % au niveau européen** (60,73–75). Par exemple, l'équipe de Jenkinson et al a retrouvé une prévalence de 33 % d'injection de BHD dans les 6 derniers mois chez des patients utilisateurs de drogues (71) alors que Larance et al identifiait une prévalence plus faible de 13 % (72) et Obadia et al une prévalence plus importante de 57,7 % (75). En revanche, les études concernant la prévalence d'injection de la **MTD** sont moins nombreuses avec des chiffres allant de **2 % à 52 %** des patients utilisateurs de drogues **au niveau mondial** (hors Europe) (72,76–78).

Par ailleurs, **chez les patients traités par un MSO**, l'injection de **BHD** affectait **16 % à 34 %** de ces patients **dans le monde** (hors Europe) (68,72,79) et **8,1 % à 70,5 % en Europe** (64,75,80–89). Quant à l'injection de **MTD**, elle concernait **1,2 % à 79 % des patients dans le monde** (hors Europe) (72,79,90–92) et **25 % à 29 % en Europe** (82).

Très peu de données en lien avec les autres voies d'utilisation sont disponibles. Trois études ont montré une prévalence de **BHD sniffée** pouvant aller jusqu'à **30 %** (62,73,84) que ce soit chez les patients usagers de drogues ou les patients MSO, et une étude australienne en 2011 a retrouvé **13,4 % de BHD fumée** chez des patients traités par MSO (93).

Un certain nombre d'études ont permis de comparer de manière directe dans le même échantillon de patients, la prévalence du mésusage lié au détournement de la voie d'administration entre la BHD et la MTD. Ainsi, deux études ont mis en évidence un **détournement de la voie d'administration par injection plus fréquemment retrouvé avec la BHD** que la MTD (64,88). L'étude de Moratti et al portant sur 307 patients traités par MSO a montré qu'un tiers d'entre eux admettaient injecter leur MSO, avec une différence significative entre les patients BHD (**35,5 %**) et MTD (**17,8 %**),  $p < 0,001$  (64). De la même manière, dans l'étude de Guichard et al, parmi les 339 patients avec un MSO, **l'injection était plus fréquente chez les patients BHD (40,1 %)** que chez les patients **MTD (15,2 %)**,  $p < 0,001$  (88). Ce constat tiendrait à une galénique plus simple de la BHD comparativement à la MTD. Cependant, d'autres études comparatives **n'ont pas mis en évidence de différence de prévalence d'injection** entre la BHD et la MTD (72,79,82,86). Ainsi, chez des patients traités par MSO, 28 % des patients sous BHD rapportaient avoir injecté leur traitement contre 22 % des patients sous MTD (79).

Au total, **ces prévalences de mésusage lié au détournement de la voie d'administration sont très hétérogènes**, rendant toutes comparaisons relativement difficiles. Cette hétérogénéité repose sur des contextes des pratiques de prescriptions et d'accessibilité aux MSO différentes selon les pays, des profils de population étudiée variables (patients injecteurs de drogues ou patients dépendants aux opioïdes en cours de traitement) et des critères temporels d'évaluation de la pratique d'injection également différents (dans les 3, 6 ou 12 mois précédents).

La combinaison sublinguale de BHD+naloxone à faible dose a été développée dans le but de réduire le risque d'injection de la BHD. Quelques études se sont donc intéressées au risque de **mésusage de la BHD+naloxone par voie IV** et ont retrouvé des prévalences allant de **13 à 68 %** (60,68,79,82,94). D'autres études se sont attachées à comparer le potentiel de mésusage par voie IV entre la MTD, la BHD et la BHD+naloxone et les résultats sont assez controversés. **Plusieurs études ont conclu à un effet bénéfique de la BHD+naloxone dans la réduction du risque de mésusage par voie IV** sans pour autant éliminer entièrement cette problématique (57,68,79,95,96). Cicero et al ont retrouvé des prévalences d'injection plus faibles pour la BHD+naloxone (43,6 %) *versus* BHD seule (61,8 %) chez des patients traités pour une

dépendance aux opioïdes (68). Cependant, ce niveau élevé de mésusage de la BHD+naloxone (certes plus faible que la BHD seule) a interpellé les auteurs qui ont alors questionné les patients sur « les moyens utilisés pour contourner les obstacles liés à la formulation de la BHD+naloxone : l'étude conclut que « les participants ont fait état d'un certain nombre de méthodes simples et faciles, non éthiques à préciser dans le présent document, qui, selon eux, séparaient la buprénorphine de la naloxone, ce qui a donné ce qu'ils ont appelé la "buprénorphine pure" pour injection » (68). Alho et al ont également retrouvé une fréquence élevée des injections de BHD+naloxone (68 %), cependant parmi ces patients, 80 % d'entre eux avaient rapporté « une mauvaise expérience » (60). D'après une étude australienne conduite sur 440 patients traités par MSO, **les patients traités par BHD+naloxone injectaient moins leur traitement (13 %) que les patients traités par BHD (28 %) ou par MTD (23 %) (79).** À l'inverse, d'autres études n'ont pas mis en évidence de diminution de la prévalence d'injection selon le MSO utilisé (72,82,97). En effet, une récente étude italienne conduite sur 3620 patients inclus dans 27 unités d'addictologies pour un traitement de la dépendance aux opioïdes a retrouvé une prévalence globale d'injection des MSO de 28 % et n'a pas mis en évidence de différence de potentiel d'injection entre la BHD seule (25 %), la BHD+naloxone (30 %) et la MTD (25 %-29 %) (82).

## 2. Trafic

Chez les patients traités par un MSO, la **prévalence du trafic** (revente, partage, échange, marché noir) de la BHD ou de la MTD variait de **2,2 % à 28 % en Australie** (62,79,98,99), de **16 % à 71,9 % aux Etats-Unis et Canada** (62,100) et de **5 % à 73 % en Europe** (63,66,67,81,101). Plus spécifiquement selon le type de traitement de substitution, un usage détourné de leur MSO a été retrouvé chez **3 % à 73 % des patients sous MTD** (63,66,98,99,101-103) et chez **14,7 % à 58 % des patients sous BHD** (62,66,81,98,99). Dans une étude australienne, la fréquence de l'usage détourné des MSO dans les six mois précédents (trafic, revente hors prescription, partage) s'élevait globalement à 28 %, sans différence entre la BHD, la BHD+naloxone et la MTD (79). A l'inverse, d'autres études ont suggéré un usage détourné de la BHD significativement plus fréquent que celui de la MTD ou de la BHD+naloxone : 15,3 % pour la BHD *versus* 4,3 % pour la MTD dans les 12 derniers mois, selon Winstock et al (99). Une autre étude récente a montré un risque de diversion plus important pour la BHD seule (OR = 5,64) et la BHD+naloxone (OR = 2,12) chez les patients MSO, comparativement à la MTD (66).

### 3. Nomadisme médical et pharmaceutique

Outre l'achat et la vente sur le marché noir, le nomadisme médical est aussi un moyen répandu d'acquérir des quantités plus importantes de MSO, à travers la multiplication des prescriptions médicales. Sur le plan international, quelques études se sont intéressées à la prévalence de ce phénomène, estimée entre **1 % et 43 %**. Globalement, la **BHD** faisait l'objet d'un **nomadisme médical** plus fréquent (de **8 % à 43 %**) que la **MTD** (de **1 % à 3,9 %**) (62,63,104,105).

### 4. Données françaises autour du mésusage

En plus des données issues de la littérature, chaque année en France, le réseau des centres d'addictovigilance organisent plusieurs **enquêtes de surveillance** des substances psychoactives, avec en particulier deux dispositifs : 1/ L'enquête **OPPIDUM (Observatoire des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse)**, enquête nationale et multicentrique réalisée en octobre sur une durée de 4 semaines, est un dispositif de surveillance et de veille sanitaire des substances psychoactives ; 2/ L'enquête **OSIAP (Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus Possible)** est une étude transversale nationale multicentrique annuelle qui contribue à l'évaluation du potentiel d'abus des médicaments. La surveillance et le recueil d'ordonnances suspectes identifiées dans les pharmacies de villes permet de connaître les tendances de détournement des médicaments en France. De plus, ce système permet d'évaluer l'impact des mesures mises en œuvre pour réduire l'usage abusif de médicaments.

#### a. Détournement de la voie d'administration

En 2018, parmi un échantillon de 5412 patients recrutés via l'enquête OPPIDUM dans les structures spécialisées en addictologie, **10 % étaient des injecteurs** de substances (dont 13,5 % de BHD), **23 % utilisaient la voie nasale** (dont 14 % principalement de la BHD) et **12,5 % inhalaient** (BHD dans 3 % des cas) (106).

En dehors de ces données issues du réseau français d'addictovigilance, plusieurs études se sont focalisées sur le mésusage des MSO **par détournement de la voie d'administration (injection, sniff)** (tableau 4). La prévalence globale d'injection était comprise entre **8,1 % et 70,5 %** (74,75,80,81,83–86,88). De manière plus détaillée : 1/la prévalence **d'injection de la BHD** chez les patients injecteurs de drogues a été estimée à **27 %** selon Moatti et al (74) et **70,5 %** selon Obadia et al (75) ; 2/ la prévalence **d'injection de la BHD** chez les patients traités par BHD était estimée à **8,1 %** selon Nordman et al (81), **21 %** selon Thirion et al (86), **27 %** selon Moatti et al (74), **32 %** d'après Roux et al (83,84), **43 %** selon Carzola et al (87), **46,5 %** selon

Vidal-Treccan et al (85) **57 %** selon Auriacombe et al (80) et **57,7 %** selon Obadia et al (75), **3/4** La prévalence **d'injection chez les patients MTD** a été retrouvée autour de **15 %** (80,86).

Parmi les usagers actifs interrogés dans les CAARUD en 2015, 46 % injectaient de la BHD (3 % pour la MTD), 21 % la sniffaient (1 % pour la MTD) et 7 % l'inhalaient (107)

De plus, Guichard et al ont étudié de manière comparative les pratiques d'injection chez des patients dépendants aux opioïdes traités par MTD (n=197) et BHD (n=142) : **l'injection était significativement plus fréquente chez les patients BHD (40,1 %) versus MTD (15,2 %) (p=0,002)**, avec un risque d'injection corrélé positivement à la dose dans le groupe BHD, mais pas dans le groupe MTD (88).

Par ailleurs, l'équipe de Roux et al, a mis en évidence **une pratique de sniff** de la BHD dans **30 % des cas** chez des patients débutant un traitement de substitution par BHD (84) et l'équipe de Nordman et al, quant à elle, a montré des prévalences autour de **11 %** (81).

Auteurs	Année	Patients	Injection	Snif
Thirion et al, (86)	2000	Enquête OPPIDUM 1462 observations	<b>21 %</b> des patients BHD et <b>15 %</b> des patients MTD ont injecté leur MSO, (pas de différence significative)	-
Moatti et al, (74)	2001	485 patients injecteurs de drogues	<b>27 %</b> des patients ont injecté de la BHD	-
Obadia et al, (75)	2001	343 patients injecteurs de drogues  112 patients BHD	<b>70,5 %</b> des patients ont injecté de la BHD  <b>57,7 %</b> des patients ont injecté de la BHD	-
Vidal-Treccan et al, (85)	2003	404 patients BHD	<b>46,5 %</b> des patients ont injecté de la BHD	<b>67,2 %</b> injectaient et sniffaient la BHD
Guichard et al, (88)	2003	197 patients MTD 142 patients BHD	<b>25,7 %</b> des patients étaient des injecteurs dans le mois précédent : 16,8 % ont injecté une drogue et 15,3 % leur MSO, <b>40,1 %</b> des patients BHD étaient des injecteurs <i>versus</i> <b>15,2 %</b> des patients MTD (p<0,0001)	-
Auriacombe et al, (80)	2004	2454 patients MSO (2341 BHD et 102 MTD)	<b>20 %</b> des patients étaient des injecteurs. Parmi les injecteurs, 57 % injectaient de la BHD. Les patients BHD injectaient plus souvent leur BHD alors que les patients MTD injectaient plus souvent de l'héroïne et de la cocaïne	-
Cazorla et al, (87)	2005	21 patients BHD	<b>43 %</b> des patients ont injecté leur BHD	-
Roux et al (83,84)	2008	111 patients BHD	<b>32 %</b> des patients ont injecté leur BHD	<b>30 %</b> des patients ont sniffé leur BHD
Nordmann et al, (81)	2012	Enquête OPPIDUM 1311 patients BHD en 2006 1688 patients BHD en 2007 1696 patients BHD en 2008	<b>11,5 %</b> en 2006, <b>9,1 %</b> en 2007 et <b>8,1 %</b> en 2008 (p= 0,0002)	<b>11,4 %</b> en 2006, <b>10,7 %</b> en 2007 et <b>10,3 %</b> en 2008 (p=0,4)

Tableau 4 : synthèse des données de la littérature autour du détournement de la voie d'administration des MSO en France.

## b. Trafic

D'après les résultats 2018 de l'enquête **OPPIDUM**, parmi les patients BHD et MTD, respectivement **14 %** et **12,2 %** obtenaient leur **traitement de manière illégale** (106). Nordman et al ont estimé la fréquence d'obtention illégale de **BHD** chez des patients traités par BHD à **14,7 % en 2006**, **14,4 % en 2007** et **13,4 % en 2008** (81). Les résultats de l'enquête **OSIAP** en 2017 ont montré que parmi les 1295 **ordonnances falsifiées**, **7,3 %** impliquaient la **BHD**, cette dernière se classant comme la sixième substance la plus représentée (108).

## c. Nomadisme médical et pharmaceutique

Une équipe marseillaise a développé un **indicateur de nomadisme médical** appelé *doctor shopping indicator* (DSI) afin d'explorer le potentiel d'abus d'une substance donnée à partir des prescriptions médicales issues des données de remboursement de l'assurance maladie (104,105). Entre 2006 et 2008, les DSI pour la **BHD** et la **MTD**, obtenus à partir des données de remboursement de la région Provence-Alpes Côtes d'Azur (PACA), étaient, respectivement, de **12,8 %** et **3,3 %**, selon Pauly et al (105). En 2008, Nordman et al ont estimé le DSI des MSO dans trois régions françaises et ont trouvé un **DSI global** de **8 %** pour la **BHD**, avec des variations allant de 4,4 % pour Rhône-Alpes (RA), 5,6 % pour Midi-Pyrénées (MP), jusqu'à 11,8 % pour la région PACA. Pour la **MTD**, le **DSI global** s'élevait à **1,9 %**, variant de 1,3 % en RA, 1,6 % en MP, jusqu'à 2,4 % en PACA (104). L'équipe américaine de Cepeda et al a proposé une autre définition du nomadisme médical qui consiste à identifier **un chevauchement d'ordonnances d'au moins 1 jour, prescrites par au moins 2 médecins différents et délivrées dans au moins 3 pharmacies différentes** (109–111). L'avantage majeur de cette définition repose sur sa sensibilité et sa spécificité pour identifier des patients souffrant d'abus d'opioïdes (109).

**À ce jour, aucune étude n'a exploré l'ampleur du *doctor shopping* à l'échelle nationale française. Dans la première partie de ce manuscrit, nous proposons une approche alternative centrée non pas sur les substances mais sur les patients, en utilisant le critère de *doctor shopping* proposé par Cepeda et al. Dans ce contexte, le premier objectif de ce travail de thèse va consister à évaluer la fréquence du nomadisme médical selon deux approches :**

- **Une description de l'évolution de la prévalence du *doctor shopping* des MSO à partir d'analyses transversales répétées en France entre 2004 et 2014 (article 1),**



- **Une estimation de l'incidence du *doctor shopping* des MSO à partir d'une étude de cohorte et une identification des facteurs de risque associés et leur impact sur la mortalité globale (article 2).**

---

## ARTICLE 1

# **Diminution de la prévalence du *doctor shopping* de la buprénorphine entre 2004 et 2014 en France**

---



## RÉSUMÉ

### INTRODUCTION

La dépendance aux opioïdes est un problème majeur qui concerne 41 millions de personnes dans le monde dont 1,3 million en Europe et 210 000 personnes en France en 2017 (2,39,40). En France, deux médicaments de substitution aux opioïdes (MSO) sont commercialisés depuis 1995 et 1996 dans la prise en charge pharmacologique de la dépendance aux opioïdes, la méthadone (MTD) et la buprénorphine (BHD). En 2017, 85 % des patients dépendants aux opioïdes bénéficiaient d'un traitement par MSO en France, soit environ 179 000 patients (40). Ces deux traitements ont démontré leur intérêt majeur et leur efficacité en terme de réduction de la consommation d'opioïdes, de diminution des infections, de baisse de la mortalité par surdose, tout en apportant en parallèle des changements positifs avec une amélioration de la qualité de vie (5,6,112,113). Cependant, un certain nombre de préoccupations ont émergé, au premier rang desquelles figure le mésusage de la BHD et de la MTD dont les prévalences dans le monde atteignent jusqu'à 70 % (55–57,62). Ces prévalences très hétérogènes résultent de la variabilité des définitions du terme de mésusage regroupant à la fois, le détournement de la voie d'administration (*injection, snif*), la diversion (*partage, revente, achat de rue*) et le nomadisme médical et/ou pharmaceutique (*ordonnances*). Le « *doctor shopping* » représente une source majeure (jusqu'à 43 %) d'obtention de quantités plus importantes de MSO via des ordonnances de médecins (62,63,104,105). Plusieurs définitions du *doctor shopping* ont été proposées et celle de l'équipe de Cepeda et al apparait tout à fait pertinente : elle repose sur la prise en compte d'un chevauchement d'ordonnances, prescrites par plusieurs médecins différents et dispensées par plusieurs pharmacies différentes. Par ailleurs, ce critère de Cepeda et al a été corrélé à un comportement d'abus d'opioïdes permettant d'identifier les patients à risque (109). Actuellement, aucune donnée en lien avec la prévalence des patients traités par MSO ayant un comportement de *doctor shopping* en France n'est disponible.

**L'objectif de cette étude était de décrire l'évolution de la prévalence du *doctor shopping* de la BHD et de la MTD entre 2004 et 2014 à partir des données de l'assurance maladie française.**

## **MÉTHODE**

### ○ **Population**

Tous les patients âgés de 15 ans ou plus, ayant bénéficié d'au moins un remboursement de MSO entre le 1<sup>er</sup> janvier et de 31 décembre de chaque année, entre 2004 et 2014, ont été inclus. Deux groupes ont été identifiés, les patients avec des délivrances de BHD et les patients avec des délivrances de MTD. Les patients qui ont bénéficié de délivrances à la fois de BHD et de MTD dans la même année ont été exclus.

### ○ **Type d'étude**

Étude descriptive transversale annuelle répétée entre 2004 et 2014 à partir des données de remboursement de l'assurance maladie française.

### ○ **Source de données**

Les données ont été extraites à partir de l'EGB (114). Cette base contient différents types de données : 1/ **les informations démographiques** (âge, sexe, affiliation à la couverture maladie universelle complémentaire (CMU-c), 2/ **les maladies chroniques** représentées par les affections de longue durée (ALD), 3/ **les remboursements de médicaments dispensés en ville** (date de prescription, spécialité du prescripteur, nom de la spécialité prescrite, etc.), 4/ **les hospitalisations issues du PMSI** (Programme de médicalisation des systèmes d'information).

### ○ **Définition du nomadisme médical et pharmaceutique**

Le « *doctor shopping* », représentant notre critère d'évaluation principal, est défini selon Cepeda et al comme : *un chevauchement d'ordonnances d'au moins 1 jour, prescrites par au moins 2 médecins différents et délivrées dans au moins 3 pharmacies différentes* (109).

## RÉSULTATS

Plus de trois quarts des patients **BHD** étaient des **hommes** (77,9 % en 2014), d'âge moyen allant de **33,4 ± 7,6 ans** en 2004 à **39,5 ± 9,3 ans** en 2014. La proportion de patients traités exclusivement par le princeps (Subutex®) a diminué significativement entre 2006 et 2014 (73,9 % en 2006 à 52 % en 2014) en faveur du générique commercialisé en 2006 (0,9 % en 2006 à 25,7 % en 2014). La BHD était prescrite par des médecins généralistes dans 95 % des cas.

Concernant la **MTD** en 2014, **72,9 %** des patients étaient des **hommes**, d'âge moyen allant de **33,5 ± 6,9 ans** en 2004 à **37,1 ± 8,5 ans** en 2014. La MTD était majoritairement délivrée sous la forme sirop mais celle-ci a connu une forte diminution entre 2008 et 2014 (79,3 % *versus* 48,5 %,  $p < 0,001$ ) en faveur de la gélule (2,3 % *versus* 39,6 %,  $p < 0,001$ ).

La **prévalence du doctor shopping de la BHD a significativement diminué** entre 2004 et 2014 (**12,6 % *versus* 3,9 %**,  $p < 0,001$ ), **soit -69 %**. Quant à la prévalence du *doctor shopping* de la **MTD**, elle est restée **extrêmement faible et stable** sur la période d'étude (**0,2 % en 2004 à 0,5 %** en 2014) (figure 9).

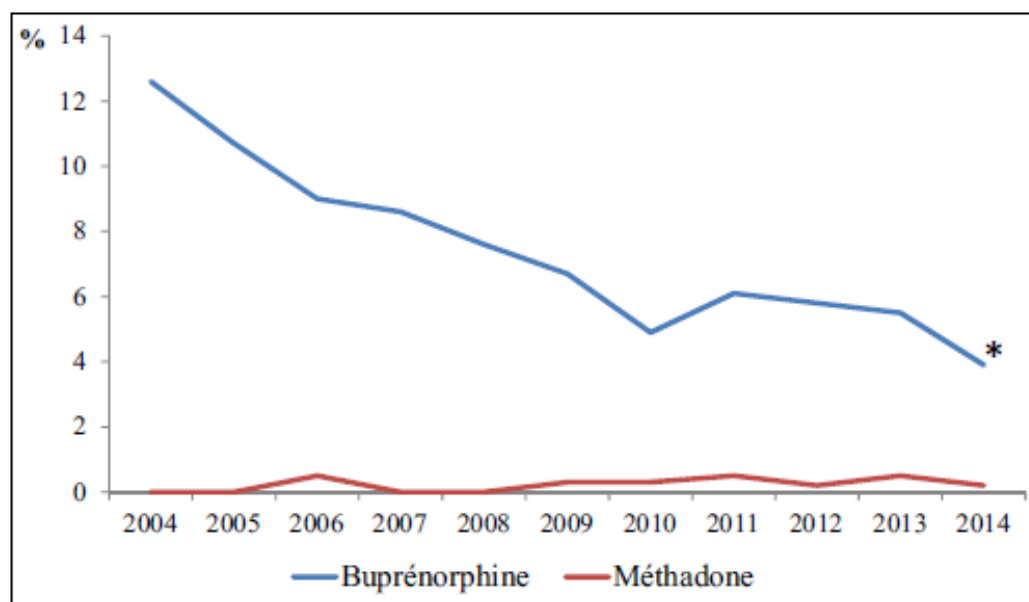


Figure 9 : évolution de la prévalence du doctor shopping pour la BHD et la MTD entre 2004 et 2014 ; \*  $p < 0,0001$  entre 2004 et 2014.

La prévalence annuelle du *doctor shopping* était significativement supérieure pour la BHD comparativement à la MTD, quelle que soit l'année étudiée ( $p < 0,001$ ).

## **CONCLUSION**

Entre 2004 et 2014, la prévalence du *docteur shopping* a fortement diminué pour la BHD alors que celle de la MTD est restée faible et stable sur cette période. Le nomadisme médical et pharmaceutique associé à la MTD a potentiellement pu être sous-estimé pour deux raisons : 1/ les conditions plus strictes de prescription et de délivrance de la MTD dans les centres limitent le risque de nomadisme médical et 2/ une partie des délivrances de MTD échappent aux bases médico-administratives de remboursements en raison de l'existence de délivrances directement auprès des centres spécialisés (dotations hospitalières). Ces résultats pourraient être entre autres la conséquence des recommandations de bonnes pratiques sur les MSO en 2004 ainsi que de la mise au point de l'ANSM sur le bon usage de la BHD publiée en 2011.



## Diminution de la prévalence du docteur shopping de la buprénorphine entre 2004 et 2014 en France

Mélanie Kernisant<sup>2</sup>, Jessica Delorme<sup>1,2</sup>, Jean-Luc Kabore<sup>1,2</sup>, Georges Brousse<sup>5</sup>, Catherine Laporte<sup>4</sup>, Marie Zenut<sup>2</sup>, Chouki Chenaf<sup>1,2</sup>, Nicolas Authier<sup>1,2,3,6,7</sup>

Reçu le 24 février 2016  
Accepté le 27 juillet 2016  
Disponible sur internet le :  
4 novembre 2016

1. Université d'Auvergne, faculté de médecine, Inserm, UMR 1107 NEURO-DOL, BP 38, 63001 Clermont-Ferrand, France
2. CHU de Clermont-Ferrand, centres addictovigilance et pharmacovigilance Auvergne (CEIP-CRPV), service de pharmacologie médicale, BP 69, 63003 Clermont-Ferrand, France
3. CHU de Clermont-Ferrand, centre d'évaluation et de traitement de la douleur (CETD), service de pharmacologie médicale, BP 69, 63003 Clermont-Ferrand, France
4. Université d'Auvergne, faculté de médecine, département de médecine générale, BP 38, 63001 Clermont-Ferrand, France
5. CHU de Clermont-Ferrand, service de psychiatrie et addictologie, CMPB, BP 69, 63003 Clermont-Ferrand, France
6. Faculté de médecine, institut Analgesia, BP 38, 63001 Clermont-Ferrand, France

### Correspondance :

Nicolas Authier, CHU de Clermont-Ferrand, centres addictovigilance et pharmacovigilance Auvergne (CEIP-CRPV), service de pharmacologie médicale, BP 69, 63003 Clermont-Ferrand, France.  
nauthier@chu-clermontferrand.fr

### Résumé

**Introduction** > Les médicaments de substitution aux opioïdes (MSO) font largement l'objet de mésusage et de diversion à travers le monde. Le docteur shopping représente la principale voie d'obtention des MSO dans l'abus ou la diversion. L'objectif de cette étude était d'estimer l'évolution de la prévalence du docteur shopping de la buprénorphine haut dosage (BHD) et de la méthadone (MTD) entre 2004 et 2014 à partir des données de remboursement de l'Assurance maladie française.

**Méthode** > Étude descriptive transversale annuelle répétée entre 2004 et 2014 des patients traités par MSO (BHD ou MTD) à partir des données de remboursement de l'Assurance maladie française. Le docteur shopping est défini comme un chevauchement d'ordonnances d'au moins un jour, prescrites par  $\geq 2$  médecins différents et délivrées dans  $\geq 3$  pharmacies différentes.

**Résultats** > Plus de trois quarts des patients BHD étaient des hommes (77,9 % en 2014), d'âge moyen variant de  $33,4 \pm 7,6$  ans en 2004 à  $39,5 \pm 9,3$  ans en 2014,  $p < 0,001$ . Concernant la MTD,

<sup>7</sup> www.pharmacologie-clermont.fr.



M. Kernisant, J. Delorme, J-L Kabore, G. Brousse, C. Laporte, M. Zenut, et al.

72,9 % des patients étaient des hommes en 2014, d'âge moyen variant de  $33,5 \pm 6,9$  ans en 2004 à  $37,1 \pm 8,5$  ans en 2014,  $p < 0,001$ . En 2014, 35 % des patients BHD et 36 % des patients MTD avaient une prise en charge en affection longue durée justifiée par une maladie psychiatrique. La prévalence du docteur shopping de la BHD a significativement diminué entre 2004 et 2014 (12,6 % versus 3,9 %,  $p < 0,001$ ). Le docteur shopping de la MTD était quasi inexistant sur la période d'étude (0,2 % à 0,5 %). La prévalence annuelle du docteur shopping était significativement supérieure pour la BHD comparée à la MTD quel que soit l'année étudiée ( $p < 0,001$ ).

**Conclusion** > Le docteur shopping de la BHD a fortement diminué entre 2004 et 2014. Celui de la MTD apparaît comme faible sur cette période mais il faut noter le biais relatif aux conditions plus strictes de prescription et délivrances de la MTD ainsi que de l'existence des délivrances de MTD en centres (CSAPA) qui ne sont pas comptabilisées dans les données de remboursement (dotations hospitalières). Ces résultats pourraient être entre autres la conséquence des recommandations de bonnes pratiques sur les médicaments de substitution aux opioïdes en 2004 ainsi que de la mise au point de l'ANSM sur le bon usage de la BHD publiée en 2011.

## ■ Summary

### Trend in buprenorphine and methadone shopping behavior in France from 2004 to 2014

**Introduction** > The opioid maintenance treatments (OMT) are widely misused and diverted in many countries. Doctor shopping represented the main way to obtain high quantities of opioids in abuse/diversion. The aim of this study was to assess the trends in the prevalence of doctor shopping for high dosage buprenorphine (HDB) and methadone (MTD) from 2004 to 2014 by using the French Health Insurance claims.

**Methods** > This was a cross-sectional study of patients treated by OMT (High Dosage Buprenorphine or Methadone) between 2004 and 2014 from a representative sample of the French Health Insurance claims. Doctor shopping was defined as at least 1 day of overlapping prescriptions, written by at least 2 different prescribers and filled in at least 3 different pharmacies.

**Results** > HDB patients were more likely men (77.9 % in 2014) with a mean age ranged from  $33.4 \pm 7.6$  years in 2004 to  $39.5 \pm 9.3$  years in 2014,  $P < 0.001$ . MTD patients were also more likely men (73.9 % in 2014) with a mean age ranged from  $33.5 \pm 6.9$  years in 2004 to  $37.1 \pm 8.5$  years in 2014,  $P < 0.001$ . In 2014, 35 % of HDB patients and 36 % of MTD patients presented a long-term disease which was most frequently a mental health disorders. The prevalence of doctor shopping for HDB decreased from 2004 to 2014 (12.6 % versus 3.9 %,  $P < 0.001$ ). The prevalence of doctor shopping for MTD was very low during the period study (0.2 % to 0.5 %). Overall, the prevalence of doctor shopping was higher for HDB than for MTD whatever the year ( $P < 0.001$ ) of the study.

**Conclusion** > Doctor shopping for HDB decreased significantly during the last decade while doctor shopping for MTD remained nearly inexistent even if it could be underestimated because of dispensations in specialized centers and in hospitals not comprised in the insurance claims. The low rates of doctor shopping reported in these last years could result from the guidelines for good practices in OMT use made in 2004 and the adjustments of ANSM (French National Agency for Medicines and Health Products Safety) for HDB best use made in 2011.

Les médicaments de substitution aux opioïdes (MSO) s'intègrent dans la politique de réduction des risques liés à l'usage de drogues et notamment d'héroïne. Cette politique a été mise en œuvre dès 1987 avec la mise en vente libre des seringues en pharmacie puis complétées par les programmes dits d'échange « actif » de seringues (1989), les programmes de traitements de substitution et la mise à disposition des stéribox (1994). Les distributeurs automatiques de seringues ont été mis en place en 2001, des centres d'accompagnement et de réduction des risques pour usagers de drogues CARRUD en 2005 et des centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) en 2007. Les MSO ont obtenu l'autorisation de mise sur le marché en 1995 pour la méthadone (MTD) et en 1996 pour la buprénorphine (BHD). Depuis leur mise sur le marché, les MSO ont largement montré leur efficacité dans le traitement de la dépendance aux opioïdes avec une diminution des décès par overdose et une augmentation de la qualité de vie [1-4]. En France, environ 180 000 personnes ont été traitées par BHD (70 %) ou MTD (30 %) en 2013 [5]. Ces traitements fond l'objet d'abus, de diversion (docteur shopping, partage, vente...) et de mésusage tel que le détournement de la voie d'administration (injection, sniff...) en France et dans le monde [6-9]. Le mésusage, notamment par voie intranasale ou intraveineuse concerne plus fréquemment la BHD dont la galénique est plus facilement détournable [6,9]. La principale voie d'obtention des MSO pour un usage non médical est le docteur shopping [10] défini par un nomadisme médical et pharmaceutique pour un même patient dans le but d'obtenir de grande quantité d'un même médicament sur une courte période [11]. Aucune donnée française sur l'évolution du mésusage des MSO par docteur shopping n'est disponible. Nous avons analysé

l'évolution de la prévalence du docteur shopping de la BHD et de la MTD entre 2004 et 2014 à partir des données de remboursement de l'Assurance maladie française.

## Méthodes

### Plan de l'étude

Cette étude était descriptive transversale annuelle et répétée entre 2004 et 2014. Elle a analysé les données des patients traités par un MSO à partir des données de remboursement de l'Assurance maladie en France.

### Source de données

Les données ont été extraites par les auteurs, après autorisation et formation, de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB : plus de 600 000 bénéficiaires en 2014). Cet échantillon permanent est représentatif au 1/97<sup>e</sup> de la population protégée par le système national d'Assurance maladie. Cette base de données a été largement utilisée dans des études pharmaco-épidémiologiques [12]. Elle contient des informations administratives et sociodémographiques (année de naissance, sexe), des données de remboursements (médicaments, biologie, consultations médicales), des informations sur les professionnels de santé et les établissements de soins fréquentés. Elle permet d'avoir accès à des informations de nature médicale (affection de longue durée [ALD]) et aux données du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) concernant les séjours hospitaliers. Ces données sont individuelles, anonymes et exhaustives sur l'ensemble des régimes de l'Assurance maladie. L'utilisation de l'EGB pour la recherche médicale a été approuvée par la Commission nationale de l'informatique et des libertés.

### Population étudiée

Tous les sujets, hommes ou femmes, de 16 ans ou plus, avec au moins une délivrance d'un MSO entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 décembre de chaque année de 2004 à 2014, ont été inclus. Deux sous-groupes ont été créés et analysés par année : un groupe « méthadone » et un groupe « buprénorphine haut dosage ».

### Critère d'évaluation

Le comportement de docteur shopping était défini par une séquence comprenant un chevauchement d'ordonnances d'au moins un jour, prescrites par au moins 2 médecins différents et délivrées dans au moins 3 pharmacies différentes [13,14]. Nous avons estimé la prévalence annuelle de cet indicateur, soit le pourcentage de patients ayant eu au moins une séquence de docteur shopping dans l'année.

### Analyses statistiques

Des tests de Chi<sup>2</sup> pour les données qualitatives et des tests de Student pour les données quantitatives ont été réalisés avec SAS pour Windows v 9.3 (SAS Institute, Caroline du Nord, États-Unis). Les données ont été exprimées en fréquences et les

### Ce qui était connu

- Le mésusage de la buprénorphine (BHD) est plus important que celui de la méthadone (MTD) en France.
- Le docteur shopping est la principale voie d'obtention de médicament à usage non médical.

### Ce qu'apporte cet article

- Diminution par trois du docteur shopping de la BHD entre 2004 et 2014.
- Augmentation des posologies moyennes de BHD de 25 %, et de MTD de 20 % entre 2004 et 2014.
- Diminution significative du nomadisme médical et pharmaceutique chez les patients traités par BHD.
- Diminution significative de la prévalence des ALD pour infection virale (VHC et VIH) chez les patients substitués.

M. Kernisant, J. Delorme, J-L Kabore, G. Brousse, C. Laporte, M. Zenut, et al.

pourcentages associés pour les variables catégorielles. Elles ont été exprimées en moyenne  $\pm$  écart-type et en médiane  $\pm$  interquartile pour les paramètres quantitatifs.

## Résultats

### Description de la population

Le nombre de patients traités par MSO dans cet échantillon était en constante augmentation. Rapportée à la population générale, la prévalence était stable pour la BHD, à 0,18 % en 2014. Elle a augmenté significativement ( $p < 0,001$ ) pour la MTD de 0,02 % en 2004 à 0,08 % en 2014.

### Buprénorphine

Plus des trois quarts des patients traités par BHD étaient des hommes (77,6 % en 2004 versus 77,9 % en 2014). L'âge moyen variait de  $33,4 \pm 7,6$  ans [16-67] en 2004 à  $39,5 \pm 9,3$  ans [18-66] en 2014,  $p < 0,0001$ . Parmi les bénéficiaires d'un remboursement de BHD, 40 % étaient affiliés à la Couverture maladie universelle complémentaire (CMU-c). La proportion de patients traités exclusivement par le princeps (SUBUTEX®) a diminué significativement entre 2006 et 2014 (73,9 % en 2006 à 52,0 % en 2014,  $p < 0,001$ ) en faveur du générique commercialisé en 2006 (0,9 % en 2006 à 25,7 % en 2014,  $p < 0,001$ ). La BHD était prescrite par des médecins généralistes de villes dans 95 % des cas. Les posologies moyennes de BHD, calculables chez les patients à délivrance régulière (intervalle entre deux délivrances  $< 35$  jours), a augmenté significativement ( $p < 0,001$ ) de  $8,5 \pm 6,3$  mg en 2004 à  $10,8 \pm 9,2$  mg en 2014.

En 2014, 35,0 % des patients traités par BHD avaient une prise en charge en affection longue durée (ALD). L'ALD était le plus souvent justifiée par une maladie psychiatrique, notamment les troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'opiacés (13,0 %). Une diminution de la prise en charge en ALD d'une infection par le VIH (3,7 % à 2,0 %) ou d'une hépatite C (14,6 % à 9,0 %,  $p < 0,001$ ) a été observée entre 2004 et 2014.

### Méthadone

Les patients traités par MTD étaient majoritairement des hommes (65,7 % en 2004 versus 72,9 % en 2014). L'âge moyen variait de  $33,5 \pm 6,9$  ans [21-51] en 2004 à  $37,1 \pm 8,5$  ans [19-80] en 2014,  $p < 0,0001$ . Parmi les bénéficiaires d'un remboursement de MTD, 37 % était affiliés à la Couverture maladie universelle complémentaire (CMU-c). La MTD était majoritairement délivrée sous la forme sirop mais celle-ci a connu une forte diminution entre 2008 et 2014 (79,3 % versus 39,6 %,  $p < 0,001$ ) en faveur de la gélule (2,3 % versus 48,5 %,  $p < 0,001$ ). Les posologies moyennes de MTD, calculables chez les patients à délivrance régulière (intervalle entre deux délivrances  $< 18$  jours), ont augmenté passant de  $57,8 \pm 31,4$  mg en 2004 à  $72,7 \pm 111,5$  mg en 2014 ( $p = 0,09$ ).

En 2014, 36,0 % des patients traités par MTD avaient une prise en charge en ALD. L'ALD était le plus souvent justifié par une

maladie psychiatrique, notamment les troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'opiacés (17,8 %).

La prise en charge en ALD d'une infection par le VIH (6,7 % à 2,3 %,  $p = 0,01$ ) ou d'une hépatite C (19,4 % à 10,6 %,  $p = 0,007$ ) a diminué entre 2004 et 2014.

### Prévalence du docteur shopping

La prévalence du docteur shopping de la BHD a significativement diminué ( $p < 0,001$ ) entre 2004 et 2014 passant, respectivement de 12,6 % à 3,9 % (figure 1). Concernant la MTD, le docteur shopping était très faible, sans variation significative, entre 0,2 % et 0,5 %. La prévalence annuelle du docteur shopping était significativement supérieure pour la BHD comparée à la MTD ( $p < 0,001$ ), quelle que soit l'année étudiée. Parmi les patients pratiquant le docteur shopping, la proportion de ceux utilisant exclusivement le princeps (SUBUTEX®) a significativement diminué de 61,9 % en 2006 à 40,0 % en 2014 ( $p < 0,02$ ) en faveur d'une utilisation mixte (générique et princeps) (38,1 % en 2004 à 52,5 % en 2014,  $p < 0,12$ ) suite à la commercialisation du générique en 2006.

### Prévalence du nomadisme médical et pharmaceutique

Le nomadisme médical et pharmaceutique a diminué chez les patients BHD de 5,4 % en 2004 à 1,6 % en 2014,  $p < 0,001$  (figure 2). La proportion de patients ayant consulté plus de 5 médecins dans l'année a diminuée de 7,2 % à 3,2 % ( $p < 0,001$ ). Quant à ceux ayant fréquenté plus de 5 pharmacies, leur proportion a diminué de 9,6 % en 2004 à 2,5 % en 2014 ( $p < 0,001$ ).

Concernant la méthadone, les comportements de nomadismes médicaux ou pharmaceutiques étaient très rares quelle que soit l'année. Ils concernaient une proportion de patients variant de 0 % à 1,3 % en fonction des années.

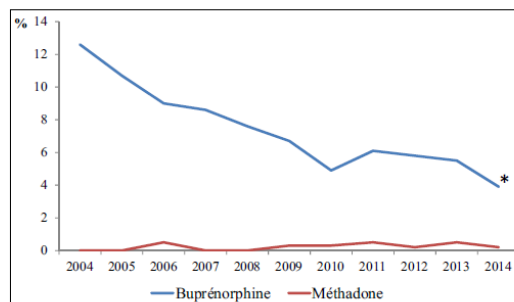


FIGURE 1 Diminution significative de la prévalence du « docteur shopping » pour la buprénorphine haut dosage entre 2004 et 2014 ( $^*p < 0,001$ )

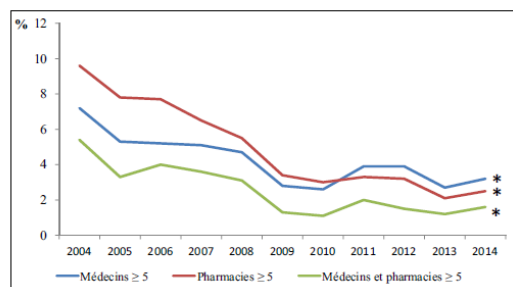


FIGURE 2  
Diminution significative du nomadisme médical et pharmaceutique chez les patients traités par buprénorphine entre 2004 et 2014 (\* $p < 0,001$ )

## Discussion

Ce travail est la première étude française montrant l'évolution de la prévalence du docteur shopping des MSO sur une période de plus de 10 ans (2004-2014). Une diminution significative de la prévalence du docteur shopping pour les patients traités par BHD a été observée entre 2004 et 2014. Elle était toujours supérieure à la prévalence du docteur shopping de la MTD. Cette baisse peut être le résultat des campagnes d'information notamment à l'attention des médecins prescripteurs, des recommandations de bonnes pratiques de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) suite à la conférence de consensus sur les MSO en 2004 [15] ainsi que de la publication par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé en 2011 d'une mise au point sur le bon usage de la BHD. Le docteur shopping de la BHD a été divisé par 3 en 10 ans alors que le docteur shopping de la MTD était quasi inexistant sur cette période d'étude. Les conditions de prescription et de délivrance de ces deux molécules sont très différentes, et celles de la MTD, plus contraignantes notamment lors de la première année de traitement avec la forme sirop, peuvent limiter ce comportement. En effet, l'instauration d'un traitement par BHD peut être effectuée par tout médecin [16], alors que la prescription initiale de méthadone est réservée aux médecins exerçant dans des CSAPA ou des établissements de santé, après un premier bilan urinaire obligatoire [17] et une délivrance quotidienne, en centre ou en pharmacie de ville. Nos résultats sont en accord avec la littérature. D'autres études françaises et internationales ont montré un mésusage plus important de la BHD par rapport à la MTD [18-21].

Le docteur shopping est la principale voie d'obtention et donc d'abus des MSO [10,22] avec des finalités diverses : auto-thérapeutique en cas de sous-dosage ou de comorbidité psychiatrique associée, surconsommation à la recherche d'un effet renforçant positif, mais aussi le trafic de médicament [23]. Ce

marché parallèle des MSO, peut se traduire par des échanges avec les amis ou la famille, par des ventes/achats sur des sites Internet illégaux, par la vente « de rue », par le vol ou la falsification d'ordonnances, voire la sollicitation de professionnels de santé peu vigilants [8,18]. Une étude européenne a montré que l'usage détourné des MSO était estimé à 24 % en Europe et 39 % en France (incluant la vente et le partage) [24]. Selon l'enquête Observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse (OPPIDIUM) du réseau des centres d'addictovigilance (CEIP), l'obtention illégale de BHD était estimée à 14 % en 2012 chez des patients suivis en CSAPA [7,25]. Un rapport de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé en 2013 a montré que 12,6 % des patients traités par BHD avaient fréquenté entre 3 et 5 pharmacies et 17,4 % consulté plus de 5 médecins différents [26].

Les caractéristiques sociodémographiques des patients traités par MSO dans cette étude étaient similaires à celles observées dans d'autres études françaises et internationales [8,18,27]. Les trois quarts des bénéficiaires étaient des hommes âgés de 30 à 40 ans avec une précarité sociale élevée et avaient souvent une ALD justifiée par une maladie psychiatrique associée. Plusieurs de ces caractéristiques ont été observées dans la littérature comme étant des facteurs de risques associés à un abus d'opioïdes [28,29].

Cette étude est une approche originale de l'estimation du docteur shopping des MSO en France sur une période de plus de 10 ans avec un critère d'évaluation déjà utilisée aux États-Unis pour l'étude du mésusage des antalgiques. Ce critère de docteur shopping est pertinent quand on prend en compte à la fois le nombre de médecins et le nombre de pharmacies pour chaque patient [13,14]. Le chevauchement d'ordonnance ainsi que des consultations multiples chez des médecins différents et la fréquentation de multiples pharmacies est corrélé à un abus et au mésusage [27,28,30] et apparaît comme un critère sensible et spécifique pour identifier les patients avec un mésusage d'opioïde [31,32].

Cette étude a des limites inhérentes à l'utilisation des bases de données de remboursement. Le docteur shopping est basé, dans cette étude, sur les délivrances de MSO et non sur la consommation réelle. Une bonne corrélation entre la délivrance et la consommation des médicaments a été observée [33]. Il existe d'autres manières d'obtenir la BHD ou la MTD (amis, famille, Internet, marché noir) [8,18,34]. Néanmoins, le docteur shopping est la principale source d'acquisition illégale pour une utilisation non médicale [35]. Concernant la MTD, le cadre réglementaire est plus strict que la BHD et la plupart des prescriptions de méthadone sont initiées dans les centres spécialisés et délivrées dans les pharmacies en ville. Cependant, quelque fois, la MTD peut être prescrite et délivrée dans les centres spécialisés (cela représente un faible pourcentage) qui peut sous-estimer légèrement le docteur shopping de la MTD car

M. Kernisant, J. Delorme, J-L Kabore, G. Brousse, C. Laporte, M. Zenut, et al.

ces délivrances ne sont pas répertoriées dans la base de données de l'EGB. Enfin, l'utilisation finale de la BHD ou de la MTD obtenues par docteur shopping ainsi que la voie d'administration utilisée restent inconnues. Le docteur shopping pourrait permettre néanmoins de caractériser des profils de patients à risque d'abus et de mesurer l'incidence de ce comportement dans une cohorte de patients nouvellement traités. Les différentes actions de promotion du bon usage des MSO depuis

2004 ainsi qu'une sensibilisation accrue des prescripteurs et des pharmaciens à ce comportement associé à un risque d'abus ont participé à cette amélioration du bon usage.

**Déclaration de liens d'intérêts :** Le Pr G. Brousse déclare un lien d'intérêts avec le laboratoire Indivior. Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

- [1] De Ducla M, Gagnon A, Mucchielli A, Robinet S, Vellay A. Suivi de patients pharmacodépendants aux opiacés traités par buprénorphine haut dosage à partir des réseaux de soins. *Ann Med Interne* 2000;151(Suppl. A): A27-32.
- [2] Emmanuelli J, Desenclos J-C. Harm reduction interventions, behaviours and associated health outcomes in France, 1996-2003. *Addiction* 2005;100:1690-700. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.2005.01271.x>.
- [3] Davoli M, Bargagli AM, Perucci CA, Schifano P, Belleudi V, Hickman M, et al. Risk of fatal overdose during and after specialist drug treatment: the VEDeTTE study, a national multi-site prospective cohort study. *Addiction* 2007;102:1954-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.2007.02025.x>.
- [4] Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2: CD002207. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002207.pub4>.
- [5] EMCDDA. Mortality related to drug use in Europe: Public Health Implications. Lisbon: European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction; 2011. <http://www.emcdda.europa.eu/publications/selected-issues/mortality> [accessed September 26, 2016].
- [6] Benyamina A. The current status of opioid maintenance treatment in France: a survey of physicians, patients, and out-of-treatment opioid users. *Int J Gen Med* 2014;7:449-57. <http://dx.doi.org/10.2147/IJGM.S61014>.
- [7] Nordmann S, Frauger E, Pauly V, Orléans V, Pradel V, Mallaret M, et al. Misuse of buprenorphine maintenance treatment since introduction of its generic forms: OPPIDUM survey: misuse of buprenorphine. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21:184-90. <http://dx.doi.org/10.1002/pds.2263>.
- [8] Launonen E, Alho H, Kotovirta E, Wallace J, Simojoki K. Diversion of opioid maintenance treatment medications and predictors for diversion among Finnish maintenance treatment patients. *Int J Drug Policy* 2015; 26:875-82. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugpo.2015.03.007>.
- [9] Horyniak D, Dietze P, Larance B, Winstock A, Degenhardt L. The prevalence and correlates of buprenorphine inhalation amongst opioid substitution treatment (OST) clients in Australia. *Int J Drug Policy* 2011;22:167-71. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugpo.2010.10.004>.
- [10] Fischer B, Bibby M, Bouchard M. The global diversion of pharmaceutical drugs non-medical use and diversion of psychotropic prescription drugs in North America: a review of sourcing routes and control measures. *Addiction* 2010;105:2062-70. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.2010.03092.x>.
- [11] Sansone RA, Sansone LA. Doctor shopping: a phenomenon of many themes. *Innov Clin Neurosci* 2012;9:42-6.
- [12] Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, Pugnet G, Montastruc J-L, Sailler L. French health insurance databases: what interest for medical research? *Rev Med Interne* 2015;36:411-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2014.11.009>.
- [13] Cepeda MS, Fife D, Vo L, Mastrogianni G, Yuan Y. Comparison of opioid doctor shopping for tapentadol and oxycodone: a cohort study. *J Pain* 2013;14:158-64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2012.10.012>.
- [14] Cepeda MS, Fife D, Chow W, Mastrogianni G, Henderson SC. Opioid shopping behavior: how often, how soon, which drugs, and what payment method. *J Clin Pharmacol* 2013;53:112-7. <http://dx.doi.org/10.1177/0091270012436561>.
- [15] Fédération française d'addictologie (FFA). Conférence de consensus. Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution; 2004. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/chlorhydrate\\_de\\_methadone\\_29022012\\_avis\\_ct11413.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/chlorhydrate_de_methadone_29022012_avis_ct11413.pdf) [accessed September 26, 2016].
- [16] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). Initiation au suivi du traitement substitutif de la pharmacodépendance majeure aux opiacés par buprénorphine haut dosage; 2011. [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/b275587447c30549b123fe6c29f4c76b.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b275587447c30549b123fe6c29f4c76b.pdf) [accessed September 26, 2016].
- [17] Haute Autorité de santé. Avis de la commission de transparence concernant le chlorhydrate de méthadone; 2012. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/chlorhydrate\\_de\\_methadone\\_29022012\\_avis\\_ct11413.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/chlorhydrate_de_methadone_29022012_avis_ct11413.pdf) [accessed September 26, 2016].
- [18] Pauly V, Pradel V, Pourcel L, Nordmann S, Frauger E, Lapeyre-Mestre M, et al. Estimated magnitude of diversion and abuse of opioids relative to benzodiazepines in France. *Drug Alcohol Depend* 2012;126:13-20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2012.03.009>.
- [19] Winstock AR, Lea T, Sheridan J. Prevalence of diversion and injection of methadone and buprenorphine among clients receiving opioid treatment at community pharmacies in New South Wales, Australia. *Int J Drug Policy* 2008;19:450-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugpo.2007.03.002>.
- [20] Winstock AR, Lea T. Diversion and injection of methadone and buprenorphine among clients in public opioid treatment clinics in New South Wales, Australia. *Subst Use Misuse* 2010;45:240-52. <http://dx.doi.org/10.3109/10826080903080664>.
- [21] Johnson B, Richert T. Diversion of methadone and buprenorphine from opioid substitution treatment: a staff perspective. *J Psychoactive Drugs* 2014;46:427-35. <http://dx.doi.org/10.1080/02791072.2014.960109>.
- [22] Inciardi JA, Surratt HL, Cicero TJ, Beard RA. Prescription opioid abuse and diversion in an urban community: the results of an ultrarapid assessment. *Pain Med* 2009;10:537-48. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4637.2009.00603.x>.
- [23] Cicero TJ, Ellis MS, Surratt HL, Kurtz SP. Factors contributing to the rise of buprenorphine misuse: 2008-2013. *Drug Alcohol Depend* 2014;142:98-104. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.06.005>.
- [24] Dale-Perera A, Goulão J, Stöver H. Quality of care provided to patients receiving opioid maintenance treatment in Europe: results from the EQUATOR analysis. *Heroin Addict Relat Clin Probl* 2012;14(4):23-38.
- [25] Frauger E, Nordmann S, Orléans V, Pradel V, Pauly V, Thirion X, et al. Which psychoactive prescription drugs are illegally obtained

- and through which ways of acquisition? About OPPIDUM survey. *Fundam Clin Pharmacol* 2012;26:549-56. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1472-8206.2011.00950.x>.
- [26] Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT). Données récentes relatives aux traitements de substitution aux opiacés; 2013, <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/epfxabtb.pdf> [accessed September 26, 2016].
- [27] Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT). Tableau de bord annuel des traitements de substitution aux opiacés; 2015, <http://www.ofdt.fr/statistiques-et-infographie/tableau-de-bord-annuel-des-traitements-de-substitution-aux-opiacés/> [accessed septembre 26, 2016].
- [28] Cepeda MS, Fife D, Kihm MA, Mastrogiovanni G, Yuan Y. Comparison of the risks of shopping behavior and opioid abuse between tapentadol and oxycodone and association of shopping behavior and opioid abuse. *Clin J Pain* 2013. <http://dx.doi.org/10.1097/AJP.0000000000000067>.
- [29] Pergolizzi Jr JV, Gharibo C, Passik S, Labhsetwar S, Taylor Jr R, Pergolizzi JS, et al. Dynamic risk factors in the misuse of opioid analgesics. *J Psychosom Res* 2012;72:443-51. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2012.02.009>.
- [30] McDonald DC, Carlson KE. Estimating the prevalence of opioid diversion by "doctor shoppers" in the United States. *PLoS ONE* 2013;8:e69241. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0069241>.
- [31] Cepeda MS, Fife D, Chow W, Mastrogiovanni G, Henderson SC. Assessing opioid shopping behaviour: a large cohort study from a medication dispensing database in the US. *Drug Saf* 2012;35:325-34. <http://dx.doi.org/10.2165/11596600-000000000-00000>.
- [32] Knisely JS, Wunsch MJ, Cropsey KL, Campbell D. Prescription Opioid Misuse Index: a brief questionnaire to assess misuse. *J Subst Abuse Treat* 2008;35:380-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsat.2008.02.001>.
- [33] Noize P, Bazin F, Dufouil C, Lechevallier-Michel N, Ancelin M-L, Dartigues J-F, et al. Comparison of health insurance claims and patient interviews in assessing drug use: data from the Three-City (3C) Study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009;18:310-9. <http://dx.doi.org/10.1002/pds.1717>.
- [34] Winstock A, Bell J, Borschmann R. Friends, doctors, and tramadol: we might have a problem. *BMJ* 2013;347:f5599.
- [35] Manchikanti L, Helm S, Fellows B, Janata JW, Pampati V, Grider JS, et al. Opioid epidemic in the United States. *Pain Physician* 2012;15:ES9-38.



---

## **ARTICLE 2**

# **Incidence of high dosage buprenorphine and methadone shopping behavior in a retrospective cohort of opioid-maintained patients in France**

---





## RÉSUMÉ

### INTRODUCTION

Les MSO font l'objet d'un large mésusage (partage, vente, échange, *doctor shopping*, injection, snif...) à travers le monde (55–57,62). Une des principales sources d'obtention de ces MSO est le *doctor shopping*, défini par un nomadisme médico-pharmaceutique dans un court laps de temps pour un même patient afin d'obtenir des quantités plus importantes d'une substance donnée (62,63,104,105). Plusieurs définitions du *doctor shopping* ont été proposées, cependant la définition de l'équipe de Cepeda et al apparaît particulièrement pertinente. Elle présente l'avantage majeur d'être corrélée au paramètre clinique d'abus d'opioïdes (109).

**Les objectifs de cette étude étaient donc d'estimer l'incidence du comportement de *doctor shopping* chez les patients dépendants aux opioïdes traités par BHD ou MTD, d'identifier les facteurs de risque associés et d'évaluer l'impact de ce comportement sur la mortalité.**

### MÉTHODE

#### ○ Population

Tous les patients âgés de 15 ans ou plus, ayant bénéficié d'au moins une délivrance de BHD ou de MTD entre le 01/04/2004 et le 31/12/2012, sans délivrance dans les 3 mois précédents, ont été inclus dans l'étude. Deux groupes ont pu être constitués : le groupe BHD et le groupe MTD, comparés à un groupe contrôle négatif (médicaments diurétiques connus pour leur faible potentiel de mésusage). Tous les patients ont ensuite été suivis sur une période minimum de 2 ans (jusqu'au 31/12/2014).

#### ○ Source de données

Cette cohorte rétrospective a été constituée à partir des données de l'EGB.

### ○ Définition du nomadisme médical et pharmaceutique

Le « *doctor shopping* », représentant notre critère d'évaluation principal, est défini selon Cepeda et al comme : **un chevauchement d'ordonnances d'au moins 1 jour, prescrites par au moins 2 médecins différents et délivrées dans au moins 3 pharmacies différentes** (109).

## RÉSULTATS

Au total, 2 043 patients ont été inclus, dont 1 450 BHD (71 %) et 593 MTD (29 %). Les groupes BHD et MTD, respectivement, étaient majoritairement constitués d'hommes (75 % et 75,4 %), d'âge moyen 37,4 ans et 37,6 ans et bénéficiaient de la CMU-c dans 56,6 % et 52,6 % des cas.

### ○ Incidence du *doctor shopping*

L'incidence à un an du *doctor shopping* était de **8,4 % [IC 95 % : 7,0-10,1 %] dans le groupe BHD** et de **0 % dans le groupe MTD**, comparativement à **0,2 % [IC 95 % : 0,1-0,2] pour le groupe des diurétiques**. Dans le groupe BHD, l'incidence a doublé à 3 ans en passant de 8,4 % à 16,8 % et n'a cessé d'augmenter pour concerner un peu plus de 1 patient sur 5 à 5 ans (tableau 5).

Year	Number of patients with shopping behavior	Cumulative incidence (%)	[95% lower interval]	[95% upper interval]
1	104	8.4	7.0	10.1
2	40	12.8	11.0	15.0
3	31	16.8	14.6	19.3
4	14	19.1	16.7	21.8
5	7	20.6	18.0	23.4
6	4	21.7	18.9	24.8

Tableau 5 : incidence cumulée du comportement de *doctor shopping* chez les patients traités par BHD.

Le premier épisode de *doctor shopping* était survenu dans un délai médian de 365 jours [70-815], sans différence entre les hommes et les femmes.

### ○ Coprescriptions

Les données de coprescriptions des antalgiques et des psychotropes sont synthétisées dans le tableau 6. Les antalgiques (en dehors du néfopam, de l'oxycodone et du fentanyl) et les psychotropes étaient significativement plus souvent coprescrits chez les patients BHD « shoppers » que chez les « non-shoppers ».

	BHD « shoppers »	BHD « non-shoppers »	p-value
<b>ANTALGIQUES</b>			
<b>Opioides forts</b>			
• Morphine	8,2%	3,5%	0,002
<b>Opioides faibles</b>			
• Tramadol	38,5%	23,4%	<0,0001
• Codéine	30,8%	18,2%	<0,0001
<b>Autres antalgiques</b>			
• AINS	83,2%	62,2%	<0,0001
• Paracétamol	88,5%	66,6%	<0,0001
<b>PSYCHOTROPES</b>			
<b>Antidépresseurs</b>	53,4%	34,2%	<0,0001
<b>Antipsychotiques</b>	43,3%	24,9%	<0,0001
<b>Anxiolytiques</b>	84,1%	60,9%	<0,0001
<b>Hypnotiques</b>	73,1%	40,7%	<0,0001

Tableau 6 : comparaison des coprescriptions d'antalgiques et de psychotropes entre les BHD « shoppers » et « non shoppers ».

#### ○ Facteurs associés au *doctor shopping*

En multivarié, les facteurs significativement associés au *doctor shopping* sont représentés dans la figure 10 : le sexe féminin **HR=1,74 [1,20–2,54]**, la CMU-c **HR=2,95 [2,07–4,44]**, les comorbidités psychiatriques **HR=1,43 [1,06–1,94]**, les coprescriptions d'hypnotiques **HR=1,90 [1,39–2,61]**, les coprescriptions d'antalgiques opioïdes faibles **HR=1,48 [1,09–1,99]** et les coprescriptions de morphine **HR=1,69 [1,02–2,80]**.

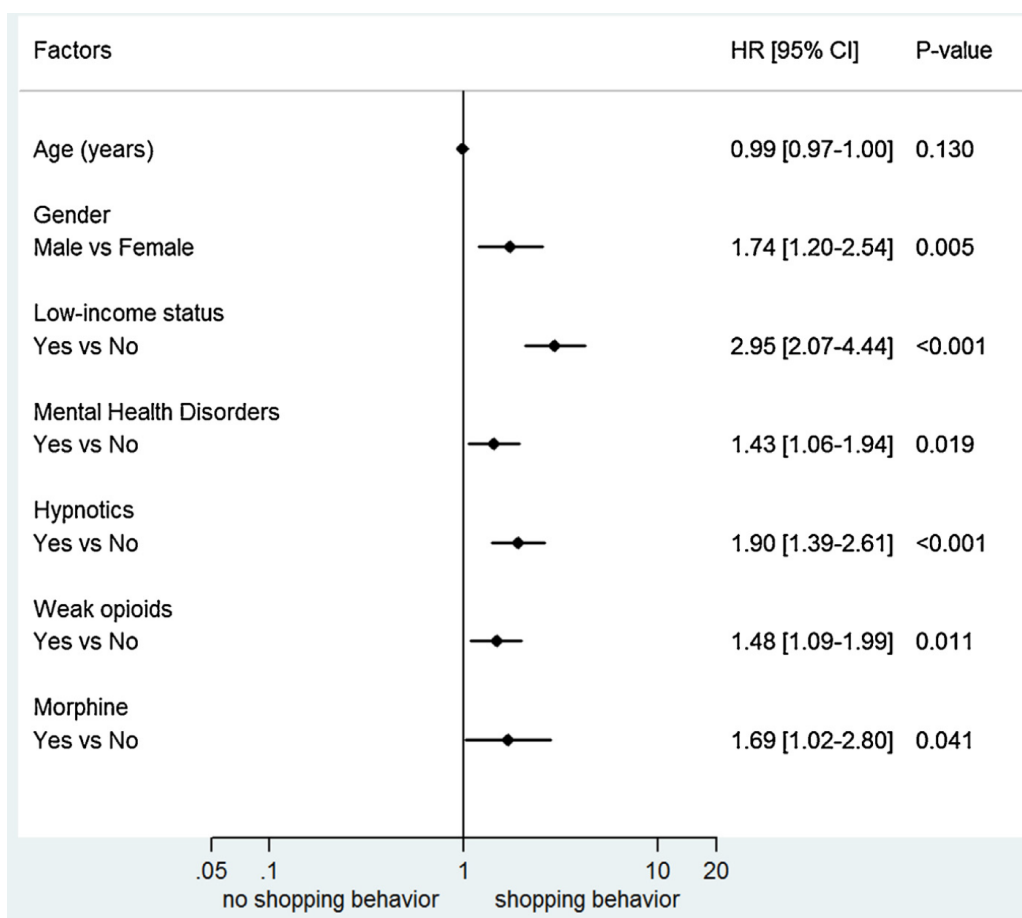


Figure 10 : forest plot représentant les facteurs associés au comportement de « doctor shopping » chez des patients traités par BHD.

### ○ Mortalité

Les patients BHD « shoppers » présentaient un risque de décès plus élevé comparativement aux « non-shoppers », mais ce surrisque n'était pas statistiquement significatif (HR : 1,56 [IC 95 % : 0,64-3,81]).

## DISCUSSION / CONCLUSION

Il s'agit de la première étude portant spécifiquement sur l'estimation de l'incidence du *doctor shopping* dans une cohorte de patients dépendants aux opioïdes traités par MSO. Cette incidence à 1 an atteignait 8,4 % chez les patients BHD et 0 % chez les patients MTD. Ainsi, ces comportements de nomadisme concernaient essentiellement la BHD. Ce résultat est cohérent, au moins qualitativement, avec les données françaises reposant sur le DSI (104,105) et les résultats de l'enquête OSIAP (108). Deux principales raisons peuvent être évoquées : 1/ l'accessibilité plus importante de la BHD en lien avec ses conditions de prescription élargies aux

médecins généralistes, 2/ la plus grande facilité de détournement de la voie d'administration de la BHD en raison de sa galénique.

De manière intéressante, nous avons identifié les facteurs associés au *doctor shopping* chez les patients BHD, avec deux éléments importants : 1/ ce sont les mêmes facteurs qui sont classiquement décrits dans les situations cliniques d'abus d'opioïdes : le jeune âge, le sexe masculin, la précarité socio-économique, les comorbidités psychiatriques associées et l'utilisation concomitante d'opioïdes (109,115–118), 2/ le *doctor shopping* était associé à la coprescription d'antalgiques opioïdes faibles et de morphine, nous amenant à supposer qu'une douleur chronique insuffisamment soulagée ait pu conduire à ce comportement aberrant. Effectivement, non seulement la prévalence de la douleur chronique est importante dans cette population, mais sa prise en charge est également non optimale, incitant donc ces patients à recourir au *doctor shopping* (17).

**Au total, ces deux études ont permis de montrer que la prévalence et l'incidence du mésusage des MSO à travers le critère du *doctor shopping* étaient loin d'être triviales, particulièrement pour la BHD. Peu d'études se sont intéressées à l'identification des facteurs associés au mésusage. Plusieurs motifs peuvent conduire au développement d'un comportement de *doctor shopping*. En particulier dans notre étude d'incidence, les coprescriptions d'antalgiques opioïdes faibles et de morphine étaient des facteurs associés de manière indépendante à ce comportement, ce qui pourrait témoigner de l'existence d'une douleur insuffisamment soulagée. De manière cohérente, trois autres études ont montré que 37 à 50 % des patients avaient acquis de manière illégale leur BHD (incluant le nomadisme) spécifiquement pour soulager une douleur (62,65,68). L'ensemble de ces éléments nous amène logiquement à nous intéresser au phénomène de la douleur aiguë ou chronique en termes de prévalence dans cette population de patients dépendants aux opioïdes et fera donc l'objet de la deuxième partie de ce manuscrit.**





Contents lists available at ScienceDirect

## Drug and Alcohol Dependence

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/drugalcdep](http://www.elsevier.com/locate/drugalcdep)



Full length article

### Incidence of high dosage buprenorphine and methadone shopping behavior in a retrospective cohort of opioid-maintained patients in France



Jessica Delorme<sup>a,b,\*,1</sup>, Chouki Chenaf<sup>a,b</sup>, Jean-Luc Kabore<sup>a,b</sup>, Bruno Pereira<sup>c</sup>, Aurélien Mulliez<sup>c</sup>, Aurore Tremey<sup>e</sup>, Georges Brousse<sup>e</sup>, Marie Zenut<sup>b,h</sup>, Catherine Laporte<sup>f</sup>, Nicolas Authier<sup>a,b,d,g</sup>

<sup>a</sup> INSERM, UMR 1107 NEURO-DOL, Faculté de Médecine, Université d'Auvergne, BP38, 63001 Clermont-Ferrand, France

<sup>b</sup> CHU Clermont-Ferrand, Centres Addictovigilance et Pharmacovigilance Auvergne (CEIP-CRPV), Service de Pharmacologie Médicale, BP69, 63003 Clermont-Ferrand, France

<sup>c</sup> CHU Clermont-Ferrand, Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation, BP69, 63003 Clermont-Ferrand, France

<sup>d</sup> CHU Clermont-Ferrand, Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur (CETD), Service de Pharmacologie Médicale, BP69, 63003 Clermont-Ferrand, France

<sup>e</sup> CHU Clermont-Ferrand, Service de Psychiatrie et Addictologie, CMPB, BP69, 63003 Clermont-Ferrand, France

<sup>f</sup> Département de Médecine Générale, Faculté de Médecine, BP38, 63001 Clermont-Ferrand, France

<sup>g</sup> Institut Analgesia, Faculté de Médecine, BP38, 63001 Clermont-Ferrand, France

<sup>h</sup> EA 4681 PEPRADE, Université d'Auvergne (Périnatalité, grossesse, Environnement, PRATIques médicales et DEveloppement), France

#### ARTICLE INFO

##### Article history:

Received 6 November 2015

Received in revised form 9 February 2016

Accepted 22 February 2016

Available online 3 March 2016

##### Keywords:

Opioid Substitution Treatment

Misuse

Doctor shopping

Methadone

High dosage buprenorphine

Opioid

#### ABSTRACT

**Background:** Opioid Substitution Treatment (OST) misuse and diversion have significantly increased worldwide. Obtaining OST prescriptions from multiple prescribers, known as doctor shopping, is a way in which opioids may be diverted.

**Objectives:** The aim of this study was to assess the incidence of OST (high dosage buprenorphine (HDB) and methadone (MTD)) shopping behavior and identify associated risk factors, and its impact on mortality.

**Methods:** A retrospective cohort of patients treated by OST between April 1, 2004 and December 31, 2012 from a sample of the French Health Insurance database was established. Doctor shopping was defined as  $\geq 1$  day of overlapping prescriptions written by  $\geq 2$  different prescribers and filled in  $\geq 3$  different pharmacies.

**Results:** A total of 2043 patients were enrolled, 1450HDB and 593 MTD. The one-year incidence of shopping behavior was 8.4% (95% CI: 7.0–10.1) in HDB group and 0% in MTD group, compared to 0.2% (95% CI: 0.1–0.2) for diuretics. On multivariate analysis, factors associated with HDB shopping behavior were: male gender HR: 1.74 (95% CI: 1.20–2.54); low-income status HR: 2.95 (95% CI: 2.07–4.44); mental health disorders HR: 1.43 (95% CI: 1.06–1.94); concurrent hypnotics use HR: 1.90 (95% CI: 1.39–2.61); concurrent use of weak opioids HR: 1.48 (95% CI: 1.09–1.99) and morphine HR: 1.69 (95% CI: 1.02–2.80). HDB shoppers had a higher, yet non-significant risk of death (HR: 1.56 (95% CI: 0.64–3.81)) than non HDB shoppers.

**Conclusion:** Shopping behavior was only found in high dosage buprenorphine patients and concerned almost one out ten patients.

© 2016 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

\* Corresponding author at: Centre Hospitalier Universitaire de Clermont-Ferrand, Centre Addictovigilance Auvergne (CEIP), Service de Pharmacologie Médicale, BP69, 63003 Clermont-Ferrand, France. Fax: +33 0 4 73 751 823.

E-mail address: [jdelorme@chu-clermontferrand.fr](mailto:jdelorme@chu-clermontferrand.fr) (J. Delorme).

<sup>1</sup> Institutional URL: <http://www.pharmacologie-clermont.fr>.

#### 1. Introduction

Opioid use and abuse have increased over the past decades and represent a worldwide health problem with economic and personal consequences (Atluri et al., 2012; CDC, 2012; Eriksen et al., 2006; Hall et al., 2008; Inocencio et al., 2013; Manchikanti et al., 2012; Stannard, 2013; Wisniewski et al., 2008; Yokell et al., 2014).



Opioid drug abusers were estimated at 15.6 million in the world and 1.35 million in Europe (World Health Organization, 2009; EMCDDA, 2011). Opioid addiction can be pharmacologically managed by high dosage buprenorphine (HDB)+/–naloxone or methadone (MTD). In France, MTD and HDB have different prescription frameworks. HDB can be prescribed by any physician in France for 28 days, while MTD treatment must be initiated by physicians practicing in specialized addiction centers or hospitals. At the beginning of the treatment, MTD (syrup form) is prescribed and dispensed on a daily basis, progressively extended up to 14 days maximum per prescription; Once a patient has been stabilized his management can be transferred to a nonspecialist physician. After stabilization of patient the MTD capsule form can be used and its maximum duration of prescription is extended to 28 days. HDB and the majority of MTD prescriptions are dispensed in retail pharmacies and submitted for reimbursement but rarely MTD can also be dispensed in specialized addiction centers. Since their marketing, HDB and MTD have widely shown their efficacy to treat opioid dependence: they have been associated not only with a significant decrease in overdose deaths and heroin use, but also with an improvement of quality of life (social situation, housing conditions and work) (De Ducla et al., 2000; Duburcq et al., 2000; Emmanuelli and Desenclos, 2005; Garcia-Portilla et al., 2014; Mattick et al., 2014). In France, almost 180,000 people were treated either by HDB or MTD in 2013 (around 70% HDB and 30% MTD) versus 138,000 in 2009 (73% HDB and 27% MTD; EMCDDA, 2014; OFDT, 2014).

Opioid Substitution Treatment (OST) diversion (giving, selling to someone else) and misuse such as the inappropriate route of administration (injection, snorting) are well known and have been documented in France (Benyamina, 2014; Duburcq et al., 2000; Nordmann et al., 2012; Obadia et al., 2001; Pauly et al., 2012, 2011; Roux et al., 2008; Thirion et al., 2002; Vidal-Trecan et al., 2003) and other countries worldwide (Dasgupta et al., 2010; Horyniak et al., 2011; Jenkinson et al., 2005; Johnson and Richert, 2015; Launonen et al., 2015; Rosenblum et al., 2007; Winstock and Lea, 2009). Misuse concerns more frequently HDB than MTD which can be snorted or injected by patients via crushing or dissolving their tablets (Benyamina, 2014; Horyniak et al., 2011; Nordmann et al., 2012). In the US, a recent study showed a +384% and +82% increase of HDB and MTD misuse respectively, between 2006 and 2011 (Atluri et al., 2014). In 2014, a French study showed that HDB diversion reached 39% of patients (Benyamina, 2014). Diversion and abuse of OST medication are associated with an increased risk of overdose and a higher mortality, especially when combined with benzodiazepines or alcohol (Bretteville-Jensen et al., 2015).

Doctor shopping, defined as concomitant physician visits by patients to obtain multiple prescriptions of the same drug in a short period of time, is frequently associated with a high-level risk of misuse (Pauly et al., 2012; Pradel et al., 2009, 2004; Sansone and Sansone, 2012). Many definitions are available and thresholds for the numbers of prescribers and/or pharmacies that must be involved are not defined based upon a “gold standard”. Nevertheless, the overlapping prescription from multiple prescribers filled in multiple pharmacies is correlated with opioid abuse, injury and death (McDonald and Carlson, 2013). Yet, it has been shown that a criterion which encompasses not only excess dose supply but also multiple prescribers and pharmacies appears to be a sensitive and specific criterion for identifying patients with opioid abuse (Cepeda et al., 2012). We propose an alternative approach centered not on substances but on patients, using the criterion of shopping behavior. Indeed, shopping behavior represents an important acquisition source of diverted drugs and is correlated with drug-related death (McDonald and Carlson, 2013; McLellan and Turner, 2008; Peirce et al., 2012). To date, no study assessing OST shopping behavior in a representative sample of the French general population is available. Thus the aim of this study was to estimate the incidence of

OST shopping behavior and to identify the associated risk factors and its impact on mortality.

## 2. Methods

### 2.1. Study plan

This was a population-based retrospective cohort study of OST (HDB and MTD) patients from 2004 to 2014 using data from a representative sample of the French health insurance database.

### 2.2. Data source

Data were extracted from the EGB (*Échantillon Généraliste des Bénéficiaires*) database, a representative 1/97th random sample of the population covered by the French national health insurance system (approximately 80% of the French population; Martin-Latry and Bégaud, 2010; Tuppin et al., 2010). In 2014, the EGB database comprises more than 700,000 beneficiaries with more than 10 years of follow-up for some insured (each patient having an anonymous unique identification number) and has been widely used for public health and pharmaco-epidemiological purposes for more than 5 years (Bezin et al., 2014; Blin et al., 2012; Bongue et al., 2011; Duong et al., 2013; Dupouy et al., 2014; Fournier and Zureik, 2012).

The EGB database contains administrative, medical and pharmacy data. Administrative data included individual anonymous information on year of birth, long-term diseases (LTD), date of death and the affiliation to free supplementary health insurance coverage (Couverture Maladie Universelle Complémentaire or CMU-c). The attribution of the CMU-c is only based on the income, independently of the health status. Indeed, CMU-c is attributed to unemployed and low-income insured and can be consequently used as a proxy for low-income status. In the French healthcare system, 30 major chronic diseases have been designated as long-term diseases (LTD), i.e., chronic diseases. The information recorded includes the chronic disease code and the associated International Classification of Disease (ICD)-10 codes. These chronic conditions represent proxies for comorbidity assessment. Pharmacy data comprise exhaustive claims for all reimbursed drugs dispensed in retail pharmacies (including dates of prescription and dispensation and supplied quantities). Medications are identified by their Anatomical Therapeutic Chemical class (ATC) codes.

Data on hospital admissions are also recorded during the patient's stay, principal diagnoses and associated diagnoses are available and coded according to the ICD-10. The EGB database also includes registration of the date of death, captured automatically from the National Institute for Statistics and Economic Studies and independently of use or not of healthcare resources. Medical laboratory classification codes were used to identify drug screening tests in the urine (code 659: measurement in a biological fluid other than blood of analgesics or narcotics not otherwise categorized).

The use of EGB for medical research has been approved by CNIL (*Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés*), the French data protection authority.

### 2.3. Participants

All patients, male or female, aged 16 years and older with at least one dispensation of OST (HDB or MTD) between April 1, 2004 and December 31, 2012, with no dispensation in the three preceding months, were included. Two subgroups were created and analyzed: MTD group and HDB group. Each patient was followed until December 31, 2014, allowing at least 24 months of follow-up for all included patients.

#### 2.4. Study data

Demographic information such as year of birth, gender, date of death and low-income status were collected from this database. All patients with HDB or MTD were identified by their ATC codes N07BC01 and N07BC02 respectively. Strong opioids included morphine identified as N02AA01 and N02AA51 ATC codes, fentanyl as N02AB03, oxycodone as N02AA05 and N02AA55, pethidine as N02AB02 and weak opioids included tramadol as N02AX02 and N02AX52, codeine as N02AA59 and N02AA79, dihydrocodeine as N02AA08 and N02AA58, dextropropoxyphene as N02AC04, N02AC54 and N02AC74, opium as N02AA02, nefopam as N02BG06, paracetamol as N02BE01, anti-inflammatory as M01A, addictions as N07BB ATC code. Psychotropic drugs corresponded to antidepressants (N06A), antipsychotics (N05A except N05AN), mood stabilizers (N05AN, N03AG01, N03AG02), anxiolytics (N05B), hypnotics (N05C), and drugs used in alcohol dependence (N07BB). Data on mortality (date of death available until December 31, 2014), medical visits and hospitalizations were also collected.

#### 2.5. Main outcome measurement

The primary outcome was the incidence of shopping behavior in HDB and MTD patients at 12 months. Shopping behavior was defined as OST dispensations with at least 1 day of overlap, by at least 2 different prescribers and filled in at least 3 different pharmacies. This definition has been used in previous researches published mainly to assess analgesic opioid doctor shopping behavior (Cepeda et al., 2014, 2013a,b). Diuretic class (not known to have abuse potential) was used as negative control (Cepeda et al., 2012).

#### 2.6. Statistical analysis

Data were expressed as frequencies and associated percentages for categorical data and as mean  $\pm$  standard deviation [min–max] and as median [interquartile range]. The annual incidence rate of shopping behavior was estimated using the Kaplan–Meier method.

For Kaplan–Meier analysis, the date of the first dispensation of HDB or MTD was considered as the starting date, and the date of first shopping episode (or of last information *i.e.*, death or end of treatment or end of follow-up) as the ending (or censoring) date.

Factors associated with the risk of HDB or MTD shopping behavior were analyzed and associated *p*-values were computed with a Cox univariate model for which corresponding hazard ratios (HR) are shown with their 95% confidence intervals (95% CI). Multivariate analysis was developed with a Cox proportional hazard model of the factors considered significant in univariate analysis (entered into the model if  $p < 0.15$ ) and accordingly to clinically relevant variables such as age and gender. Only variables found to be statistically significant at a level of 5% were maintained in the final model. The corresponding adjusted hazard ratios were shown with their 95% confidence intervals.

For survival analysis, HDB patients and control patients from general population were matched on gender and age with a 1:2 ratio. The starting date is represented by the date of the first dispensation of HDB or the date of entry in EGB database for general population controls. The ending (or censoring) date is defined by the end of the follow-up (December 31, 2014) or the date of death or of last information. All statistical analyses were performed using SAS for Windows version 9.3 (SAS Institute, North Carolina, USA).

### 3. Results

A total of 2043 eligible patients were included between April, 2004 and December, 2012 with 1450 HDB patients (71%) and 593 MTD patients (29%).

#### 3.1. Methadone

Among MTD patients ( $n = 593$ ), the majority were male (75.4%), with mean age of  $37.6 \pm 8.8$  years [17–91] and 52.6% had a low-income status. The median follow-up duration was 2115 [1451–2938] days (min: 741; max: 3925), *i.e.* almost 6 years.

The incidence of MTD shopping behavior at 12 months was estimated at 0% and the cumulative incidence at five years was estimated at 1.6% (95% CI: 0.7–3.6). During the overall follow-up, only 8 patients treated with MTD developed shopping behavior. Due to the small number of patients in this group, no statistical analysis has been performed.

#### 3.2. High dosage buprenorphine

Among HDB patients ( $n = 1450$ ), the majority were male (75%), with mean age of  $37.4 \pm 9.3$  years [16–82] and 56.6% had a low-income status. The median follow-up duration was 2530 [1741–3296] days (min: 734; max: 3926), *i.e.*, almost 7 years.

**3.2.1. Incidence of shopping behavior.** The incidence of HDB shopping behavior at 12 months was estimated at 8.4% (95% CI: 7.0–10.1) ( $n = 104$ ) and the cumulative incidence at five years was estimated at 20.6% (95% CI: 18.0–23.4) (Table 1). During the overall follow-up, 208 HDB patients presented at least one episode of shopping behavior and half of them developed a HDB shopping behavior within the first year of treatment. Table 2 presents the characteristics of shopper and non-shopper patients. The first episode of shopping behavior occurred in a median delay of 365 [70–815] days with no statistical difference between women and men (345 [112–1084] vs. 365 [60–795] days, respectively,  $p = 0.32$ ).

**3.2.2. Coprescribed drugs.** Analgesic coprescriptions (except fentanyl, oxycodone and nefopam) were more frequently found in HDB shoppers than non-shoppers and concerned strong opioids (especially morphine 8.2% vs. 3.5%, respectively,  $p < 0.002$ ), weak opioids (particularly tramadol 38.5% vs. 23.4%,  $p < 0.001$ , and codeine 30.8% vs. 18.2%,  $p < 0.001$ ), NSAIDs (83.2% vs. 62.2%,  $p < 0.001$ ) and paracetamol (88.5% vs. 66.6%,  $p < 0.001$ ). Concerning psychotropic drugs, compared to non-shopper patients, HDB shopper patients were more frequently treated by antidepressants (53.4% vs. 34.2%,  $p < 0.001$ ), antipsychotics (43.3% vs. 24.9%,  $p < 0.001$ ), anxiolytics (84.1% vs. 60.9%,  $p < 0.001$ ) and hypnotics (73.1% vs. 40.7%,  $p < 0.001$ ).

HDB shoppers were more frequently treated for alcohol dependence than non-shoppers (13.0% versus 5.2%,  $p < 0.001$ ). The most used medications in HDB shoppers treated for alcohol dependence were acamprosate (83%) and naltrexone (16%).

**3.2.3. Risk factors of HDB shopping behavior.** In univariate analysis, general characteristics associated with HDB shopping behavior were male gender HR: 1.74 (95% CI: 1.20–2.54),  $p = 0.005$ , low-income status HR: 3.3 (95% CI: 2.3–4.6),  $p < 0.001$ , alcohol dependence HR: 1.67 (95% CI: 1.2–2.5),  $p = 0.009$  and mental health disorders HR: 1.62 (95% CI: 1.2–2.2),  $p = 0.001$ . Other variables such as age, active chronic liver disease, HIV or HCV infection, hospitalization, dental consultation or urinary toxic screening frequency were not significantly associated with HDB shopping behavior.

Among coprescriptions, psychotropic drugs significantly associated with HDB shopping were antidepressants HR: 1.49 (95% CI: 1.13–1.96),  $p = 0.004$ , antipsychotics HR: 1.73 (95% CI: 1.31–2.27),

**Table 1**  
Cumulative incidence of HDB shopping behavior.

Year	Number of patients with shopping behavior	Cumulative incidence (%)	[95% lower interval]	[95% upper interval]
1	104	8.4	7.0	10.1
2	40	12.8	11.0	15.0
3	31	16.8	14.6	19.3
4	14	19.1	16.7	21.8
5	7	20.6	18.0	23.4
6	4	21.7	18.9	24.8

**Table 2**  
General characteristics of HDB patients.

High Dosage Buprenorphine n = 1450	Patients without shopping behavior n = 1242	Patients with shopping behavior n = 208	P-value
	% (n)	% (n)	
Age (mean ± SD)	37.4 ± 9.4 [16–82]	37.6 ± 8.8 [21–65]	0.77
Gender			<0.001
Male	73.4 (912)	85.6 (178)	
Female	26.6 (330)	14.4 (30)	
Low-income status	52.3 (649)	81.7 (170)	<0.001
Alcohol dependence	6.4 (80)	14.4 (30)	<0.001
Active chronic liver disease	6.0 (74)	7.2 (15)	0.49
Mental health disorders	19.1 (237)	31.3 (65)	<0.001
HIV	1.3 (16)	1.9 (4)	0.47
HBV	0.1 (1)	0	0.68
HCV	5.4 (67)	5.8 (12)	0.83
Hospitalizations	14.6 (181)	19.2 (40)	0.08
Median number of medical visits [Q1–Q3]	76 [43–128]	121 [71–195]	<0.001
Dental consultations <sup>a</sup>	18.4 (233)	18.9 (40)	0.88
Urinary toxic <sup>a</sup>	16.1 (203)	16.5 (35)	0.87
Median number of different prescribers [Q1–Q3]	2 [1–4]	7 [5–11]	<0.001
[min–max]	[1–15]	[2–57]	
Median number of different pharmacies [Q1–Q3]	2 [1–3]	8 [6–12]	<0.001
[min–max]	[1–11]	[3–131]	
Median follow-up period (days) [Q1–Q3]	2498 [1699–3257]	2883 [1961–3508]	<0.001
[min–max]	[734–3925]	2883[742–3926]	
Median delay of first shopping behavior (days) [Q1–Q3]		365 [70–815]	

HIV: human immunodeficiency virus; HBV: hepatitis B virus; HCV: hepatitis C virus.

<sup>a</sup> At least one during the follow-up.

$p < 0.001$ , anxiolytics HR: 2.10 (95% CI: 1.45–3.05),  $p < 0.001$  and hypnotics HR: 2.49 (95% CI: 1.83–3.38),  $p < 0.001$ . Concerning analgesics, weak opioids (HR: 1.70 (95% CI: 1.26–2.27),  $p < 0.001$ ) and strong opioids (HR: 1.84 (95% CI: 1.15–2.94),  $p = 0.012$ , mainly due to morphine HR: 2.2 (95% CI: 1.31–3.52),  $p = 0.003$ ) were significantly associated with HDB shopping.

On multivariate analysis (Fig. 1), male gender, low-income status, mental health disorders, coprescription of hypnotics, weak opioids and morphine were significantly associated with an increased risk of HDB shopping behavior.

**3.2.4. Mortality.** Overall, OST patients had a one-year mortality of 0.46% (95% CI: 0.20–1.01). The mortality rate of HDB and MTD patients at 12 months was 0.41% (95% CI: 0.17–0.98) and 0.38% (95% CI: 0.09–1.50) respectively. Compared to HDB non-shoppers, HDB shoppers had a higher, yet non-significant risk of death (HR: 1.56 (95% CI: 0.64–3.81),  $p = 0.33$ ). When considering HDB users as a whole (shoppers and non-shoppers), HDB patients displayed a higher risk of death compared with age-matched and sex-matched general population controls (HR: 7.7 (95% CI: 4.9–12.1),  $p < 0.001$ ). Concerning MTD patients, the mortality HR could not be estimated since no death occurred in the MTD shoppers group.

### 3.3. Incidence of diuretics shopping behavior

Concerning the negative control, the annual incidence of shopping behavior was 0.2% [0.1–0.2] in patients exposed to diuretics.

## 4. Discussion

To our knowledge, this is the first French nationally representative population-based study that specifically focuses on the incidence of OST shopping behavior. The main result of the present study is a one-year incidence of shopping behavior of 8.4% for HDB patients and 0% for MTD patients. The main explanation of this dichotomous finding is that MTD and HDB have different prescription frameworks. The easy and widespread accessibility of HDB, due to how it is prescribed and the fact that it can be easily injected or snorted, has probably promoted a more frequent diversion (*via* doctor shopping) compared to MTD. Furthermore, a report on OST use in France suggested that pharmacists were wary of dispensing MTD due to the high risk of overdose (OFDT, 2015). The only available data concerned the magnitude of diversion of HDB or MTD (Winstock et al., 2008; Winstock and Lea, 2009). A recent study in Sweden reported a higher rate of diversion for HDB (OR = 5.64, 95% CI: 2.61–11.24) than for MTD patients (Johnson and Richert, 2015).

Doctor shopping represents a major route to obtain a quantity of OST greater than the therapeutic needs and the excess can be used either for unsupervised personal consumption (getting high, managing withdrawal sickness) or for diversion by giving to friends or dealing on the illicit market (Benyamina, 2014; Cicero et al., 2014; Fischer et al., 2010; Hall et al., 2008; Inciardi et al., 2009; Sansone and Sansone, 2012). According to Benyamina, 60% of OST patients exclusively diverted their treatment for their personal use (Benyamina, 2014). In OST population, selling, sharing, exchanging

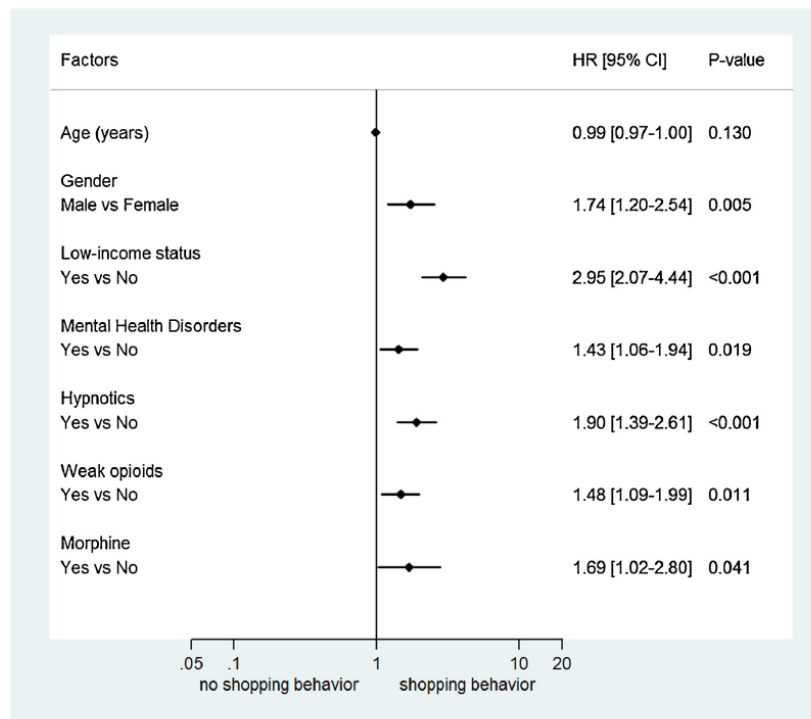


Fig. 1. Multivariate analysis of risk factors associated with HDB shopping behavior.

or giving their medications to other people (friend, family, dealer) is also well known (Johnson and Richert, 2015; Launonen et al., 2015). A European study revealed that OST diversion (including selling and giving away) reached 24% in European countries and 39% in France (Dale-Perera et al., 2012). A recent Finnish study also showed that 14% of OST patients reported diversion (Launonen et al., 2015). In the OPPIDUM study, a French survey based on specialized care centers that included subjects under OST, an illegal obtaining of HDB was estimated at 14% (Frauger et al., 2012; Nordmann et al., 2012). Interestingly the French national agency for medicines has reported that 12.6% of HDB patients had between 3 to 5 pharmacists, and 17.4% had up to 5 different prescribers (ANSM, 2013). Similarly Launonen et al. showed that 86% of OST patients reported no diversion of their treatment (Launonen et al., 2015).

Doctor shopping per se is a nonspecific behavior that may be considered as a proxy for a high risk patients group. The risks involved are those related to abuse (overdose), misuse (injecting, snorting, risk of infection, etc.) leading all together to a higher risk of mortality, particularly when OST medications are used together with a large combination of sedatives drugs (opioids, hypnotics) (Bretteville-Jensen et al., 2015; Degenhardt, 2008). Identifying the associations with doctor shopping is an essential step to focus on high-risk patients who could benefit from a close monitoring associated with a greater education. Finally, the objective is to reduce or prevent the potential risks associated with shopping behavior. This is one of the few studies to date to explore the factors associated with OST shopping behavior. First of all, the present study suggests that a close monitoring should be required during the first year of HDB treatment since half of patients developed an episode of shopping behavior within this period. Several risk factors were also identified. Male gender, mental health disorders, concomitant use of hypnotics, weak opioids and morphine were

associated with an increased risk of HDB shopping behavior. Interestingly, these factors are shared with those previously found to be associated with opioid abuse (Boscarino et al., 2010; Cepeda et al., 2014; Cochran et al., 2014; Edlund et al., 2010, 2007; Ives et al., 2006; Martell et al., 2007; Pergolizzi et al., 2012; Rice et al., 2012; Turk et al., 2008). Moreover, the definition of doctor shopping used in this study has been explicitly linked to abuse (Cepeda et al., 2014). Many studies showed that HDB misusers used lots of other medications simultaneously, which was associated with a higher risk of OST-related deaths (Bretteville-Jensen et al., 2015; Horyniak et al., 2011; Jenkinson et al., 2005; Obadia et al., 2001; Vidal-Trecan et al., 2003). A recent study indicated that a higher proportion of illicit HDB users reported frequent use of stimulants and benzodiazepines compared to non-OST users (Bretteville-Jensen et al., 2015). Considering opioid analgesic co-prescriptions, it is worth noting that chronic pain is a highly prevalent condition in HDB patients ranging from 31% to 43.3% (Dunn et al., 2015; Stein et al., 2015) and from 37% to 61% for MTD patients (Barry et al., 2009; Jamison et al., 2000; Peles et al., 2005; Rosenblum et al., 2007). However there exists conflicting evidence that both implicates and refutes the role of chronic pain as a risk for opioid abuse (Dennis et al., 2015). Furthermore low-income status was also identified as a strong risk factor in the present study which is congruent with previous studies. Indeed, unemployment is a significant risk factor for substance use and the subsequent development of substance use disorders (Henkel, 2011; Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA), 2011).

Mortality risk associated with opioid-dependent patients is 6–20 times higher than the general population (Darke et al., 2007; Degenhardt et al., 2011; Hser et al., 2015). OST has been shown to lead to reduced mortality (Gibson et al., 2008) but data on mortality among OST shoppers are scarce. One French study examined the

death rates from overdose of HDB and MTD and showed that death rate related to MTD use was at least 3 times greater than the HDB death rate (Auriacombe et al., 2001). A systematic review and meta-analysis of cohort studies has examined mortality among opioid users (Degenhardt et al., 2011). Pooled all-cause crude mortality rate (CMR) was 2.09 per 100 person-years. However heterogeneity was very high with evident regional differences: the pooled CMRs varied from 0.5 (Australia) to 7.7 (Sweden, China). Yet not significant in the present study, OST shoppers overall mortality, compared with non-shoppers, increased by 50%. Although causes of death were not available for the present study, deaths may be due to a variety of causes such as drug overdoses and may be increased by a range of other factors, such as intravenous drug administration (Darke et al., 2007). Moreover, a recent systematic review pointed doctor shopping has a significant determinant of increased opioid-related mortality (King et al., 2014).

#### 4.1. Strengths and limitations

This is the first study that estimates the incidence of HDB and MTD shopping behavior in OST patients in a large national sample. France has the most extensive experience of HDB use in OST and stands out from other countries in that HDB is the main OST. The findings of this study should be useful to clinicians and regulatory authorities of any country in developing strategies to prevent or reduce OST misuse.

This study presents an original approach of the estimation of OST shopping behavior in France, with a definition that has already been used in the US for analgesic drugs. According to Cepeda, shopping behavior is a reliable and pertinent measure when taking into account the number of prescribers and pharmacists visited for each patient (Cepeda et al., 2013a, 2013b). Indeed the index that incorporates excess dose supply and multiple prescribers and pharmacies is correlated to abuse or misuse (Cepeda et al., 2014; McDonald and Carlson, 2013; Parente et al., 2004; White et al., 2009) and appears to be a sensitive and specific instrument for identifying patients with opioid misuse (Cepeda et al., 2012). Interestingly, the risk factors associated with OST shopping highlighted in this study are common for those identified abuser and misuser patients.

The present study had several limitations common to most of health insurance claims databases. First, doctor shopping was based on OST dispensations and its actual consumption remains unknown. However, a good relationship between consumption reported by patients and drug dispensing has been demonstrated using the French Health Insurance System (Noize et al., 2009). Moreover, as OST cannot be delivered without any prescription by pharmacies in France, all OST dispensations are exhaustively captured. Second, patients can obtain HDB or MTD through friends, internet or illegal market (Johnson and Richert, 2015; Launonen et al., 2015; Winstock et al., 2013) and thus doctor shopping could underestimate OST diversion. Nevertheless doctor shopping is the main acquisition source (Inciardi et al., 2009, 2007; McLellan and Turner, 2008; Winstock et al., 2013) of diverted drugs and prescription by physician is the main way in which opioids are obtained for nonmedical use (Manchikanti et al., 2012). Third the lack of detailed clinical information and the small sample size of shoppers may have been a limitation to identify further significantly associated risk factors.

#### 5. Conclusion

Shopping behavior occurred more frequently in HDB patients with a one-year incidence of 8.4% compared to 0% for MTD patients. Male gender, low-income status, concurrent use of hypnotics, morphine and weak opioids were risk factors associated with HDB

shopping behavior. Interestingly, these risk factors were similar to those identified for opioid abuse in previous studies. Yet not significant, OST shoppers overall mortality, compared with non-shoppers, increased by 50%.

#### Conflict of interest

Pr George BROUSSE has received consultancy fees from INDIV-IOR.

All other authors: no conflict declared.

#### Role of funding source

Nothing declared.

#### Contributors

All authors have participated sufficiently in the work to take responsibility for authorship and publication. Pr AUTHIER developed the concept and devised the study. Ms DELORME had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy data analysis and wrote the first draft of the manuscript. Dr KABORE, Dr CHENAF, Dr TREMEY, Dr LAPORTE managed the literature searches and summaries of previous related work. Dr PEREIRA and Mr MULLIEZ made substantial contributions to the data analysis. Pr AUTHIER, Pr BROUSSE, Dr ZENUT and Dr CHENAF provided revision for intellectual content and final approval of the manuscript.

#### References

- ANSM. 2013. Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé (ANSM). Outils de surveillance et d'évaluation—Résultats d'enquêtes—ANSM: agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.
- Aturi, S., Akbik, H., Sudarshan, G., 2012. Prevention of opioid abuse in chronic non-cancer pain: an algorithmic, evidence based approach. *Pain Physician* 15, E5177–189.
- Aturi, S., Sudarshan, G., Manchikanti, L., 2014. Assessment of the trends in medical use and misuse of opioid analgesics from 2004 to 2011. *Pain Physician* 17, E119–128.
- Auriacombe, M., Franques, P., Tignol, J., 2001. Deaths attributable to methadone vs buprenorphine in France. *JAMA* 285, 45.
- Barry, D.T., Beitel, M., Garnet, B., Joshi, D., Rosenblum, A., Schottenfeld, R.S., 2009. Relations among psychopathology, substance use, and physical pain experiences in methadone-maintained patients. *J. Clin. Psychiatry* 70, 1213–1218. <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.08m04367>.
- Benyamina, A., 2014. The current status of opioid maintenance treatment in France: a survey of physicians, patients, and out-of-treatment opioid users. *Int. J. Gen. Med.* 7, 449–457. <http://dx.doi.org/10.2147/IJGM.S61014>.
- Bezin, J., Pariente, A., Lassalle, R., Dureau-Pourmin, C., Abouefath, A., Robinson, P., Moore, N., Droz-Perroteau, C., Fourrier-Reglat, A., 2014. Use of the recommended drug combination for secondary prevention after a first occurrence of acute coronary syndrome in France. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 70, 429–436. <http://dx.doi.org/10.1007/s00228-013-1614-5>.
- Blin, P., Lassalle, R., Dureau-Pourmin, C., Ambrosino, B., Bernard, M.A., Abouefath, A., Gin, H., Le Jeune, C., Pariente, A., Droz, C., Moore, N., 2012. Insulin glargine and risk of cancer: a cohort study in the French national healthcare insurance database. *Diabetologia* 55, 644–653. <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-011-2429-5>.
- Bongue, B., Laroche, M.L., Gutton, S., Colvez, A., Guéguen, R., Moulin, J.J., Merle, L., 2011. Potentially inappropriate drug prescription in the elderly in France: a population-based study from the French national insurance healthcare system. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 67, 1291–1299. <http://dx.doi.org/10.1007/s00228-011-1077-5>.
- Boscarino, J.A., Rukstalis, M., Hoffman, S.N., Han, J.J., Erlich, P.M., Gerhard, G.S., Stewart, W.F., 2010. Risk factors for drug dependence among out-patients on opioid therapy in a large US health-care system. *Addict.* 105, 1776–1782. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.2010.03052.x>.
- Bretteville-Jensen, A.L., Lillehagen, M., Gjersing, L., Andreas, J.B., 2015. Illicit use of opioid substitution drugs: prevalence, user characteristics, and the association with non-fatal overdoses. *Drug Alcohol Depend.* 147, 89–96. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.12.002>.
- CDC, 2012. Centers for Disease Control and Prevention grand rounds: prescription drug overdoses—a U.S. epidemic. *MMWR* 61, 10–13.

- Cepeda, M.S., Fife, D., Chow, W., Mastrogianni, G., Henderson, S.C., 2012. Assessing opioid shopping behaviour: a large cohort study from a medication dispensing database in the US. *Drug Saf.* 35, 325–334, <http://dx.doi.org/10.2165/11596600-000000000-00000>.
- Cepeda, M.S., Fife, D., Chow, W., Mastrogianni, G., Henderson, S.C., 2013a. Opioid shopping behavior: how often, how soon, which drugs, and what payment method. *J. Clin. Pharmacol.* 53, 112–117, <http://dx.doi.org/10.1177/0091270012436561>.
- Cepeda, M.S., Fife, D., Kihm, M.A., Mastrogianni, G., Yuan, Y., 2014. Comparison of the risks of shopping behavior and opioid abuse between tapentadol and oxycodone and association of shopping behavior and opioid abuse. *Clin. J. Pain* 30, 1051–1056, <http://dx.doi.org/10.1097/AJP.000000000000067>.
- Cepeda, M.S., Fife, D., Vo, L., Mastrogianni, G., Yuan, Y., 2013b. Comparison of opioid doctor shopping for tapentadol and oxycodone: a cohort study. *J. Pain* 14, 158–164, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2012.10.012>.
- Cicero, T.J., Ellis, M.S., Surratt, H.L., Kurtz, S.P., 2014. Factors contributing to the rise of buprenorphine misuse: 2008–2013. *Drug Alcohol Depend.* 142, 98–104, <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.06.005>.
- Cochran, B.N., Flentje, A., Heck, N.C., Van Den Bos, J., Perlman, D., Torres, J., Valuck, R., Carter, J., 2014. Factors predicting development of opioid use disorders among individuals who receive an initial opioid prescription: mathematical modeling using a database of commercially-insured individuals. *Drug Alcohol Depend.* 138, 202–208, <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.02.701>.
- Dale-Perera, A., Goulão, J., Stöver, H., 2012. Quality of care provided to patients receiving opioid maintenance treatment in Europe: Results from the EQUATOR analysis. *Heroin Addict. Relat. Clin. Prob.* 14 (4), 23–38.
- Darke, S., Degenhardt, L., Mattick, R.P., 2007. *Mortality amongst illicit drug users. In: Epidemiology, Causes, and Intervention, International Research Monographs in the Addictions.* Cambridge University Press, Cambridge; New York.
- Dasgupta, N., Bailey, E.J., Cicero, T., Inciardi, J., Parrino, M., Rosenblum, A., Dart, R.C., 2010. Post-marketing surveillance of methadone and buprenorphine in the United States. *Pain Med.* 11, 1078–1091, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4637.2010.00877.x>.
- De Duca, M., Gagnon, A., Mucchielli, A., Robinet, S., Vellay, A., 2000. Follow-up of opioid addicts treated with high-dose buprenorphine in a health care network. National retrospective study. Experience of French general physicians. *Ann. Méd. Interne* 151 (Suppl. A), A27–A32.
- Degenhardt, L., 2008. *Benefits and Risks of Pharmaceutical Opioids: Essential Treatment and Diverted Medication – a Global Review of Availability, Extra-medical Use, Injection and the Association with HIV.* National Drug & Alcohol Research Centre, Sydney.
- Degenhardt, L., Bucello, C., Mathers, B., Briegleb, C., Ali, H., Hickman, M., McLaren, J., 2011. Mortality among regular or dependent users of heroin and other opioids: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Addict.* Abingdon Engl. 106, 32–51, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.2010.03140.x>.
- Dennis, B.B., Bawor, M., Paul, J., Varenbut, M., Daiter, J., Plater, C., Pare, G., Marsh, D.C., Worster, A., Desai, D., Thabane, L., Samaan, Z., 2015. The impact of chronic pain on opioid addiction treatment: a systematic review protocol. *Syst. Rev.* 4 (49), <http://dx.doi.org/10.1186/s13643-015-0042-2>.
- Duburcq, A., Charpak, Y., Blin, P., Madec, L., 2000. Two years follow-up of a heroin users cohort treated with high dosage buprenorphine Results of the SPESUB study (pharmacoepidemiologic follow-up of general practice subutex). *Rev. Dépidémiologie Santé Publique* 48, 363–373.
- Dunn, K.E., Finan, P.H., Tompkins, D.A., Fingerhood, M., Strain, E.C., 2015. Characterizing pain and associated coping strategies in methadone and buprenorphine-maintained patients. *Drug Alcohol Depend.* 157, 143–149, <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.10.018>.
- Duong, M., Salvo, F., Pariente, A., Abouefath, A., Lassalle, R., Droz, C., Blin, P., Moore, N., 2013. Usage patterns of over the counter versus prescription-strength non-steroidal anti-inflammatory drugs in France. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.12239>.
- Dupouy, J., Fournier, J.-P., Jouanjus, É., Palmaro, A., Poutrain, J.-C., Oustric, S., Lapeyre-Mestre, M., 2014. Baclofen for alcohol dependence in France: incidence of treated patients and prescription patterns—a cohort study. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 24, 192–199, <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.09.008>.
- Edlund, M.J., Martin, B.C., Fan, M.-Y., Devries, A., Braden, J.B., Sullivan, M.D., 2010. Risks for opioid abuse and dependence among recipients of chronic opioid therapy: results from the TROUP study. *Drug Alcohol Depend.* 112, 90–98, <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2010.05.017>.
- Edlund, M.J., Steffick, D., Hudson, T., Harris, K.M., Sullivan, M., 2007. Risk factors for clinically recognized opioid abuse and dependence among veterans using opioids for chronic non-cancer pain. *PAIN* 129, 355–362, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2007.02.014>.
- EMCDDA, 2014. *Drug Treatment Overview for France.* EMCDDA, Lisbon.
- EMCDDA, 2011. *Mortality related to drug use in Europe. In: Public Health Implications.* EMCDDA, Lisbon.
- Emmanuelli, J., Desenclos, J.-C., 2005. Harm reduction interventions, behaviours and associated health outcomes in France, 1996–2003. *Addiction* 100, 1690–1700, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.2005.01271.x>.
- Eriksen, J., Sjøgren, P., Bruera, E., Ekholm, O., Rasmussen, N.K., 2006. Critical issues on opioids in chronic non-cancer pain: an epidemiological study. *Pain* 125, 172–179, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2006.06.009>.
- Fischer, B., Bibby, M., Bouchard, M., 2010. The global diversion of pharmaceutical drugs non-medical use and diversion of psychotropic prescription drugs in North America: a review of sourcing routes and control measures. *Addict.* Abingdon Engl. 105, 2062–2070, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.2010.03092.x>.
- Fournier, A., Zureik, M., 2012. Estimate of deaths due to valvular insufficiency attributable to the use of benfluorex in France. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 21, 343–351, <http://dx.doi.org/10.1002/pds.3213>.
- Frauger, E., Nordmann, S., Orleans, V., Pradel, V., Pauly, V., Thirion, X., Micallef, J., réseau des CEIPs, 2012. Which psychoactive prescription drugs are illegally obtained and through which ways of acquisition? About OPPIDUM survey. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 26, 549–556, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1472-8206.2011.00950.x>.
- Garcia-Portilla, M.P., Bobes-Bascaran, M.T., Bascaran, M.T., Saiz, P.A., Bobes, J., 2014. Long term outcomes of pharmacological treatments for opioid dependence: does methadone still lead the pack? *Br. J. Clin. Pharmacol.* 77, 272–284, <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.12031>.
- Gibson, A., Degenhardt, L., Mattick, R.P., Ali, R., White, J., O'Brien, S., 2008. Exposure to opioid maintenance treatment reduces long-term mortality. *Addict.* Abingdon Engl. 103, 462–468, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.2007.02090.x>.
- Hall, A.J., Logan, J.E., Toblin, R.L., Kaplan, J.A., Kraner, J.C., Bixler, D., Crosby, A.E., Paulozzi, L.J., 2008. Patterns of abuse among unintentional pharmaceutical overdose fatalities. *JAMA* 300, 2613–2620, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2008.802>.
- Henkel, D., 2011. Unemployment and substance use: a review of the literature (1990–2010). *Curr. Drug Abuse Rev.* 4, 4–27.
- Horyniak, D., Dietze, P., Larance, B., Winstock, A., Degenhardt, L., 2011. The prevalence and correlates of buprenorphine inhalation amongst opioid substitution treatment (OST) clients in Australia. *Int. J. Drug Policy* 22, 167–171, <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugpo.2010.10.004>.
- Hser, Y.-I., Evans, E., Grella, C., Ling, W., Anglin, D., 2015. Long-term course of opioid addiction. *Harv. Rev. Psychiatry* 23, 76–89, <http://dx.doi.org/10.1097/HRP.0000000000000052>.
- Inciardi, J.A., Surratt, H.L., Cicero, T.J., Beard, R.A., 2009. Prescription opioid abuse and diversion in an urban community: the results of an ultrarapid assessment. *Pain Med.* Malden Mass 10, 537–548, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4637.2009.00603.x>.
- Inciardi, J.A., Surratt, H.L., Kurtz, S.P., Cicero, T.J., 2007. Mechanisms of prescription drug diversion among drug-involved club- and street-based populations. *Pain Med.* Malden Mass 8, 171–183, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4637.2006.00255.x>.
- Incocencio, T.J., Carroll, N.V., Read, E.J., Holdford, D.A., 2013. The Economic burden of opioid-related poisoning in the United States. *Pain Med.* 14, 1534–1547, <http://dx.doi.org/10.1111/pme.12183>.
- Ives, T.J., Chelminski, P.R., Hammett-Stabler, C.A., Malone, R.M., Perhac, J.S., Potisek, N.M., Shilliday, B.B., DeWalt, D.A., Pignone, M.P., 2006. Predictors of opioid misuse in patients with chronic pain: a prospective cohort study. *BMC Health Serv. Res.* 6, 46, <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6963-6-46>.
- Jamison, R.N., Kauffman, J., Katz, N.P., 2000. Characteristics of methadone maintenance patients with chronic pain. *J. Pain Symptom Manage.* 19, 53–62, [http://dx.doi.org/10.1016/S0885-3924\(99\)00144-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0885-3924(99)00144-X).
- Jenkinson, R.A., Clark, N.C., Fry, C.L., Dobbin, M., 2005. Buprenorphine diversion and injection in Melbourne, Australia: an emerging issue? *Addict.* Abingdon Engl. 100, 197–205, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.2004.00958.x>.
- Johnson, B., Richert, T., 2015. Diversion of methadone and buprenorphine from opioid substitution treatment: the importance of patients' attitudes and norms. *J. Subst. Abuse Treat.* 54, 50–55, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsat.2015.01.013>.
- King, N.B., Fraser, V., Boikos, C., Richardson, R., Harper, S., 2014. Determinants of increased opioid-related mortality in the United States and Canada, 1990–2013: a systematic review. *Am. J. Public Health* 104, e32–e42, <http://dx.doi.org/10.2105/AJPH.2014.301966>.
- Launonen, E., Alho, H., Kotovirta, E., Wallace, I., Simojoki, K., 2015. Diversion of opioid maintenance treatment medications and predictors for diversion among Finnish maintenance treatment patients. *Int. J. Drug Policy* 26, 875–882, <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugpo.2015.03.007>.
- Manchikanti, L., Helm, S., Fellows, B., Janata, J.W., Pampati, V., Grider, J.S., Boswell, M.V., 2012. Opioid epidemic in the United States. *Pain Physician* 15, ES9–ES38.
- Martell, B.A., O'Connor, P.G., Kerns, R.D., Becker, W.C., Morales, K.H., Kosten, T.R., Fiellin, D.A., 2007. Systematic review: opioid treatment for chronic back pain: prevalence, efficacy, and association with addiction. *Ann. Intern. Med.* 146, 116–127, <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-146-2-200701160-00006>.
- Martin-Latry, K., Bégaud, B., 2010. Pharmacoepidemiological research using French reimbursement databases: yes we can! *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 19, 256–265, <http://dx.doi.org/10.1002/pds.1912>.
- Mattick, R.P., Breen, C., Kimber, J., Davoli, M., 2014. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2), <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002207.pub4>, CD002207.
- McDonald, D.C., Carlson, K.E., 2013. Estimating the prevalence of opioid diversion by doctor shoppers in the United States. *PLoS One* 8, e69241, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0069241>.
- McLellan, A.T., Turner, B., 2008. Prescription opioids, overdose deaths, and physician responsibility. *JAMA* 300, 2672–2673, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2008.793>.
- Noize, P., Bazin, F., Dufouil, C., Lechevallier-Michel, N., Ancelin, M.-L., Dartigues, J.-F., Tzourio, C., Moore, N., Fourrier-Réglat, A., 2009. Comparison of health insurance claims and patient interviews in assessing drug use: data from the

ARTICLE 2 : incidence of high dosage buprenorphine and methadone shopping behavior in a retrospective cohort of opioid-maintained patients in France

106

J. Delorme et al. / Drug and Alcohol Dependence 162 (2016) 99–106

- Three-City (3C) Study. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 18, 310–319, <http://dx.doi.org/10.1002/pds.1717>.
- Nordmann, S., Frauger, E., Pauly, V., Orléans, V., Pradel, V., Mallaret, M., Thirion, X., Micallef, J., 2012. Misuse of buprenorphine maintenance treatment since introduction of its generic forms: OPPIDUM survey. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 21, 184–190, <http://dx.doi.org/10.1002/pds.2263>.
- Obadia, Y., Perrin, V., Feroni, I., Vlahov, D., Moatti, J.P., 2001. Injecting misuse of buprenorphine among French drug users. *Addict. Abingdon Engl.* 96, 267–272, <http://dx.doi.org/10.1080/09652140020021008>.
- Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanes (OFDT), 2015. Tableau de bord annuel des traitements de substitution aux opiacés [WWW Document]. URL <http://www.ofdt.fr/statistiques-et-infographie/tableau-de-bord-annuel-des-traitements-de-substitution-aux-opiacés/> (accessed 12.9.15).
- Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanes (OFDT), 2014. *Les Traitements De Substitution Aux Opiacés: Données Récentes (No. 94). Tendances*.
- Parente, S.T., Kim, S.S., Finch, M.D., Schloff, L.A., Rector, T.S., Seifeldin, R., Haddox, J.D., 2004. Identifying controlled substance patterns of utilization requiring evaluation using administrative claims data. *Am. J. Manag. Care* 10, 783–790.
- Pauly, V., Pradel, V., Frauger, E., Micallef, J., Thirion, X., 2011. Evolution of opioids reimbursement since 2004 from the national database of the General Health Insurance system. *Thérapie* 66, 369–372, <http://dx.doi.org/10.2515/therapie/2011037>.
- Pauly, V., Pradel, V., POURCEL, L., Nordmann, S., Frauger, E., Lapeyre-Mestre, M., Micallef, J., Thirion, X., 2012. Estimated magnitude of diversion and abuse of opioids relative to benzodiazepines in France. *Drug Alcohol Depend.* 126, 13–20, <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2012.03.009>.
- Peirce, G.L., Smith, M.J., Abate, M.A., Halverson, J., 2012. Doctor and pharmacy shopping for controlled substances. *Med. Care* 50, 494–500, <http://dx.doi.org/10.1097/MLR.0b013e31824ebd81>.
- Peles, E., Schreiber, S., Gordon, J., Adelson, M., 2005. Significantly higher methadone dose for methadone maintenance treatment (MMT) patients with chronic pain. *Pain* 113, 340–346, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2004.11.011>.
- Pergolizzi Jr., J.V., Gharibo, C., Passik, S., Labhsetwar, S., Taylor Jr., R., Pergolizzi, J.S., Müller-Schwefe, G., 2012. Dynamic risk factors in the misuse of opioid analgesics. *J. Psychosom. Res.* 72, 443–451, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2012.02.009>.
- Pradel, V., Frauger, E., Thirion, X., Ronfle, E., Lapiere, V., Masut, A., Coudert, C., Blin, O., Micallef, J., 2009. Impact of a prescription monitoring program on doctor-shopping for high dosage buprenorphine. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 18, 36–43, <http://dx.doi.org/10.1002/pds.1681>.
- Pradel, V., Thirion, X., Ronfle, E., Masut, A., Micallef, J., Bégau, B., 2004. Assessment of doctor-shopping for high dosage buprenorphine maintenance treatment in a French region: development of a new method for prescription database. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 13, 473–481, <http://dx.doi.org/10.1002/pds.892>.
- Rice, J.B., White, A.G., Birnbaum, H.G., Schiller, M., Brown, D.A., Roland, C.L., 2012. A model to identify patients at risk for prescription opioid abuse, dependence, and misuse. *Pain Med.* 13, 1162–1173, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4637.2012.01450.x>.
- Rosenblum, A., Parrino, M., Schnoll, S.H., Fong, C., Maxwell, C., Cleland, C.M., Magura, S., Haddox, J.D., 2007. Prescription opioid abuse among enrollees into methadone maintenance treatment. *Drug Alcohol Depend.* 90, 64–71, <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2007.02.012>.
- Roux, P., Villes, V., Bry, D., Spire, B., Feroni, I., Marcellin, F., Carrieri, M.P., 2008. Buprenorphine sniffing as a response to inadequate care in substituted patients: results from the Subazur survey in south-eastern France. *Addict. Behav.* 33, 1625–1629, <http://dx.doi.org/10.1016/j.addbeh.2008.07.018>.
- Sansone, R.A., Sansone, L.A., 2012. Doctor shopping: a phenomenon of many themes. *Innovations Clin. Neurosci.* 9, 42–46.
- Stannard, C., 2013. Opioids in the UK: what's the problem? *BMJ* 347, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f5108>, f5108–f5108.
- Stein, M.D., Herman, D.S., Bailey, G.L., Straus, J., Anderson, B.J., Uebelacker, L.A., Weisberg, R.B., 2015. Chronic pain and depression among primary care patients treated with buprenorphine. *J. Gen. Intern. Med.* 30, 935–941, <http://dx.doi.org/10.1007/s11606-015-3212-y>.
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA), 2011. Results from the 2010 National Survey on Drug Use and Health [WWW Document]. URL <http://store.samhsa.gov/product/Results-from-the-2010-National-Survey-on-Drug-Use-and-Health-NSDUH-/SMA11-4658> (accessed 6.3.15).
- Thirion, X., Lapiere, V., Micallef, J., Ronflé, E., Masut, A., Pradel, V., Coudert, C., Mabriez, J.C., Sanmarco, J.L., 2002. Buprenorphine prescription by general practitioners in a French region. *Drug Alcohol Depend.* 65, 197–204.
- Tuppin, P., de Roquefeuil, L., Weill, A., Ricordeau, P., Merlière, Y., 2010. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Rev. D'Épidémiologie Santé Publique* 58, 286–290, <http://dx.doi.org/10.1016/j.respe.2010.04.005>.
- Turk, D.C., Swanson, K.S., Gatchel, R.J., 2008. Predicting opioid misuse by chronic pain patients: a systematic review and literature synthesis. *Clin. J. Pain* 24, 497–508, <http://dx.doi.org/10.1097/AJP.0b013e31816b1070>.
- Vidal-Trecan, G., Varescon, I., Nabet, N., Boissonnas, A., 2003. Intravenous use of prescribed sublingual buprenorphine tablets by drug users receiving maintenance therapy in France. *Drug Alcohol Depend.* 69, 175–181, [http://dx.doi.org/10.1016/S0376-8716\(02\)00312-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0376-8716(02)00312-5).
- White, A.G., Birnbaum, H.G., Schiller, M., Tang, J., Katz, N.P., 2009. Analytic models to identify patients at risk for prescription opioid abuse. *Am. J. Manag. Care* 15, 897–906.
- Winstock, A., Bell, J., Borschmann, R., 2013. Friends, doctors, and tramadol: we might have a problem. *BMJ* 347, f5599.
- Winstock, A.R., Lea, T., 2009. Diversion and injection of methadone and buprenorphine among clients in public opioid treatment clinics in New South Wales, Australia. *Subst. Use Misuse* 45, 240–252, <http://dx.doi.org/10.3109/10826080903080664>.
- Winstock, A.R., Lea, T., Sheridan, J., 2008. Prevalence of diversion and injection of methadone and buprenorphine among clients receiving opioid treatment at community pharmacies in New South Wales, Australia. *Int. J. Drug Policy* 19, 450–458, <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugpo.2007.03.002>.
- Wisniewski, A.M., Purdy, C.H., Blondell, R.D., 2008. The epidemiologic association between opioid prescribing, non-medical use, and emergency department visits. *J. Addict. Dis.* 27, 1–11, <http://dx.doi.org/10.1300/J069v27n01.01>.
- World Health Organization, 2009. Guidelines for the Psychosocially Assisted Pharmacological Treatment of Opioid Dependence. WHO, Geneva.
- Yokell, M.A., Delgado, M., Zaller, N.D., Wang, N., McGowan, S.K., Green, T., 2014. Presentation of prescription and nonprescription opioid overdoses to us emergency departments. *JAMA Intern. Med.* 174, 2034–2037, <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.5413>.

---

## ***PARTIE II***

# **Prévalence de la douleur chez les patients dépendants aux opioïdes traités par un MSO**

---





## I. Épidémiologie de la douleur

L'Association Internationale pour l'Étude de la Douleur (IASP) a adopté une définition de la douleur en 1979 comme étant une « *expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, liée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite en des termes évoquant une telle lésion* » (119). En termes de cadre temporel, la douleur peut évoluer selon deux modes, à savoir, aigu, constituant un signal d'alarme pour l'organisme, ou chronique (durée supérieure à au moins trois mois) signant dès lors non plus un symptôme protecteur, mais une véritable pathologie. La douleur et la dépendance aux opioïdes sont aujourd'hui deux comorbidités fréquemment liées représentant un problème de santé majeur. Cependant, peu de données de prévalence de la douleur dans cette population de patients sont disponibles, la grande majorité des études étant américaines, avec des estimations relativement hétérogènes.

### 1. La douleur aiguë

La douleur aiguë a été évaluée selon différentes définitions :

- Huit études se sont intéressées à la prévalence de la douleur aiguë **dans les 7 derniers jours** chez les patients dépendants aux opioïdes traités par MSO, avec des effectifs allant de 141 à 823 patients (tableau 7). Six études conduites majoritairement aux USA et une au Canada concernaient les **patients traités par MTD**, avec des prévalences variant de **48,5 % à 80 %** (14,15,120–123). Par ailleurs, une seule étude américaine s'est intéressée à la douleur aiguë chez les **patients traités par BHD** et a retrouvé une prévalence de **72 %** (124). La dernière étude conduite en Australie ne faisait pas de distinction entre les patients MTD ou BHD et donnait une prévalence globale de la douleur aiguë de **40 % chez les patients traités par MSO** (125).

Les outils utilisés pour évaluer la prévalence de la douleur sont variés. En effet, quatre études ont utilisé la première question du Questionnaire Concis sur les Douleurs (QCD) : « *au cours des huit derniers jours avez-vous ressenti d'autres douleurs que ce type de douleurs familières ?* » (14,15,121,125). Une autre étude a utilisé la première question du QCD en y intégrant la notion de sévérité (EVA douleur > 5) et d'interférence de la douleur (EVA interférence > 5) (123). Enfin, deux autres études ont proposé un auto-questionnaire avec la question suivante : « *avez-vous ressenti une douleur physique continue au cours des 7 derniers jours ?* » (122,124).

	(120)	(15)	(16)	(122)	(124)	(14)	(125)	(123)
	Jamison et al, 2000	Voon et al, 2015	Rosenblum et al, 2003	Barry et al, 2009	Barry et al, 2013	Dunn et al, 2014	Nielsen et al., 2013	Dhingra et al, 2013
Pays	USA	Canada	USA	USA	USA	USA	Australie	USA
MSO	MTD n = 248	MTD n = 823	MTD n = 390	MTD n = 293	BHD+naloxone n = 244	MTD n = 227	MSO n = 141	MTD n = 277
Outil d'évaluation de la douleur	Pas de définition précise	Questionnaire QCD	Questionnaire QCD	Auto-questionnaire « avez-vous ressenti une douleur physique continue au cours des 7 derniers jours ? »	Auto-questionnaire « avez-vous ressenti une douleur physique continue au cours des 7 derniers jours ? »	Questionnaire QCD	Questionnaire QCD	QCD+ avoir une intensité moyenne de douleur > 5 ou un score moyen d'interférence > 5
	61,3 %	52 %	80 %	80 %	72 %	60 %	40 %	48,5 %

Tableau 7 : principales études ayant évalué la prévalence de la douleur aiguë dans les 7 derniers jours chez les patients dépendants aux opioïdes traités par MSO.

- Trois autres études, toutes américaines, ont évalué la douleur dans **les 30 derniers jours** chez les patients dépendants aux opioïdes traités par MSO (tableau 8) et ont rapporté des prévalences autour de **51 %** pour les patients MTD (126,127) et **78,9 %** pour les patients BHD (128).

	(128)	(127)	(126)
	Potter et al, 2010	Ilggen et al, 2006	Trafton et al, 2004
Pays	USA	USA	USA
MSO	BHD+naloxone n = 234	MTD n = 200	MTD n = 251
Outil d'évaluation de la douleur	Questionnaire SF-36V "How much body pain have you experienced in the last 4 weeks?"	Questionnaire SF-36V "How much body pain have you experienced in the last 4 weeks?"	Questionnaire SF-36V "How much body pain have you experienced in the last 4 weeks?"
Prévalence	78,9 %	51,5 %	51,7 %

Tableau 8 : principales études ayant estimé la prévalence de la douleur aiguë dans les 30 derniers jours chez les patients dépendants aux opioïdes traités par MSO.

## 2. La douleur chronique

Les estimations de prévalence de la douleur chronique dans cette population de patients dépendants traités par MSO sont très hétérogènes, dépendant de la variabilité des définitions, méthodes et outils utilisés.

### a. Prévalence selon la durée

Dans la littérature, aucun consensus sur la durée de la douleur chronique ne semble émerger :

- En effet, certains auteurs ont défini la **douleur chronique comme une douleur évoluant depuis au moins 3 mois**. Ainsi, cinq études (toutes américaines) ont été identifiées (tableau 9) (122,124,129–131). Globalement, la prévalence de la douleur chronique chez les patients **traités par un MSO** (sans distinction entre MTD et BHD) variait de **41,9 %** pour l'équipe de Dunn et al (131) à **68 %** pour l'équipe de Tsui et al (129). Trois études concernaient les **patients traités par MTD** avec des prévalences de la douleur chronique estimées à **41 %** (131), **48 %** (122) et **62 %** (130). Deux autres études se sont intéressées à la douleur chronique chez les patients traités par BHD ou BHD+naloxone et ont montré, respectivement, une prévalence de **43 %** (131) et **36 %** (124). Seule l'étude menée par Dunn et al a comparé directement dans le même échantillon de population, la prévalence de la douleur chronique entre les patients BHD (43 %) et MTD (41 %), sans mettre en évidence de différence significative, cependant les effectifs étaient relativement faibles (131). Trois études sur cinq ont utilisé un auto-questionnaire avec la question « *avez-vous ressenti des douleurs au cours des 3 derniers mois ?* » (122,124,130) et deux autres ont eu recours à la première question du QCD pour mettre en évidence l'existence d'une douleur, complétée par la notion d'évolution de la douleur depuis au moins 3 mois (129,131).
- D'autres auteurs ont considéré la **douleur chronique comme une douleur évoluant depuis au moins 6 mois**. Quatre études ont été mises en évidence (tableau 10) (121,132–134). Deux études observationnelles américaines et une israélienne ont été conduites chez des **patients traités par MTD** avec des prévalences de **37 %** (132), **61 %** (16) et **55,3 %** (133). Une seule étude a été réalisée chez des **patients traités par BHD** et a estimé la prévalence de la douleur chronique à **48,5 %** (134).

	(130)	(122)	(129)	(124)	(131)	
	Glenn et al, 2016	Barry et al, 2009	Tsui et al, 2016	Barry et al, 2013	Dunn et al, 2015	
Pays	USA	USA	USA	USA	USA	
MSO	MTD n = 611	MTD n = 293	MSO n = 105	BHD+naloxone n = 244	BHD n = 60	MTD n = 119
Outil d'évaluation de la douleur	Auto-questionnaire : « Avez-vous ressenti des douleurs quasi quotidiennes depuis au moins 3 mois ? »	Auto-questionnaire : « Avez-vous ressenti des douleurs depuis au moins 3 mois ? »	Questionnaire QCD + durée de la douleur d'au moins 3 mois	Auto-questionnaire : « Avez-vous ressenti des douleurs depuis au moins 3 mois ? »	Questionnaire QCD + durée de la douleur d'au moins 3 mois	
Prévalence	62 %	48 %	68 %	36 %	43 %	41 %

Tableau 9 : principales études de prévalence de la douleur chronique (durée d'au moins 3 mois) chez les patients dépendants aux opioïdes traités par MSO.

	(16)	(132)	(134)	(133)
	Rosenblum et al, 2003	Barry et al, 2009	Stein et al, 2015	Peles et al, 2005
Pays	USA	USA	USA	Israël
MSO	MTD n = 390	MTD n = 150	BHD n = 328	MTD n = 170
Outil d'évaluation de la douleur	Questionnaire QCD + durée de la douleur d'au moins 6 mois	Questionnaire QCD + durée de la douleur d'au moins 6 mois	EVA 0-100 (0-39 = douleur faible ; ≥ 40 douleur modérée à sévère) + durée de la douleur d'au moins 6 mois	Auto-questionnaire + durée de la douleur d'au moins 6 mois
Prévalence	61 %	37 %	48,5 %	55,3 %

Tableau 10 : principales études de prévalence de la douleur chronique (durée d'au moins 6 mois) chez les patients dépendants aux opioïdes traités par MSO.

## b. Prévalence selon la sévérité

Un certain nombre d'études ont intégré la notion d'intensité douloureuse, distinguant, selon l'échelle visuelle analogique (EVA), les douleurs modérées (EVA 5-7) et sévères (EVA 8-10) (figure 11).

Ainsi, pour une **douleur chronique** évoluant depuis **au moins 6 mois**, la prévalence de la **douleur modérée** a été estimée à **40,4 %** (133) et celle de la **douleur sévère** entre **23,4 %** et **37 %**, chez les patients traités par **MTD** (121,132,133). Chez les patients **BHD**, Stein et al ont estimé la prévalence de la **douleur modérée à sévère** à **31,4 %** (134).

Enfin, pour une **douleur chronique** évoluant depuis **au moins 3 mois** chez les patients traités par **BHD+naloxone**, Barry et al ont mis en évidence des prévalences de **44 %** et **26 %**, respectivement pour les **douleurs chroniques modérées** et **sévères** (124).

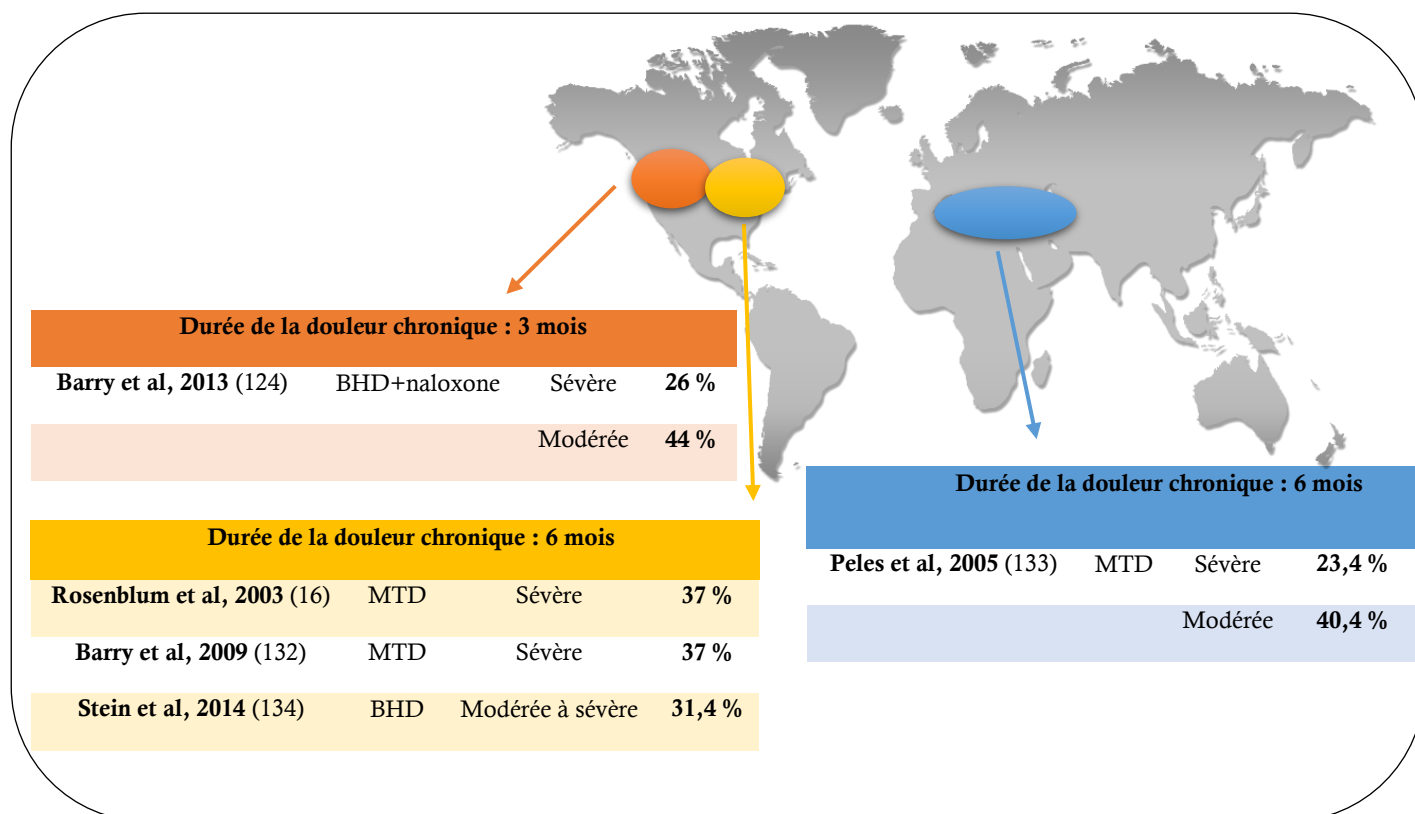


Figure 11 : prévalence de la douleur chronique selon l'intensité douloureuse chez des patients dépendants aux opioïdes traités par MSO.

## **II. Données françaises**

À ce jour, **aucune donnée française** (ni européenne d'ailleurs) évaluant la prévalence de la douleur aiguë ou chronique chez les patients dépendants aux opioïdes n'est disponible. C'est dans ce contexte que nous avons souhaité réaliser une **étude observationnelle de terrain** conduite chez les patients dépendants aux opioïdes et traités par MTD ou BHD (article 3).

**L'objectif principal de ce travail était d'estimer la prévalence de la douleur chronique chez les patients traités par MTD ou BHD et d'évaluer les facteurs de risque associés.**

---

## **ARTICLE 3**

# **Prevalence and characteristics of chronic pain in buprenorphine and methadone- maintained patients**

---





## RÉSUMÉ

### INTRODUCTION

La douleur chronique constitue une véritable entité pathologique qui peut impacter la qualité de vie des patients et représente un problème de santé publique majeur (135). La douleur et la dépendance aux opioïdes sont deux comorbidités fréquemment associées pouvant affecter jusqu'à 80 % des patients dépendants aux opioïdes traités par MSO (14,15,120,121,123–128,132). En particulier, la douleur chronique peut affecter jusqu'à 68 % des patients traités par MSO (129), alors qu'elle ne touche que 11 à 32 % des patients en population générale (136–141).

La grande majorité des quelques études disponibles ont été conduites aux USA. Aucune étude n'a été réalisée en Europe et il existe en particulier un besoin de données françaises. Ces données permettront en effet d'apporter un éclairage pertinent à l'échelle européenne puisqu'à elle seule la France constitue plus d'un quart des patients traités par un MSO en Europe. Il est essentiel de connaître l'ampleur de ce phénomène afin d'optimiser sa prise en charge à l'échelon individuel et déterminer à l'échelon populationnel les besoins en ressources (médicales, financières, éducatives) pour orienter les stratégies de traitement et de prévention.

**L'objectif de cette étude est donc d'estimer la prévalence de la douleur chronique chez les patients dépendants aux opioïdes traités par MSO en France, de caractériser cette douleur et d'évaluer les facteurs de risque associés.**

### MÉTHODE

Nous avons mené une étude transversale multicentrique dans 19 centres spécialisés en addictologie sur une période de 3 mois (Mai à Juillet 2013). Tous les patients, hommes ou femmes, majeurs, traités par MSO ont été inclus. Tous les participants ont reçu une information orale et écrite décrivant l'étude et leur consentement oral a été recueilli. Leur participation était totalement volontaire et anonyme. Un questionnaire semi-dirigé structuré en cinq grandes parties a été utilisé, permettant de recueillir : 1/ les données socio-démographiques, 2/ les données médicales somatiques, 3/ la caractérisation multidimensionnelle de la douleur basée sur l'utilisation du QCD ; la douleur chronique a été définie comme une douleur persistant depuis au moins 3 mois, 4/ les données sur la consommation de traitements antalgiques et des substances illicites et 5/ les comorbidités psychiatriques évaluées à l'aide de l'échelle Symptom Checklist6.

## RÉSULTATS

Cinq cent neuf patients traités par MSO ont été inclus. L'âge moyen était de  $36,9 \pm 9,2$  ans, la majorité des patients était des hommes (78 %), vivant seuls (62,4 %), sans emploi (56,5 %) et 67 % étaient traités par MTD. La posologie journalière moyenne de BHD était  $9,7 \pm 6,6$  mg/jour [min : 0,4 - max : 32] et 44 % recevaient du Subutex®. La posologie journalière moyenne de MTD était de  $63,6 \pm 40,5$  mg/jour [min : 2 - max : 300] et plus de la moitié des patients (58,6 %) recevaient la forme sirop. Environ un quart des patients fractionnaient leur MSO pour gérer leurs symptômes de manque. L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) concernait 3,2 % des patients, l'hépatite C 19,2 % et l'hépatite B 5 %. La majorité des patients étaient fumeurs et 24 % consommaient plus de 3 verres d'alcool par jour.

### ■ Prévalence de la douleur aiguë et chronique

La prévalence de la douleur aiguë a été estimée à 42 % [IC 95 % : 37,7 - 46,3] et celle de la douleur chronique à 33,2 % [IC 95 % : 29,1 - 37,3] sans différence significative entre BHD et MTD (tableau 11).

	OST patients n = 509 %	HDB patients n= 166 %	MTD patients n=343 %	P-value*
Acute pain during last 8 days [95% CI]	42.0 [37.7-46.3]	43.9 [36.4-51.4]	40.1 [34.9-45.3]	0.53
Chronic pain [95% CI]	33.2 [29.1-37.3]	36.8 [29.5-44.1]	31.5 [26.6-36.4]	0.24
Chronic pain according to age group				
<25	28.3	27.3	28.6	
[25-34]	27.8	27.3	27.9	
[35-49]	37.4	41.1	35.1	-
[50-64]	36.6	43.8	32.0	
Withdrawal-related pain during last 8 days	17.3	14.6	18.8	0.24
First consumption of illicit opioid in painful context	8.9	7.3	9.7	0.39

\* Comparison between High Dosage Buprenorphine (HDB) and Methadone (MTD) patients

Tableau 11 : prévalence de la douleur aiguë et chronique chez des patients dépendants aux opioïdes traités par MSO.

La prévalence de la douleur chronique augmentait avec l'âge : elle variait de 28,3 % dans le groupe "<25ans" jusqu'à 37,4 % et 36,6 % respectivement dans les groupes "35-49 ans" et "50-64 ans".

La douleur liée au sevrage concernait 17,3 % des patients MSO douloureux chroniques.

▪ **Caractéristiques des patients douloureux et non douloureux (tableau 12)**

Comparativement aux patients MSO sans douleur chronique, les patients MSO douloureux chroniques étaient plus âgés (38,4 vs 36,1 ans, p=0,006), plus touchés par le chômage (66 % vs 52 %, p=0,003), plus fréquemment traités par MSO depuis plus de 5 ans (43,4 % vs 32,5 %, p=0,04), souffraient plus souvent de comorbidités psychiatriques (50 % vs 39 %, p=0,02) et fractionnaient de manière plus fréquente leur MSO pour gérer leur douleur (24 % vs 7 %, p=0,009). Aucune différence n'a été observée pour les autres variables.

	<b>Chronic pain patients</b>	<b>Non chronic pain patients</b>	<b>P-value</b>
	<b>n = 169</b>	<b>n = 340</b>	
	<b>%</b>	<b>%</b>	
<b>Male gender</b>	76.3	78.5	0.57
<b>Type of OST</b>			
HDB	36.1	30.9	
MTD	63.9	69.1	0.24
<b>MTD dose (mg/day), mean ± SD [min-max]</b>	66.1 ± 38.3 [2-180]	62.5 ± 41.6 [3-300]	0.45
<b>HDB dose (mg/day), mean ± SD [min-max]</b>	11.1 ± 7.1 [0.8-32]	8.9 ± 6.1 [0.4-24]	0.04
<b>Psychotropic drug use</b>	50.3	39.1	0.02
<b>Alcohol use disorder treatment</b>	2.4	2.7	0.85
<b>HIV</b>	3.7	3.0	0.57
<b>HCV</b>	23.8	16.9	0.09
<b>HBV</b>	4.9	5.1	0.29
<b>Tobacco</b>	88.8	87.4	0.64
<b>Alcohol consumption ≥ 3 glasses/day</b>	28.4	21.8	0.11

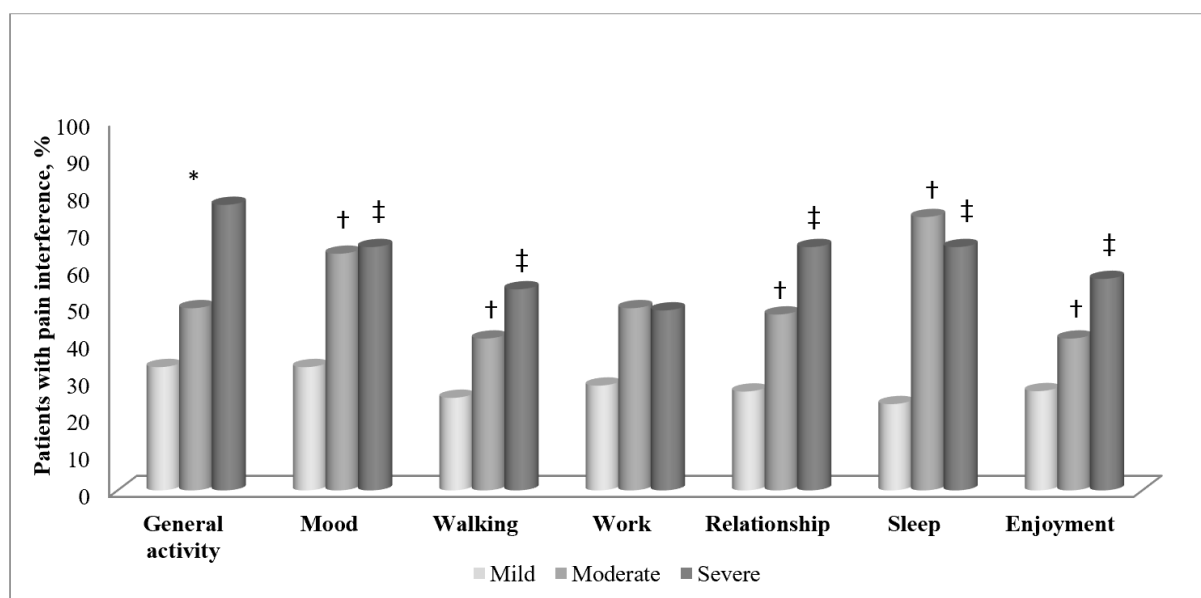
HDB : buprenorphine ; MTD : méthadone ; HIV : virus de l'immunodéficience humaine ; HCV : virus de l'hépatite C ; HBV : virus de l'hépatite B ; SD : écart-type.

Tableau 12 : comparaison des caractéristiques entre les patients dépendants aux opioïdes traités par MSO, avec ou sans douleur chronique.

▪ **Caractéristiques, intensité et interférence de la douleur chronique**

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

Une association significative a été mise en évidence entre l'intensité de la douleur (légère, modérée, sévère) et le degré d'interférence dans la plupart des activités quotidiennes sauf pour la catégorie "travail" (figure 12).



\* All groups different,  $p < 0.01$

† Difference between moderate pain versus mild pain;  $p < 0.01$

‡ Difference between severe pain versus mild pain;  $p < 0.01$

Figure 12 : association entre l'intensité de la douleur et le degré d'interférence dans les activités quotidiennes.

Aucune différence significative entre les patients traités par BHD ou par MTD n'a été retrouvée quant à l'intensité de la douleur, ses caractéristiques ou son impact sur la vie quotidienne.

#### ■ Comparaison des prescriptions d'analgésiques et des consommations de drogues chez les patients MSO avec ou sans douleur chronique (figure 13)

Comparativement aux patients sans douleur chronique, les patients douloureux chroniques se sont vus prescrire plus fréquemment de la morphine (11,2 % vs 3,2 %,  $p=0,0003$ ), du tramadol (20,2 % vs 7,9 %,  $p=0,0006$ ) ou des benzodiazépines (24,3 % vs 10,3 %,  $p<0,0001$ ). Concernant les autres prescriptions d'analgésiques, aucune différence n'a été mise en évidence. De plus, comparativement aux patients sans douleur chronique, les patients atteints de douleur chronique ont consommé plus fréquemment des substances illicites pour soulager leur douleur : la cocaïne (3 % vs 0,3 %,  $p=0,0009$ ), le cannabis (15 % vs 4 %,  $p<0,0001$ ) et la morphine de rue (3 % vs 0,3 %,  $p=0,0009$ ).

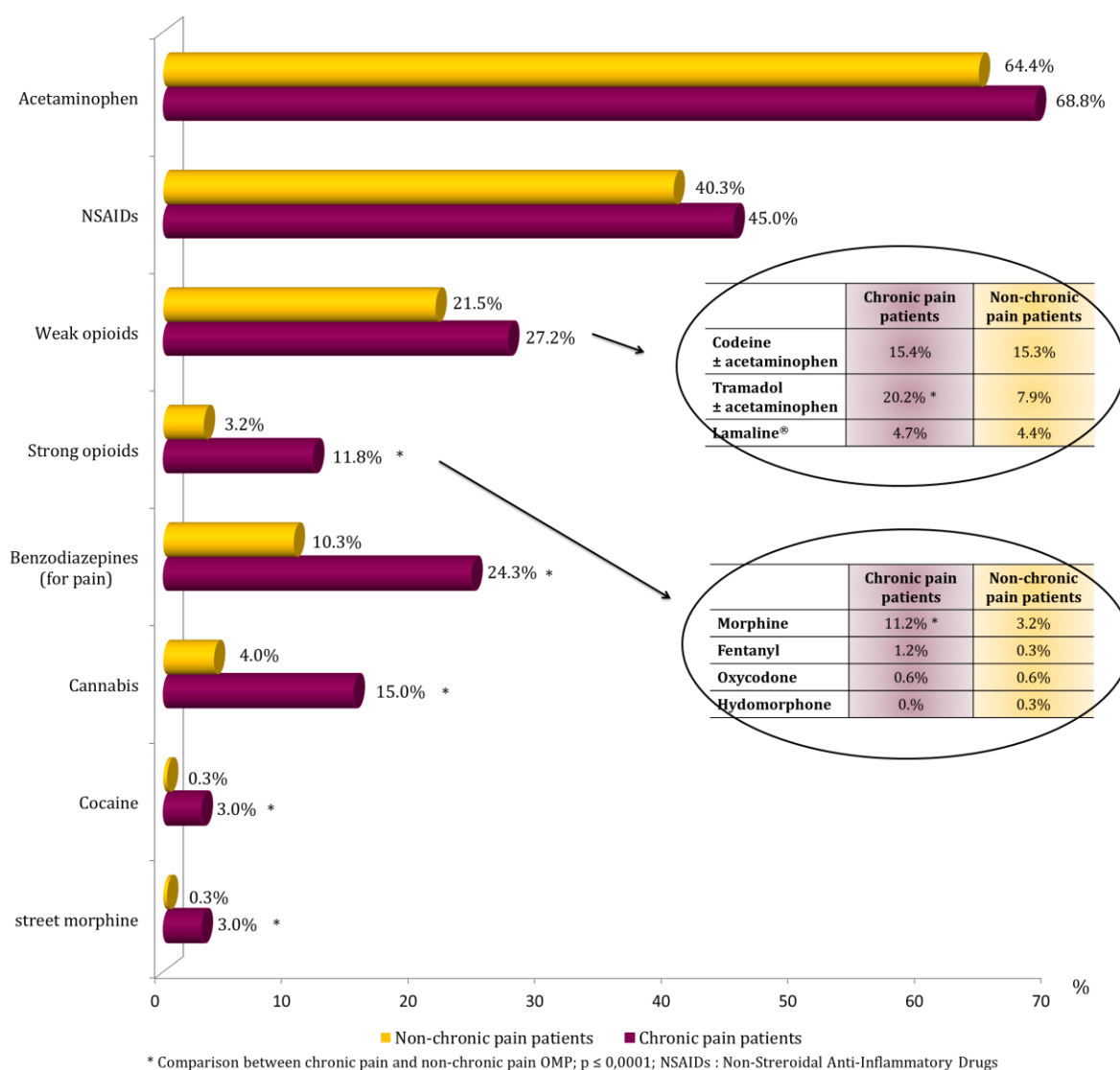


Figure 13 : comparaison des prescriptions d'analgiques et de l'utilisation de drogues chez les patients dépendants aux opioïdes traités par MSO, avec ou sans douleur chronique.

▪ **Facteurs associés à la douleur chronique (figure 14)**

Les facteurs significativement associés à la douleur chronique étaient l'âge (OR [IC à 95 %] = 1,03 [1,00-1,05], p=0,02) et l'anxiété (OR = 1,52 [1,15-2,02], p=0,003).

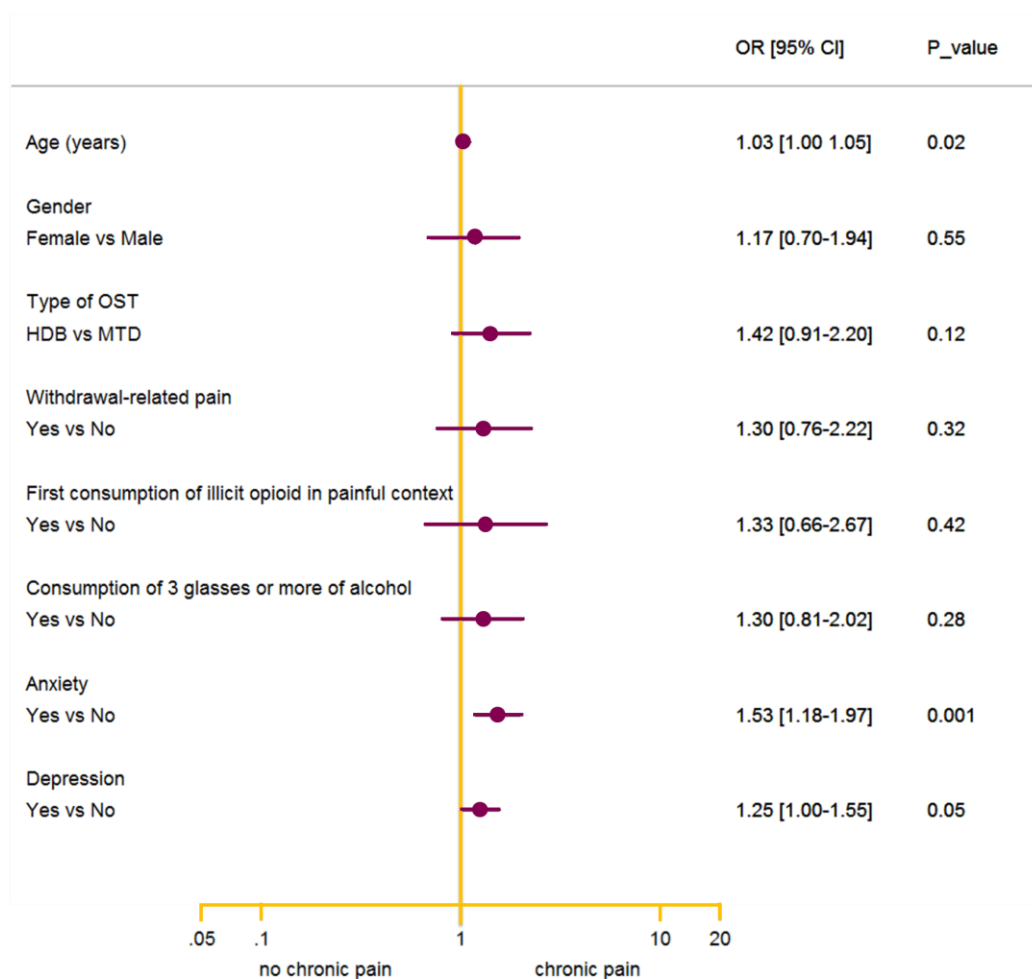


Figure 14 : forest plot représentant les facteurs associés à la douleur chronique chez des patients dépendants aux opioïdes traités par MSO.

## DISCUSSION / CONCLUSION

Il s'agit de la première étude française portant spécifiquement sur l'estimation de la prévalence de la douleur chronique chez les patients dépendants aux opioïdes traités par MSO. Cette étude a mis en évidence une prévalence globale de la douleur chronique de 33,2 %, plus faible que celle estimée par Tsui et al à 68 % (avec la même définition d'évolution de la douleur depuis au moins 3 mois) (129). Concernant les patients MTD, notre étude retrouvait une prévalence de 31,5 % tandis que plusieurs études américaines et australiennes antérieures ont rapporté des prévalences plus élevées allant de 41 % à 62 % (122,130,131). Pour la BHD, la prévalence retrouvée dans notre étude (36,8 %) était en accord avec les données de la littérature allant de 36 % à 43 % (124,131).

Cette grande variabilité dans l'estimation de la prévalence de la douleur chronique est au moins en partie liée à un manque de consensus dans la définition de la douleur chronique et dans les outils d'évaluation. De plus, les effectifs des différentes études restaient relativement

faibles (de 60 à 611 patients inclus), avec des populations hétérogènes en termes d'âge et d'ancienneté de leur dépendance. De manière cohérente avec les quelques études disponibles (131), nous n'avons pas mis en évidence de différence de prévalence de la douleur chronique entre les patients MTD et BHD.

De manière intéressante, notre étude a mis en évidence une fréquence relativement importante de manifestations douloureuses liées au manque : elles étaient plus fréquemment associées à la douleur chronique et concernaient 17,3 % des patients traités par un MSO. Une étude américaine récente a montré des résultats similaires avec 16 % des patients souffrant de douleurs chroniques liées aux symptômes de manque (142).

L'âge et l'anxiété étaient deux paramètres significativement associés à l'existence d'une douleur chronique, données en accord avec la littérature internationale (15,120,121,123,125,131–133,143). En effet, les troubles de l'humeur et l'anxiété sont des pathologies très fréquentes chez les patients dépendants aux opioïdes pouvant toucher jusqu'à plus d'un patient sur deux (142). La coexistence de troubles psychiatriques et d'une dépendance est classique et bien connue, correspondant au terme anglo-saxon de « dual diagnosis ». La prévalence élevée de la douleur chronique ajoute un troisième problème clinique potentiel, l'ensemble pouvant être qualifié de « triple diagnosis ». La gestion efficace de cette entité clinique représente un défi considérable et réel pour le personnel soignant, compte tenu de la complexité et de la gravité des symptômes associés. Une prise en charge multidisciplinaire est indispensable, exigeant une approche globale prenant en compte les aspects biologiques, pharmacologiques, sociaux et psychiatriques.

**La douleur chronique est une affection très répandue chez les patients dépendants aux opioïdes, qui devrait inciter les cliniciens à l'identifier et à l'évaluer systématiquement dans le cadre d'une multimorbidité que nous avons appelée le « triple diagnostic » englobant la dépendance, les troubles psychiatriques et la douleur chronique.**





## Prevalence and characteristics of chronic pain in buprenorphine and methadone-maintained patients

Jessica Delorme<sup>a,b</sup>, Lucie Pennel<sup>c</sup>, Georges Brousse<sup>a</sup>, Jean Pierre Daulouède<sup>d</sup>, Jean Michel Delile<sup>e</sup>, Philippe Lack<sup>f</sup>, Antoine Gérard<sup>g</sup>, Maurice Dematteis<sup>c</sup>, Jean-Luc Kabore<sup>a</sup>, Chouki Chenaf<sup>a,b</sup>, Nicolas Authier<sup>a,b,h</sup> and TOXIDOL Study group

<sup>a</sup> Université Clermont Auvergne, CHU Clermont-Ferrand, Inserm, Neuro-Dol, Service de Pharmacologie médicale, Centres Addictovigilance et Pharmacovigilance, Centre Evaluation et Traitement de la Douleur, Service Psychiatrie-Addictologie, F-63001, Clermont-Ferrand, France

<sup>b</sup> Observatoire Français des Médicaments Antalgiques (OFMA) / French monitoring centre for analgesic drugs, Université Clermont Auvergne - CHU Clermont-Ferrand, F-63001 Clermont-Ferrand, France.

<sup>c</sup> Service d'Addictologie, CHU Grenoble Alpes, Université Grenoble Alpes, F-38000 Grenoble, France.

<sup>d</sup> Centre de Soins et d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA), BIZIA, Médecins du Monde, Centre Hospitalier de la côte Basque, F-64109 Bayonne, France

<sup>e</sup> Centre de Soins et d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) « Maurice Serisé », Comité d'Etude et d'Information sur la Drogue (CEID), F-33000 Bordeaux, France.

<sup>f</sup> Centre de Soins et d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA), Centre Hospitalier de la Croix Rousse, F-09317 Lyon, France

<sup>g</sup> Centre de Soins et d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA), Centre Hospitalier Emile Roux, F-43012 Le Puy-en-Velay, France

<sup>h</sup> Institut Analgésia, Faculté de Médecine, BP38, F-63001, Clermont-Ferrand, France

**TOXIDOL Study group:** Mohamed Allouach<sup>a</sup>, Jérôme Bachelier<sup>b</sup>, Heiner Brinnet<sup>c</sup>, Philippe Dubost<sup>d</sup>, Hugues Leloup<sup>e</sup>, Van Phuc Nguyen<sup>f</sup>, Frédéric Plotka-Brun<sup>g</sup>, Mathilde Poirson<sup>h</sup>, Pierre Polomeni<sup>i</sup>, Christine Rouanet<sup>j</sup>, Sophie Velastegui<sup>k</sup>, Pierre Villeger<sup>l</sup>

<sup>a</sup> Équipe de Liaison et de Soins en Addictologie (ELSA), Centre Hospitalier de Givors, 69701 Givors, France

<sup>b</sup> Centre de Soins et d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA), centre Port-Bretagne, 37 000 Tours, France

<sup>c</sup> Centre de Soins et d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA), Centre Hospitalier de l'Arbresle, BP116, 69593 L'Arbresle Cedex, France

<sup>d</sup> Centre de Soins et d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA), CH Moulins, 03000 Moulins, France

<sup>e</sup> Centre de Soins et d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA), Association Nationale de Prévention en Alcoolologie et Addictologie (ANPAA), 63500 Issoire, France

<sup>f</sup> Équipe de Liaison et de Soins en Addictologie (ELSA), Centre Hospitalier de Rouanne, 42328 Roanne, France

<sup>g</sup> Centre de Soins et d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) « Fil à Fil », Association Nationale de Prévention en Alcoolologie et Addictologie (ANPAA), 03100 Montluçon, France

<sup>h</sup> Centre de Soins et d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) «Danielle Casanova », 13003 Marseille, France

<sup>i</sup> Centre de Soins et d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA), Hôpital René Muret, 93270 Sevrans, France

<sup>j</sup> Centre de Soins et d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA), Association Nationale de Prévention en Alcoolologie et Addictologie (ANPAA), 63000 Clermont-Ferrand, France

<sup>k</sup> Centre d'Accueil et de Soins des conduites Addictives, CHU, 60600 Clermont de l'Oise, France

<sup>l</sup> Centre de Soins et d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA), CHU Limoges, Pôle Addictologie, 87025 Limoges, France

**Corresponding Author:** Jessica DELORME

**Address:** Centre Hospitalier Universitaire de Clermont-Ferrand, Centre Addictovigilance Auvergne (CEIP), Service de Pharmacologie Médicale, BP69, 63003 CLERMONT-FERRAND, France

**Tel:** +33 (0)4 73 751 822,

**Fax:** +33 (0)4 73 751 823,

**E-mail address:** [jdellorme@chu-clermontferrand.fr](mailto:jdellorme@chu-clermontferrand.fr)

## ABSTRACT

**Background:** Chronic pain (CP) and substance use disorders co-occur frequently. CP is highly prevalent, affecting 37-62% of Opioid Substitution Treatment (OST) patients worldwide. Data are still lacking in France, although it accounts for almost one quarter of opioid-maintained patients in Europe. The aim of this study was to estimate the prevalence of chronic pain in OST patients in France and identify risk factors.

**Methods:** We conducted a multicenter cross-sectional study recruiting OST patients treated either by buprenorphine (HDB) or methadone (MTD) in 19 French addiction centers from May to July 2013. All participants had to complete a semi-directed questionnaire that collected sociodemographic and medical data, pain characteristics using the Brief Pain Inventory, licit or illicit drug consumption, and psychiatric function using the SCL6 questionnaire.

**Results:** 509 OST patients were included. The prevalence of CP was estimated at 33.2% [95% CI: 29.1-37.3] and did not differ significantly between HDB and MTD. Withdrawal-related pain affected 20% of OST patients with CP. Compared to non CP patients, CP patients were older (38.4 vs. 36.1 years,  $p=0.006$ ), were more unemployed (66% vs. 52%,  $p=0.003$ ), had more psychiatric comorbidities (50% vs. 39%,  $p=0.02$ ) and split their OST for pain management more frequently (24% vs. 7%,  $p=0.009$ ). Pain intensity was moderate or severe in 75% of patients. Compared to non-CP patients, CP patients were prescribed morphine, tramadol or benzodiazepines more frequently and used more frequently cocaine, cannabis, and street morphine for pain relief. Factors significantly associated with CP were age (OR [95% CI] = 1.03 [1.00-1.05],  $p=0.02$ ) and anxiety (OR [95% CI] = 1.52 [1.15-2.02],  $p=0.003$ ).

**Conclusion:** Chronic pain is a highly prevalent condition in opioid-maintained patients that should prompt clinicians to carefully identify and evaluate a “triple diagnosis” encompassing addiction, mental health disorders, and chronic pain.

**Key words:** Opioid Substitution Treatment; Methadone; Buprenorphine; Chronic Pain; Prevalence; Pain Management.

## **INTRODUCTION**

Chronic pain is a worldwide health problem with prevalence in the general population ranging from 11% to 31% in the US (Johannes et al., 2010; Nahin, 2015), about 19% in Europe and in Canada (Breivik et al., 2006; Schopflocher et al., 2011) and 32% in France (Bouhassira et al., 2008). Chronic pain and opioid use disorder are frequently intertwined. Indeed, chronic pain is a critical problem in opioid-maintained patients and affects 38-62% of MTD patients (Barry et al., 2009a; Dhingra et al., 2013; Dunn et al., 2015; Glenn et al., 2016; Jamison et al., 2000; Nielsen et al., 2013; Rosenblum A, 2003; Voon et al., 2015) and 40-49% of HDB patients (Dunn et al., 2015; Nielsen et al., 2013; Stein et al., 2015). Many patients with an opioid substitution treatment (OST) are frustrated with the inadequacy of the proposed analgesic therapies which encourages them to use licit or illicit opioids to relieve their pain (Rosenblum A, 2003; St Marie, 2014; Stein et al., 2015). Indeed, pain management in OST patients is stress-inducing for primary care physicians which frequently leads to an underestimation of pain severity and a poor therapeutic management (Savage et al., 2008). This can be explained by the fact that chronic pain and opioid addiction are inherently related to the substrate of  $\mu$ -opioid receptors with each condition influencing the treatment of the other (Compton, P., Gebhart, G. F., 1998). Then, evaluation and treatment in patients who have coexistent chronic pain and opioid addiction present a significant challenge to caregivers. In this context all complaints of pain must be taken seriously and carefully evaluated. Moreover, CP has been associated with severe medical and psychiatric comorbidities in OST patients (Barry et al., 2009a; Dhingra et al., 2013; Jamison et al., 2000; Nielsen et al., 2013; Peles et al., 2005; Rosenblum A, 2003; Stein et al., 2015). Among these comorbidities, pain-related sleep disorders were the greatest problem in OST patients (73% of MTD patients with CP), followed by affect, physical activity, and social relationships disorders (Rosenblum A, 2003).

In 2015, while 630000 opioid users received substitution treatment in Europe, more than 150000 were French patients treated either by buprenorphine  $\pm$  naloxone (65%) or methadone (35%) (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), 2017; Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT), 2017). Estimates of chronic pain prevalence in OST patients are still lacking in Europe and particularly in France, that accounts for almost one quarter of opioid-maintained patients in Europe. Thus, the aim of this study was to estimate the prevalence of chronic pain in opioid-maintained patients (HDB and MTD) in France, characterizing pain, describe analgesics treatments and to identify the associated risk factors, which should bring some perspective to the field, both for France and in a larger picture for Europe.

## **METHODS**

### *Study design and setting*

This was a cross-sectional study conducted on OST patients treated either by MTD or HDB recruited in 19 addiction centers in France from May to July 2013. During the recruitment period, all patients seen in consultation were systematically proposed to participate in the study.

### *Participants*

Inclusion criteria included the following: male or female older than 18 years old and receiving HDB or MTD treatment for opioid use disorders. Patients with an inability to understand patients' information and informed consent form and patients undergoing a measure of legal protection were excluded. All participants have received oral and written information which described the study. They gave oral consent and their participation was totally voluntary and anonymous.

### *Measures*

The questionnaire was semi-directed and given during a usual medical consultation. The questionnaire consisted of five parts collecting the following information: 1/ Demographic data (gender, age, familial situation, professional situation); 2/ Medical data (human immunodeficiency virus (HIV) hepatitis B virus (HBV) hepatitis C virus (HCV) infection, consumption of tobacco or alcohol, duration of OST, type of OST, form of MTD treatment (syrup or capsule), daily dose of OST, practice of OST dose splitting, history of substance abuse and illicit substance use and age of the first use); 3/ Chronic pain was collected with this question : “how long have you been experiencing this pain? (<3 months; ≥3 months)” and defined by pain during at least >3 months. Intensity of pain, location of pain and its interferences in daily life was assessed by the Brief Pain Inventory (BPI) (Cleeland and Ryan, 1994) which is a self-reported questionnaire. The BPI also evaluates pain severity at its “worst”, “least”, “average”, and “now” (current pain), measured with a numeric scale (NS) (no pain = 0 to unbearable pain = 10). According to the average pain score, pain intensity was classified as mild pain [NS: 1-4], moderate pain [NS: 5-6] and severe pain [NS: 7-10]. Pain interference was assessed in 7 domains such as work, walking, sleep, relationship, enjoyment, moods and general activity by NS (no pain interference = 0 to complete pain interference = 10). Interference was considered present when a patient reported a score of 5 or higher on the “interference” item. One extra question was added to assess withdrawal-related pain: “Have you felt pain associated with opioid withdrawal during the last 7 days?”; 4/ Licit (acetaminophen, non-steroidal anti-inflammatory drugs, nefopam, analgesic opioids, benzodiazepines) and illicit drugs used to treat

pain during the previous 3 months (prescription, over the counter (OTC) and street) were also collected. 5/ Psychiatric distress was measured with a 6-item validated version of the Symptom Checklist-90 (SCL-90) (Rosen et al., 2000). This brief self-report instrument (SCL-6) provides an assessment of past 30-day psychiatric functioning (from 0 = not at all, to 4 = extremely).

### ***Statistical Analysis***

Data were expressed as frequencies and associated percentages for categorical data and as mean  $\pm$  standard deviation [min-max] for quantitative variables. The analysis was conducted using descriptive statistics to compare characteristics of OST patients (HDB vs. MTD) and to compare characteristics of OST patients with and without chronic pain. Chi-square test was used to compare categorical variables and Student t-test to compare quantitative variables. To determine the influence of various risk factors on chronic pain in OST patients, a univariate logistic regression model was performed. Associated p-values were computed with corresponding Odds Ratios (OR) and their 95% confidence intervals (95% CI).

A multivariate logistic regression analysis of the factors considered significant in univariate analysis (entered into the model if  $p < 0.25$ ) and accordingly to clinically relevant variables such as age and gender, was then performed. The corresponding adjusted OR were shown with their 95% CI. All statistical analyses were performed using SAS for Windows version 9.3 (SAS Institute, North Carolina, USA).

### ***Ethical review***

This research obtained the approval of the French Research Ethics Committee (CPP Sud-Est 6) on 26<sup>th</sup> February 2013.

## RESULTS

During the 2-month recruitment period, the questionnaire was proposed to 1018 OST patients and a total of 509 patients accepted to participate in the study (response rate 52%) and were included.

### *General characteristics of OST patients (table 1)*

They were aged about 37 years old, the majority were male, single, unemployed, and two thirds were treated with MTD. The mean dose of HDB was  $9.7 \pm 6.6$  mg/day [0.4-32] and 44.0% had Subutex®. The mean dose of MTD was  $63.6 \pm 40.5$  mg/day [2-300] and the majority of patients had the syrup (58.6%) form. Almost one quarter (22.1%) split their OST treatment, mainly to manage withdrawal symptoms. Concomitant psychotropic drugs were found in almost half of OST patients. HIV infection concerned 3.2% of OST patients, HCV infection 19.2%, and HBV infection 5.0%. The majority were active smokers and 24.0% drank more than 3 glasses of alcohol per day.

### *Comparison of characteristics between HDB and MTD patients (table 1)*

Compared to MTD patients, HDB patients were slightly older, less often unemployed (49.4% vs. 60.0%,  $p=0.02$ ). HDB patients split their treatment more frequently (32.3% vs. 17.2%,  $p<0.0001$ ), mainly to manage anxiety, while the main reason was the management of withdrawal symptoms in MTD patients. Moreover, compared to HDB patients, MTD patients split their OST for pain and sleep 3-fold more frequently (18.9% vs. 5.8%,  $p=0.03$  and 36.2% vs. 11.5%,  $p=0.003$ , respectively). HDB patients used psychotropic drugs more frequently (50.0% vs. 39.4%,  $p=0.02$ ) and consumed less alcohol (17.5% vs. 27.3%,  $p=0.02$ ).

### *Prevalence of acute pain, chronic pain and withdrawal-related pain (table 2)*

The prevalence of acute pain during the last 8 days was 42.0% [95% CI: 37.7-46.3] and the prevalence of chronic pain was 33.2% [95% CI: 29.1-37.3] with no difference between MTD and HDB patients. The prevalence of chronic pain increased with age, from 28.3% in the “<25” age group to 37.4% and 36.6% in the “35-49” and “50-64” age groups, respectively.

The prevalence of withdrawal-related pain in OST patients was 17.3% (no statistical difference between HDB and MTD patients). Patients with a withdrawal-related pain consumed significantly more street drugs than patients without withdrawal-related pain (street HDB (5.0%

vs. 0.5%,  $p=0.001$ ), street MTD (3.0% vs. 0.7%,  $p=0.03$ ), heroin (21.0% vs. 10.0%,  $p=0.005$ ) or street morphine (8.0% vs. 3.0%,  $p=0.01$ )).

### ***Characteristics, intensity, and impact of chronic pain***

Globally, 18.5% of chronic pain patients had pain for less than 1 year, 35.2% for 1-5 years and 46.3% for more than 5 years. Half of chronic pain patients had chronic back pain and 36.1% had lower limb pain. The average pain intensity was  $4.9 \pm 2.3$  [min:1-max:10] and 25.0% of chronic pain patients had mild pain, 54.0% moderate pain and 21.0% severe pain. Among patients with moderate or severe pain, 87.1% had an analgesic treatment.

There was a significant relation between the degree of pain interference and the intensity of pain, except for the “work” item (Figure 1). Interference with general activity differed significantly in all 3 subgroups (mild, moderate and severe pain), whereas the impact on mood, walking, relationship, sleep and enjoyment differed only between mild and moderate/severe pain. When comparing MTD vs. HDB chronic pain patients, there were no difference of pain intensity, pain characteristics, and impact of pain on daily life.

### ***Characteristics of chronic pain patients (table 3)***

Compared to non-chronic pain patients, chronic pain patients were slightly older, more often unemployed (65.7% vs. 52.0%,  $p=0.003$ ), had a higher prevalence of OST patients treated for more than 5 years (43.4% vs. 32.5%,  $p=0.04$ ). HDB chronic pain patients had higher doses than HDB non-chronic pain patients (11.1mg/d vs. 8.9mg/d,  $p=0.04$ ).

Compared to non-chronic pain patients, chronic pain patients split their OST for pain more frequently (24.3% vs. 6.9%,  $p=0.009$ ), used psychotropic drugs more frequently (50.3% vs. 39.1%,  $p=0.02$ ), and had a higher SCL-6 score. Regarding the use of antidepressants, antipsychotic drugs, hypnotics and mood stabilizers, there were no significant statistical differences between chronic pain and non-chronic pain patients.

The prevalence of withdrawal-related pain during the last 8 days in OST patients was more frequent in chronic pain than non-chronic pain patients, yet not significantly (22.0% vs 15.0%,  $p=0.06$ ).



### ***Analgesic treatments and consumption of illicit drugs***

Consumption of analgesic treatments in chronic pain patients are presented in table 4. Compared to non-chronic pain patients, chronic pain patients consumed more strong opioid analgesics (11.8% vs. 3.2%,  $p=0.0001$ ), owing to a more frequent morphine use. There was no difference in weak opioid analgesic and non-opioid analgesic use, except for tramadol ± acetaminophen (20.2% vs. 7.9%,  $p=0.006$ ) and nefopam (4.7% vs. 0.3%,  $p=0.0003$ ). Benzodiazepine and zopiclone use with a pain management purpose were more frequently used in chronic pain patients.

Concerning illicit drugs used for pain relief, chronic pain patients made more frequent use of cocaine (3.0% vs. 0.3%,  $p=0.009$ ), cannabis (15.0% vs. 4.0%,  $p<0.0001$ ), and street morphine (3.0% vs. 0.3%,  $p=0.009$ ).

### ***Factors associated with chronic pain (Figure 2)***

In univariate analysis, general characteristics associated with chronic pain in OST patients were age (OR = 1.03 [95% CI: 1.01-1.05],  $p=0.006$ ), unemployed status (OR = 1.77 [95% CI: 1.20-2.60],  $p=0.004$ ), concomitant use of psychotropic drugs (OR = 1.58 [95% CI: 1.09-2.29]  $p=0.02$ ), anxiety (OR = 1.80 [95% CI: 1.48-2.18]  $p<0.0001$ ), depression (OR = 1.58 [95% CI: 1.34-1.87]  $p<0.0001$ ), and psychoticism (OR = 1.59 [95% CI: 1.32-1.90]  $p<0.0001$ ). Other covariates significant at the  $p<0.25$  level were: OST type (OR = 1.16 [95% CI: 0.86-1.87]  $p=0.24$ ), withdrawal-related pain during the last 7 days (OR = 1.57 [95% CI: 0.98-2.52]  $p=0.06$ ), consumption of at least 3 glasses of alcohol per day (OR = 1.42 [95% CI: 0.91-2.21]  $p=0.12$ ) and first consumption of illicit opioids in painful context (OR = 1.68 [95% CI: 0.90-3.11]  $p=0.10$ ). Other variables have been tested but were not significantly associated with chronic pain in OST patients: gender, marital status, OST duration, HIV/HCV/HBV infection, tobacco use, OST splitting, and concomitant use of cocaine or cannabis.

On multivariate analysis (Figure 2), parameters that remained significantly associated with chronic pain were age (OR = 1.03 [95% CI: 1.00-1.05],  $p=0.02$ ) and anxiety (OR = 1.52 [95% CI: 1.15-2.02],  $p=0.003$ ).

## **DISCUSSION**

This is the first French study that specifically focuses on the prevalence of chronic pain in OST patients. In the present study the chronic pain prevalence in OST patients (33.2%) is somewhat similar to that observed in the French general population (31.7%) (Bouhassira et al., 2008). Nevertheless, it is well known in the literature that chronic pain increases with age (Bouhassira et al., 2008). Assuming that OST patients are younger and after standardization on age, the prevalence of chronic pain was clearly higher in OST patients than in the general population respectively in the “25-34” (28.3% vs. 21.0%) and in the “35-49” age groups (37.4% vs. 25.5%) (Bouhassira et al., 2008). After 50 years of age this difference in chronic pain prevalence fades between general population and OST patients (40.1% vs. 36.6%, respectively) (Bouhassira et al., 2008).

In MTD patients the prevalence of chronic pain was 31.5% while several previous American and Australian studies reported higher rates ranging from 38.0% to 62.0% (Barry et al., 2009a; Dhingra et al., 2013; Dunn et al., 2015; Glenn et al., 2016; Jamison et al., 2000; Nielsen et al., 2013; Rosenblum A, 2003; Voon et al., 2015). This large variability in the estimation of chronic pain prevalence in MTD patients is at least partly related to two reasons: i) the use of different definitions of chronic pain. Indeed, several previous studies used a 3-month period to define chronic pain, when we took six months. ii) MTD patients were younger in the present study (37 years vs. about 40-46 years in previous studies) which may account for a lower prevalence of chronic pain. Data on HDB pain prevalence are scarce, only 3 studies focused on HDB patients are available and reported a prevalence of chronic pain ranging from 40.0% to 49.0% (Dunn et al., 2015; Nielsen et al., 2013; Stein et al., 2015). Interestingly, the present study partially fills the gap in current knowledge (36.8%). As the few available studies confirm (Dunn et al., 2015; Nielsen et al., 2013), chronic pain prevalence was not statistically different between MTD and HDB patients.

In the present study a novel aspect has been investigated as the assessment of withdrawal-related pain: it was more frequently associated with chronic pain and concerned 22.0% of OST patients. A recent American study showed similar results to ours with 16.0% of OST patients with chronic pain explained by an opioid withdrawal-related pain (Barry et al., 2016). It may be supposed that such OST patients are either undertreated or still heroin users (8.0% in the present study). This specific condition of withdrawal related-pain makes the appropriate diagnosis and management of pain in OST patients more complicated. Experiencing daily withdrawal related-pain may be considered as a chronic pain by patients. However, once

identified, this specific confounding painful condition could be easily avoided with proper OST dose adjustment. Furthermore, a better identification and management of this withdrawal-related pain could help to reduce the consumption of illicit opioids and other drugs such as benzodiazepines used to relieve this painful condition. Opioid-induced hyperalgesia constitutes another confounding painful condition affecting OST patients, induced by long-term opioid use itself (Compton et al., 2012; Zahari et al., 2016). A recent American study showed that OST patients were more sensitive to painful stimuli than opioid naive subjects (Zahari et al., 2016). Similarly, OST patients often feel their pain was not well managed and undertreated. A number of specific issues are invoked by clinicians such as opioid tolerance, interaction between opioid analgesics and OST (Blinderman et al., 2009; Compton et al., 2001; Hay et al., 2009; Peles et al., 2011).

A link between chronic pain and drug abuse behavior was brought out in our study with a higher consumption of prescription morphine, street morphine, cocaine, cannabis and benzodiazepines in chronic pain patients. Indeed, the lack of pain treatment may encourage OST patients to use licit or illicit opioids and other drugs such as benzodiazepines or cannabis to treat their pain themselves (Barry et al., 2009b, 2010; Dunn et al., 2015; Jamison et al., 2000; Rosenblum A, 2003; St Marie, 2014; Stein et al., 2015; Trafton et al., 2004; Voon et al., 2015). In addition, many studies showed that between 38.0% and 75.0% of OST patients also resorted to OTC drugs to treat their pain (Dhingra et al., 2013; Dunn et al., 2015; Rosenblum A, 2003) and up to 50.0% of OST patients used non-pharmacological strategies to relieve their pain (Dhingra et al., 2013; Dunn et al., 2015). Another practice to help pain relief in this population involves splitting MTD or HDB treatment into several doses, but no studies have been conducted to support this empirical approach. In our study, splitting OST to manage pain is significantly more frequent in OST chronic pain patients than non-chronic pain patients. Chronic pain in patients with co-occurring opioids use disorder impacted health, sleep and quality of life (social/familial activities and relationships) (Barry et al., 2009a, 2009b) in a similar pattern as in the general population (Breivik et al., 2006; Government of Canada, 2011; Karoly and Ruehlman, 2007). Improving pain management could enhance addiction management and could help to decrease consumption of prescribed benzodiazepines and improve quality of life. Age and anxiety were clinical parameters significantly associated with chronic pain in multivariate analysis. This is consistent with previous literature data where age (Dunn et al., 2014; Rosenblum A, 2003; Voon et al., 2015) and psychiatric disorders are well known to be associated with both chronic pain and substance use disorders (Barry et al., 2009a; Dennis et al., 2015; Dhingra et al., 2013; Dunn et al., 2015; Jamison et al., 2000; Nielsen et al., 2013;

Peles et al., 2005; Rosenblum A, 2003; Voon et al., 2015). In 2016 an American study reported a high rate of anxiety (52.0%) and mood disorders (57.0%) in patients with co-occurring chronic pain and opioid use disorders (Barry et al., 2016). Dhingra et al. have shown that half of MTD patients with chronic pain have moderate or severe depressive symptomatology (Dhingra et al., 2013). The coexistence of both a mental health disorder and a substance use disorder is currently acknowledged to be a co-occurring disorder and refers to the concept of “dual diagnosis” (Buckley, 2006; Drake et al., 1998). The high prevalence of chronic pain adds a third potential clinical problem in OST patients. This “triple diagnosis” can be difficult to manage, owing to the complexity or severity of symptoms and presents a considerable and real challenge for caregivers. Its effective management requires a comprehensive approach that recognizes the biological, pharmacological, social, and psychiatric aspects. Assessment should include a drug abuse history, evaluation of the mental state, and evaluation of pain. In many cases, people receive treatment for one disorder while the others remain under- or untreated. It is worth noting that when undiagnosed or untreated, one of these conditions could result in an imbalance and even an aggravation of the two other associated conditions. Finally, interdisciplinary management involving pain physicians, psychiatrists and addiction specialists needs to be implemented in order to manage patients with this “triple diagnosis”(Ross, 2017).

### ***Strengths and limitations***

This is the first multi-centric study that estimates the prevalence of chronic pain in opioid-maintained patients in France, which should bring some perspective to the field, both for France and in a larger picture for Europe. These findings should be useful to clinicians to prevent, identify, and manage chronic pain in this population with close and personal monitoring. Moreover, the used of validated tools for measuring pain, psychological conditions, and general health make our results robust.

However, this study had several limitations. First, despite the average response rate in the present study, the ratio of MTD/HDB prescription, the male proportion and the mean age are representative of the larger population managed in specialized centers in France, which provides a reasonable validity of these findings (Centre d’Addictovigilance, 2016; Frauger et al., 2013; OFDT, 2014) . Second, these results were based on self-report ratings, which are prone to bias. Third, there was a lack of specific detail regarding current pain treatment. Fourth, the alternative non-pharmacological strategies to relieve pain were not assessed in the present study. Fifth, patients were recruited in specialized centers in which the use of MTD is more frequent. Yet, OST are mainly prescribed in GP offices in France and GPs predominantly

prescribe buprenorphine. Consequently, the OST population of this study may be more representative of that met in specialized centers than of the whole OST population in France.

### ***Conclusion***

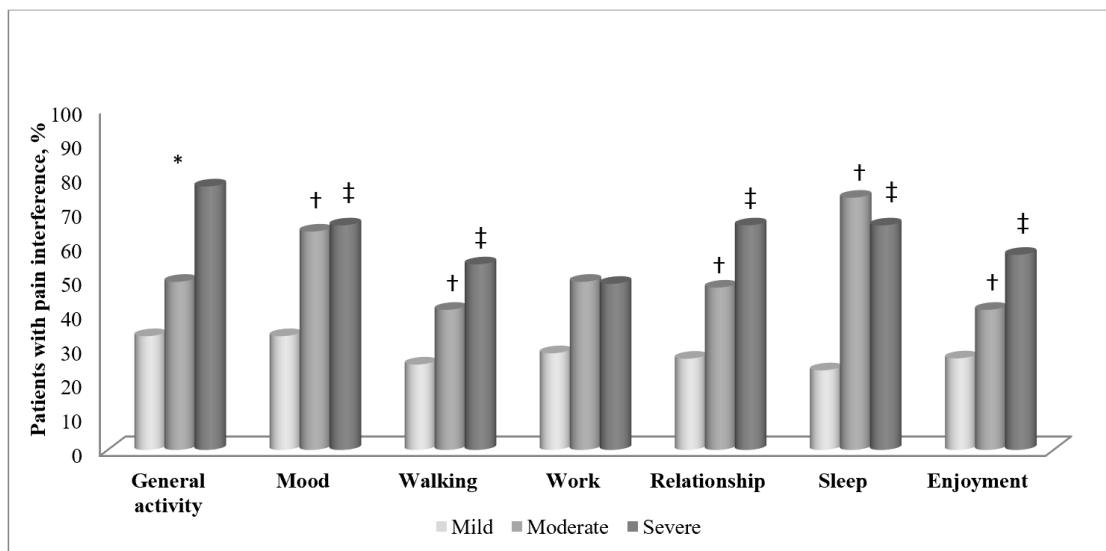
Painful phenomena affect OST patients more frequently than the general population. Pain management in OST patients is stress-inducing for primary care physicians who frequently tend to underestimate pain severity. The challenge in OST patient is not specifically in the treatment of pain but in the identification of "true pain" that is different from withdrawal related-pain so as to set up a tailored pain management. Indeed, this "triple diagnosis" of chronic pain, mental health and opioid use disorder requires a multidisciplinary management that should involve physicians, psychiatrists, and addiction physicians to provide specific and collective monitoring in order to achieve better medical care.

**Conflict of interest:**

Georges Brousse received sponsorship to attend scientific meetings, speaker honoraria, from Lundbeck, Merck-Lipha, Indivior, Bristol-Myers Squibb, Otsuka, Eutherapie, Sanofi Aventis, AstraZeneca. Maurice Dematteis received fees from Ethypharm Laboratory for enrolling patients in ALPADIR and ALPADE studies, speaker honoraria from Merck-Serono, Lundbeck, Bouchara-Recordati and Indivior laboratories, and consultancy fees from Lundbeck, Indivior and D&A Pharma laboratories. All other authors have no conflicts of interest to report.

**Contributors:** All authors have participated sufficiently in the work to take responsibility for authorship and publication. Pr AUTHIER developed the concept, devised the study and reviewed the manuscript. Ms DELORME takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis and wrote the first draft of the manuscript. Dr KABORE and Dr CHENAF managed the literature searches and made substantial contributions to the data analysis.

Figure 1: Daily life interference in chronic pain patients according to pain severity



\* All groups different,  $p < 0.01$   
 † Difference between moderate pain versus mild pain;  $p < 0.01$   
 ‡ Difference between severe pain versus mild pain;  $p < 0.01$

Figure 2: Factors associated with chronic pain on multivariate analysis

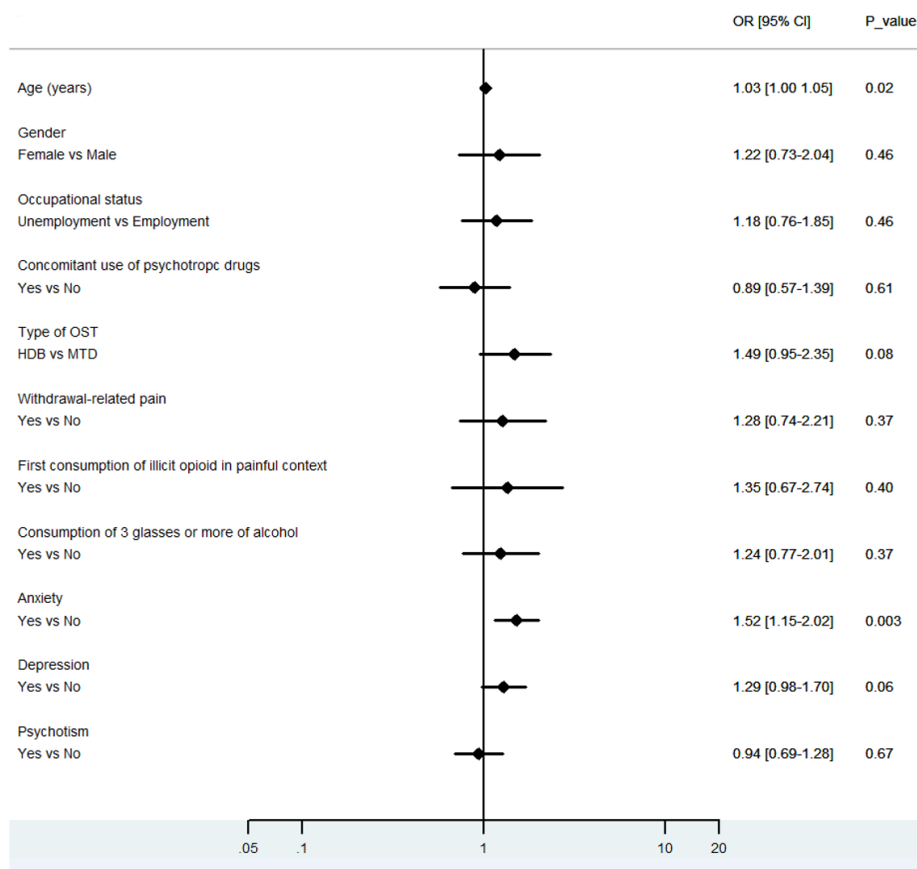


Table 1: General characteristics of patients with an opioid substitution treatment (OST)

	OST patients n = 509	HDB patients n= 166	MTD patients n=343	P-value*
	%	%	%	
<b>Age mean ± SD [min-max]</b>	36.9 ± 9.2 [19-64]	38.3 ± 9.2 [19-64]	36.2 ± 9.1 [19-62]	0.01
<b>Male gender</b>	77.8	74.7	79.3	0.24
<b>Couple</b>	37.6	38.6	37.1	0.74
<b>Unemployment</b>	56.5	49.4	60.0	0.02
<b>Type of OST</b>				
Buprenorphine	32.6	-	-	
Methadone	67.4	-	-	
<b>Duration of OST treatment</b>				
< 1 year	16.4	15.4	16.8	
1 - 5 years	47.5	46.0	48.2	0.70
> 5 years	36.1	38.6	35.0	
<b>OST Dose (mg/day), mean ± SD [min-max]</b>	-	9.7 ± 6.6 [0.4-32]	63.6 ± 40.5 [2-300]	-
<b>Type of HDB</b>				
Subutex®	-	44.0	-	-
Generic	-	35.5	-	-
Suboxone®	-	20.5	-	-
<b>Type of MTD</b>				
Syrup	-	-	58.6	-
Capsule	-	-	41.4	-
<b>OST Splitting</b>	22.1	32.3	17.2	<0.0001
<b>Reasons for OST splitting</b>				
Withdrawal	59.1	35.8	44.1	0.38
Anxiety	34.6	38.5	31.0	0.41
Pain	12.7	5.8	18.9	0.03
Sleep	24.6	11.5	36.2	0.003
<b>Psychotropic drug use</b>	42.8	50.0	39.4	0.02
<b>HIV</b>	3.2	3.1	3.3	0.99
<i>ongoing treatment</i>	81.3	100	72.7	
<b>HCV</b>	19.2	18.3	19.6	0.93
<i>ongoing treatment</i>	10.6	13.3	9.4	
<b>HBV</b>	5.0	4.3	5.4	0.86
<i>ongoing treatment</i>	4.0	0	5.6	
<b>Tobacco</b>	87.8	87.4	88.1	0.82
<b>Alcohol consumption ≥ 3 glasses/day</b>	24.0	17.5	27.3	0.02
<b>Age at first illicit opioid consumption, mean ± SD [min-max]</b>	20.3 ± 5.1 [11-47]	21.1 ± 5.7 [11-47]	19.9 ± 5.1 [12-47]	0.02
<b>SCL_6 score, mean ± SD [min-max]</b>	1.06 ± 0.92 [0-4]	1.02 ± 0.92 [0-4]	1.07 ± 0.93 [0-3.8]	0.55
Anxiety	0.92 ± 0.98 [0-4]	0.92 ± 0.96 [0-4]	0.93 ± 0.99 [0-4]	0.95
Depression	1.32 ± 1.13 [0-4]	1.25 ± 1.10 [0-4]	1.36 ± 1.14 [0-4]	0.32
Psychoticism	0.91 ± 1.03 [0-4]	0.89 ± 1.04 [0-4]	0.93 ± 1.03 [0-4]	0.64

\* Comparisons between High Dosage Buprenorphine (HDB) and Methadone (MTD) patients.



Table 2: Prevalence of acute and chronic pain in patients with an opioid substitution treatment (OST)

	OST patients	HDB patients	MTD patients	P-value*
	n = 509	n= 166	n=343	
	%	%	%	
Acute pain during last 8 days [95% CI]	42.0 [37.7-46.3]	43.9 [36.4-51.4]	40.1 [34.9-45.3]	0.53
Chronic pain [95% CI]	33.2 [29.1-37.3]	36.8 [29.5-44.1]	31.5 [26.6-36.4]	0.24
Chronic pain according to age group				
<25	28.3	27.3	28.6	-
[25-34]	27.8	27.3	27.9	
[35-49]	37.4	41.1	35.1	
[50-64]	36.6	43.8	32.0	
Withdrawal-related pain during last 8 days	17.3	14.6	18.8	0.24
First consumption of illicit opioid in painful context	8.9	7.3	9.7	0.39

\* Comparison between High Dosage Buprenorphine (HDB) and Methadone (MTD) patients

Table 3: Comparison of characteristics of OST patients with chronic pain versus OST patients without chronic pain

	Chronic pain patients	Non chronic pain patients	P-value
	n = 169	n = 340	
	%	%	
Age, mean ± SD [min-max]	38.4 ± 9.1 [20-62]	36.1 ± 9.1 [19-64]	0.006
Male gender	76.3	78.5	0.57
Unemployment	65.7	52.0	0.003
Type of OST			
HDB	36.1	30.9	0.24
MTD	63.9	69.1	
Duration of OST			
< 1 year	16.8	16.2	0.04
1-5 years	39.8	51.3	
> 5 years	43.4	32.5	
MTD dose (mg/day), mean ± SD [min-max]	66.1 ± 38.3 [2-180]	62.5 ± 41.6 [3-300]	0.45
HDB dose (mg/day), mean ± SD [min-max]	11.1 ± 7.1 [0.8-32]	8.9 ± 6.1 [0.4-24]	0.04
OST splitting for pain	24.3 (9)	6.9	0.009
Psychotropic drug use	50.3	39.1	0.02
Alcohol use disorder treatment	2.4	2.7	0.85
Anxiolytic drugs	34.3	23.2	0.008
HIV	3.7	3.0	0.57
HCV	23.8	16.9	0.09
HBV	4.9	5.1	0.29
Tobacco	88.8	87.4	0.64
Alcohol consumption ≥ 3 glasses/day	28.4	21.8	0.11
SCL_6 score, mean ± SD [min-max]	1.43 ± 0.98 [0-4]	0.87 ± 0.84 [0-3.5]	<0.0001
Anxiety	1.31 ± 1.07 [0-4]	0.74 ± 0.87 [0-4]	<0.0001
Depression	1.72 ± 1.21 [0-4]	1.13 ± 1.03 [0-4]	<0.0001
Psychoticism	1.25 ± 1.09 [0-4]	0.75 ± 0.97 [0-4]	<0.0001
First consumption of illicit opioid in painful context	11.8	7.4	0.10

Table 4: Consumption of analgesic treatments in OST patients

Prescription and over-the-counter drugs	Chronic pain patients	Non chronic pain patients	p-value
	n = 169 %	n = 340 %	
<b>Opioid analgesics</b>	<b>34.3</b>	<b>22.7</b>	<b>0.005</b>
• <b>Strong opioids</b>	<b>11.8</b>	<b>3.2</b>	<b>0.0001</b>
<i>Fentanyl</i>	1.2	0.3	0.22
<i>Hydromorphone</i>	0	0.3	0.48
<i>Oxycodone</i>	0.6	0.6	0.99
<i>Morphine</i>	11.2	3.2	0.0003
• <b>Weak opioids</b>	<b>27.2</b>	<b>21.5</b>	<b>0.15</b>
<i>Acetaminophen + opium + caffeine</i>	4.7	4.4	0.87
<i>Acetaminophen + codeine</i>	15.4	15.3	0.98
<i>Codeine</i>	2.4	2.4	0.99
<i>Tramadol (± acetaminophen)</i>	20.2	7.9	0.006
<b>Non-opioid analgesics</b>	<b>79.9</b>	<b>76.8</b>	<b>0.42</b>
• <b>Acetaminophen</b>	<b>68.8</b>	<b>64.4</b>	<b>0.34</b>
• <b>NSAIDs</b>	<b>45.0</b>	<b>40.3</b>	<b>0.31</b>
<i>Acetylsalicylic acid</i>	8.3	9.1	0.76
<i>Ibuprofen. ketoprofen</i>	42.0	35.0	0.12
• <b>Nefopam</b>	<b>4.7</b>	<b>0.3</b>	<b>0.0003</b>
<b>Others</b>			
• <b>Prednisolone</b>	<b>2.4</b>	<b>2.4</b>	<b>0.99</b>
• <b>Benzodiazepines</b>	<b>24.3</b>	<b>10.3</b>	<b>&lt;0.0001</b>
• <b>Zopiclone, zolpidem</b>	<b>10.1</b>	<b>4.1</b>	<b>0.008</b>

NSAIDs : Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs

## REFERENCES

- Barry, D. T., Beitel, M., Cutter, C. J., Joshi, D., Falcioni, J., and Schottenfeld, R. S. (2010). Conventional and nonconventional pain treatment utilization among opioid dependent individuals with pain seeking methadone maintenance treatment: a needs assessment study. *J. Addict. Med.* 4, 81–87. doi:10.1097/ADM.0b013e3181ac913a.
- Barry, D. T., Beitel, M., Garnet, B., Joshi, D., Rosenblum, A., and Schottenfeld, R. S. (2009a). Relations among psychopathology, substance use, and physical pain experiences in methadone-maintained patients. *J. Clin. Psychiatry* 70, 1213–1218. doi:10.4088/JCP.08m04367.
- Barry, D. T., Beitel, M., Joshi, D., and Schottenfeld, R. S. (2009b). Pain and substance-related pain-reduction behaviors among opioid dependent individuals seeking methadone maintenance treatment. *Am. J. Addict. Am. Acad. Psychiatr. Alcohol. Addict.* 18, 117–121. doi:10.1080/10550490902772470.
- Barry, D. T., Cutter, C. J., Beitel, M., Kerns, R. D., Liong, C., and Schottenfeld, R. S. (2016). Psychiatric Disorders Among Patients Seeking Treatment for Co-Occurring Chronic Pain and Opioid Use Disorder. *J. Clin. Psychiatry* 77, 1413–1419. doi:10.4088/JCP.15m09963.
- Blinderman, C. D., Sekine, R., Zhang, B., Nillson, M., and Shaiova, L. (2009). Methadone as an analgesic for patients with chronic pain in methadone maintenance treatment programs (MMTPs). *J. Opioid Manag.* 5, 107–114.
- Bouhassira, D., Lantéri-Minet, M., Attal, N., Laurent, B., and Touboul, C. (2008). Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 136, 380–387. doi:10.1016/j.pain.2007.08.013.
- Breivik, H., Collett, B., Ventafridda, V., Cohen, R., and Gallacher, D. (2006). Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur. J. Pain Lond. Engl.* 10, 287–333. doi:10.1016/j.ejpain.2005.06.009.
- Buckley, P. F. (2006). Prevalence and consequences of the dual diagnosis of substance abuse and severe mental illness. *J. Clin. Psychiatry* 67 Suppl 7, 5–9.
- Centre d'Addictovigilance (2016). Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse (OPPIDUM). Available at: <http://www.addictovigilance.fr/OPPIDUM> [Accessed October 26, 2017].
- Cleeland, C. S., and Ryan, K. M. (1994). Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann. Acad. Med. Singapore* 23, 129–138.
- Compton, P., Canamar, C. P., Hillhouse, M., and Ling, W. (2012). Hyperalgesia in Heroin Dependent Patients and the Effects of Opioid Substitution Therapy. *J. Pain* 13, 401–409. doi:10.1016/j.jpain.2012.01.001.
- Compton, P., Charuvastra, V. C., and Ling, W. (2001). Pain intolerance in opioid-maintained former opiate addicts: effect of long-acting maintenance agent. *Drug Alcohol Depend.* 63, 139–146.
- Compton, P., Gebhart, G. F., (1998). “The neurophysiology of pain in addiction. In : Graham, A.W, Schultz, T.K (Eds.), Principles of Addiction Medicine, 2nd edn. American Society of Addiction Medicine, Chevy Chase, MD, pp. 901-918,” in.
- Dennis, B. B., Bawor, M., Naji, L., Chan, C. K., Varenbut, J., Paul, J., et al. (2015). Impact of Chronic Pain on Treatment Prognosis for Patients with Opioid Use Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis. *Subst. Abuse Res. Treat.* 9, 59–80. doi:10.4137/SART.S30120.

- Dhingra, L., Masson, C., Perlman, D. C., Seewald, R. M., Katz, J., McKnight, C., et al. (2013). Epidemiology of pain among outpatients in methadone maintenance treatment programs. *Drug Alcohol Depend.* 128, 161–165. doi:10.1016/j.drugalcdep.2012.08.003.
- Drake, R. E., Mercer-McFadden, C., Mueser, K. T., McHugo, G. J., and Bond, G. R. (1998). Review of integrated mental health and substance abuse treatment for patients with dual disorders. *Schizophr. Bull.* 24, 589–608.
- Dunn, K. E., Brooner, R. K., and Clark, M. R. (2014). Severity and interference of chronic pain in methadone-maintained outpatients. *Pain Med. Malden Mass* 15, 1540–1548. doi:10.1111/pme.12430.
- Dunn, K. E., Finan, P. H., Tompkins, D. A., Fingerhood, M., and Strain, E. C. (2015). Characterizing pain and associated coping strategies in methadone and buprenorphine-maintained patients. *Drug Alcohol Depend.* 157, 143–149. doi:10.1016/j.drugalcdep.2015.10.018.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) (2017). European Drug Report. Available at: [http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/4541/TDAT17001ENN.pdf\\_en](http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/4541/TDAT17001ENN.pdf_en).
- Frauger, E., Moracchini, C., Le Boisselier, R., Braunstein, D., Thirion, X., Micallef, J., et al. (2013). OPPIDUM surveillance program: 20 years of information on drug abuse in France. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 27, 672–682. doi:10.1111/fcp.12024.
- Glenn, M. C., Sohler, N. L., Starrels, J. L., Maradiaga, J., Jost, J. J., Arnsten, J. H., et al. (2016). Characteristics of methadone maintenance treatment patients prescribed opioid analgesics. *Subst. Abuse* 37, 387–391. doi:10.1080/08897077.2015.1135225.
- Government of Canada, P. H. A. of C. (2011). The prevalence of chronic pain and pain-related interference in the Canadian population from 1994 to 2008 - Chronic Diseases and Injuries in Canada - Public Health Agency of Canada. Available at: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/hpcdp-pspmc/31-4/ar-04-eng.php> [Accessed November 15, 2016].
- Hay, J. L., White, J. M., Bochner, F., Somogyi, A. A., Semple, T. J., and Rounsefell, B. (2009). Hyperalgesia in opioid-managed chronic pain and opioid-dependent patients. *J. Pain Off. J. Am. Pain Soc.* 10, 316–322. doi:10.1016/j.jpain.2008.10.003.
- Jamison, R. N., Kauffman, J., and Katz, N. P. (2000). Characteristics of Methadone Maintenance Patients with Chronic Pain. *J. Pain Symptom Manage.* 19, 53–62. doi:10.1016/S0885-3924(99)00144-X.
- Johannes, C. B., Le, T. K., Zhou, X., Johnston, J. A., and Dworkin, R. H. (2010). The Prevalence of Chronic Pain in United States Adults: Results of an Internet-Based Survey. *J. Pain* 11, 1230–1239. doi:10.1016/j.jpain.2010.07.002.
- Karoly, P., and Ruehlman, L. S. (2007). Psychosocial aspects of pain-related life task interference: an exploratory analysis in a general population sample. *Pain Med. Malden Mass* 8, 563–572. doi:10.1111/j.1526-4637.2006.00230.x.
- Nahin, R. L. (2015). Estimates of pain prevalence and severity in adults: United States, 2012. *J. Pain Off. J. Am. Pain Soc.* 16, 769–780. doi:10.1016/j.jpain.2015.05.002.
- Nielsen, S., Larance, B., Lintzeris, N., Black, E., Bruno, R., Murnion, B., et al. (2013). Correlates of pain in an in-treatment sample of opioid-dependent people. *Drug Alcohol Rev.* 32, 489–494. doi:10.1111/dar.12041.
- Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT) (2017). Tableau de bord annuel des traitements de substitution aux opiacés. Available at: <http://www.ofdt.fr/statistiques-et-infographie/tableau-de-bord-annuel-des-traitements-de-substitution-aux-opiaces/> [Accessed February 3, 2017].

OFDT (2014). Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanes (OFDT). Les traitements de substitution aux opiacés : données récentes. Available at: <http://www.ofdt.fr/publications/collections/periodiques/lettre-tendances/les-traitements-de-substitution-aux-opiaces-donnees-recentes-tendances-94-octobre-2014/> [Accessed October 22, 2015].

Peles, E., Schreiber, S., Gordon, J., and Adelson, M. (2005). Significantly higher methadone dose for methadone maintenance treatment (MMT) patients with chronic pain. *Pain* 113, 340–346. doi:10.1016/j.pain.2004.11.011.

Peles, E., Schreiber, S., Hetzroni, T., Adelson, M., and Defrin, R. (2011). The differential effect of methadone dose and of chronic pain on pain perception of former heroin addicts receiving methadone maintenance treatment. *J. Pain Off. J. Am. Pain Soc.* 12, 41–50. doi:10.1016/j.jpain.2010.04.009.

Rosen, C. S., Drescher, K. D., Moos, R. H., Finney, J. W., Murphy, R. T., and Gusman, F. (2000). Six- and ten-item indexes of psychological distress based on the Symptom Checklist-90. *Assessment* 7, 103–111.

Rosenblum A, J. H. (2003). Prevalence and characteristics of chronic pain among chemically dependent patients in methadone maintenance and residential treatment facilities. *JAMA* 289, 2370–2378. doi:10.1001/jama.289.18.2370.

Ross, S. (2017). Chronic pain, mental health and substance use disorders: How can we manage this triad in our healthcare system and in our communities? *Columbia Med. Rev.* 1. doi:10.7916/D84M93M6.

Savage, S. R., Kirsh, K. L., and Passik, S. D. (2008). Challenges in Using Opioids to Treat Pain in Persons With Substance Use Disorders. *Addict. Sci. Clin. Pract.* 4, 4–25.

Schopflocher, D., Taenzer, P., and Jovey, R. (2011). The prevalence of chronic pain in Canada. *Pain Res. Manag. J. Can. Pain Soc.* 16, 445–450.

St Marie, B. (2014). Health care experiences when pain and substance use disorder coexist: “just because i’m an addict doesn’t mean i don’t have pain.” *Pain Med. Malden Mass* 15, 2075–2086. doi:10.1111/pme.12493.

Stein, M. D., Herman, D. S., Bailey, G. L., Straus, J., Anderson, B. J., Uebelacker, L. A., et al. (2015). Chronic Pain and Depression Among Primary Care Patients Treated with Buprenorphine. *J. Gen. Intern. Med.* 30, 935–941. doi:10.1007/s11606-015-3212-y.

Trafton, J. A., Oliva, E. M., Horst, D. A., Minkel, J. D., and Humphreys, K. (2004). Treatment needs associated with pain in substance use disorder patients: implications for concurrent treatment. *Drug Alcohol Depend.* 73, 23–31.

Voon, P., Hayashi, K., Milloy, M.-J., Nguyen, P., Wood, E., Montaner, J., et al. (2015). Pain Among High-Risk Patients on Methadone Maintenance Treatment. *J. Pain Off. J. Am. Pain Soc.* 16, 887–894. doi:10.1016/j.jpain.2015.06.003.

Zahari, Z., Lee, C. S., Ibrahim, M. A., Musa, N., Mohd Yasin, M. A., Lee, Y. Y., et al. (2016). Comparison of Pain Tolerance between Opioid Dependent Patients on Methadone Maintenance Therapy (MMT) and Opioid Naive Individuals. *J. Pharm. Pharm. Sci. Publ. Can. Soc. Pharm. Sci. Soc. Can. Sci. Pharm.* 19, 127–136

### **III. Réflexions autour de la méthodologie**

La **fiabilité et la validité de l'estimation de la prévalence** de la douleur chronique **doivent reposer sur une définition très précise et standardisée**. Or, au regard des estimations de prévalence décrites précédemment chez les patients traités par MSO, le constat qui s'impose est l'observation d'une **très grande variabilité** au niveau international. De manière similaire, Steingrímssdóttir et al ont réalisé une revue systématique et méta-analyse des études de prévalence de la douleur chronique conduites en population générale : les auteurs concluent également à une variabilité majeure des prévalences allant de 8,7 % à 64,4 % et déplorent l'absence de standardisation alors que ce sujet fait l'objet de discussions depuis des décennies (136). Le même constat est porté dans la revue systématique de Dennis et al qui a souligné l'hétérogénéité des outils utilisés pour l'évaluation de la douleur chronique chez les patients dépendants aux opioïdes et traités par MTD (144).

Il existe donc une problématique plus large autour de la définition de la douleur, indépendante des populations sélectionnées, en rapport avec l'**absence de consensus** dans le **choix des définitions utilisées** en termes de durée ou de sévérité, mais aussi dans le **choix des outils de dépistage employés** (QCD, SF-36V, auto-questionnaire). Par conséquent, toute comparaison entre pays s'avère d'emblée extrêmement délicate, rendant également difficile l'interprétation de variations des estimations de prévalence au cours du temps pour un même pays. Il semblerait néanmoins qu'un accord se soit constitué autour de la durée de 3 mois, seuil au-delà duquel est définie la douleur chronique ; par ailleurs, aucun autre accord univoque et universel n'existe à ce jour.

À ce jour, toutes les études épidémiologiques retrouvées dans la littérature sur la prévalence de la douleur chronique chez les patients dépendants traités par MSO sont des études observationnelles de terrain conduites sur des petits échantillons de patients et concernent essentiellement les patients traités par MTD. Au-delà de ces études de terrain, la problématique de la douleur chronique a déjà été explorée à partir des bases de données, en population générale, mais jamais spécifiquement chez les patients dépendants traités par MSO. Ces études en population générale se sont heurtées à la problématique d'une probable sous-estimation de la prévalence réelle de la douleur chronique puisqu'elles reposaient sur l'utilisation d'une source unique de données, qui était par nature nécessairement incomplète.

## **IV. La méthode capture-recapture**

Le caractère extrapolable et la généralisabilité des résultats issus d'enquêtes à partir d'un échantillon de population représentent un enjeu important en termes de validité. La représentativité de l'échantillon et les taux de réponse lorsqu'il s'agit de questionnaires doivent effectivement être pris en compte de façon appropriée, puisque la validité des estimations peut être effectivement entachée par les biais de sélection et de non-réponse. Ces limites sont communes à l'ensemble des études observationnelles qui vont s'intéresser à un échantillon de population. Une manière de s'affranchir en partie de cette situation serait de sélectionner l'exhaustivité de la population : cependant, aucun système exhaustif de déclaration ou d'enregistrement systématique du diagnostic de douleur chronique n'est actuellement disponible en France. Dans ce contexte, la méthode de capture-recapture peut représenter une alternative intéressante dont les estimations peuvent être plus fiables que celles d'études basées sur des échantillons aléatoires.

### **1. Principes**

Les principes fondateurs de cette méthode, qui a par la suite grandement évolué, reposent sur les travaux de Graunt au début des années 1600 puis de Laplace environ 200 ans plus tard. Graunt utilisa cette méthode pour étudier la population vivant en Angleterre (145), Laplace eut la même ambition en estimant la taille de la population française en 1786 à environ 28 millions de personnes (146). Ce n'est qu'à partir de 1894 grâce aux travaux de Petersen sur les populations de poissons dans un lac danois que cette méthode a été développée dans les champs de l'écologie et de la zoologie pour estimer la taille de populations animales sauvages, afin de surveiller l'abondance des espèces, l'état de santé de l'écosystème, etc. Petersen a élaboré la méthode dite « à deux sources », consistant à :

- capturer une première fois des poissons, les marquer puis les relâcher,
- et procéder à une seconde capture au cours de laquelle seront recueillis des poissons marqués et non-marqués ; ainsi, la proportion de poissons marqués lors de la seconde capture permet d'estimer la probabilité de capture qui elle-même permettra d'estimer la taille totale de la population en appliquant l'équivalent d'une règle de 3.

Ainsi, Petersen a pu estimer le nombre total de poissons présents dans le lac sans les avoir tous capturés. En 1930, indépendamment de ces travaux, Lincoln a formalisé la même méthode de calcul lors d'une étude sur la taille d'une population de canards aux États-Unis. En référence à ces deux auteurs, l'estimateur permettant de déterminer la taille d'une population s'appelle classiquement estimateur de Lincoln-Petersen (N) :

$$\hat{N} = \frac{n_1 m_2}{m_2}$$

$n_1$  = nombre d'individus capturés lors de la 1<sup>ère</sup> capture (et tous marqués)

$n_2$  = nombre d'individus capturés lors de la 2<sup>ème</sup> capture

$m_2$  = nombre d'individus trouvés marqués lors de la 2<sup>ème</sup> capture (parmi les  $n_2$ )

$\hat{N}$  = estimation de l'effectif de la population  $N$ , supposé constant.

Dans le prolongement de ces travaux, Zoe Emily Schnabel (147) a été la première à introduire la notion de capture-recapture basée sur trois sources, toujours dans la même problématique d'estimation du nombre de poissons vivant dans un lac. Dans cette situation de trois sources ou plus, les détections croisées sont généralement modélisées par les approches basées sur des modèles log-linéaires introduits par Fienberg en 1972 (148). L'avantage de ces méthodes à  $k=3$  listes (ou plus) est que les dépendances potentielles entre les  $k$  sources peuvent être prises en compte sur un plan statistique dès lors que les combinaisons d'interactions entre les sources sont testées dans le modèle et que l'interaction d'ordre  $k$  est supposée absente. La possibilité de surmonter cette problématique de dépendance entre les sources renvoie à l'exigence du respect d'un certain nombre de conditions lors de la mise en œuvre de ces méthodes.

## 2. Conditions d'application de la méthode capture-recapture

En effet, l'utilisation de cette méthode, basée sur deux captures successives ou plus, et la validité et fiabilité des estimations qui en découlent, reposent sur cinq hypothèses principales incontournables :

1. les probabilités de capture lors de chacune des sessions doivent être **homogènes** : chaque individu a la même probabilité de capture et l'existence d'une hétérogénéité risque d'être associée à une source de biais potentiel ; c'est le cas par exemple si les valeurs fournies par deux sources sont liées de manière importante à des caractéristiques individuelles (âge, sexe...);
2. les captures doivent être **indépendantes** l'une de l'autre : être capturé une première fois ne modifie pas la probabilité d'être recapturé une seconde fois. Autrement dit, la probabilité d'être recensé par une source ne dépend pas ou n'a pas d'influence sur la probabilité d'être recensé par une autre source ;
3. la **population** doit être **fermée** : il n'y a pas de modification importante de la population d'intérêt, c'est-à-dire pas de départs ou d'arrivées d'individus, sur les plans géographique ou démographique ;



4. **l'identification** de tous les **individus communs** à deux sources : la surestimation du nombre de cas communs risque de conduire à la sous-estimation de la population totale et inversement ;
5. la **période d'étude** et la **zone géographique** de l'étude doivent être **les mêmes** pour toutes les sources : si ce n'est pas le cas, le nombre de cas communs identifiables risque d'être plus faible, entraînant une possible surestimation du nombre total de cas.

### **3. Application à l'épidémiologie humaine**

Cette méthode de capture-recapture n'a été transposée que récemment à l'épidémiologie, avec les premiers travaux conduits par Wittes et al en 1968 (149,150), elle est désormais largement utilisée pour estimer la taille d'une population cible à partir de sources de données incomplètes et a pu s'appuyer sur les progrès des méthodes statistiques.

La population d'étude, qui était constituée en zoologie de l'ensemble des individus d'une espèce particulière, correspond en épidémiologie à l'ensemble des personnes affectées par une certaine condition pathologique. La transposition à l'épidémiologie se fait également en remplaçant le fait d'« être capturé lors de l'occasion  $j$  » par la possibilité d'« être dans la source  $j$  ». Ces sources peuvent être constituées par différents dispositifs de surveillance plus ou moins dédiés (registres d'hôpitaux, déclarations spontanées, données du PMSI, données de l'assurance maladie, données issues d'observatoires, etc.). De par leur nature, chacune de ces sources est incomplète, mais le croisement de ces sources entre elles et l'identification des cas communs permettra d'estimer, sous certaines conditions qui ont déjà été évoquées, la taille totale de la population d'intérêt.

La méthode de capture-recapture permet de répondre à deux types d'objectifs :

1. Une approche transversale permettant de déterminer de manière non biaisée l'importance réelle sur le plan quantitatif de la prévalence d'une pathologie donnée en estimant le nombre de patients concernés, avec la possibilité d'étudier leurs caractéristiques socio-démographiques et cliniques afin d'identifier les facteurs de risque associés.
2. Une approche transversale répétée permettant de répondre à la problématique de l'évolution temporelle de la prévalence d'une pathologie donnée dans une région particulière.

Depuis les travaux princeps en épidémiologie de Hook et Regal (151,152), ainsi que de ceux de l'International Group for Disease Monitoring and Forecasting (153,154), les

applications de cette méthodologie en santé publique ont été extrêmement nombreuses, couvrant différents domaines : estimation de la prévalence et/ou incidence de cancers (155,156), du diabète (157), de plusieurs types de maladies infectieuses (158,159), de la polyarthrite rhumatoïde (160), de l'utilisation de drogues avec le nombre d'utilisateurs de drogues par voie intraveineuse (161), de malformations congénitales (162), de la démence (163), etc..

**La méthode de capture-recapture permet d'estimer la taille d'une population à partir de plusieurs sources incomplètes, si l'on dispose de plusieurs sources de données individuelles avec un identifiant commun. Cette méthode est relativement facile à conduire et elle permet à faible coût d'estimer la prévalence ou l'importance réelle d'une pathologie dans une zone géographique et une période de temps donnée, quand cette dernière n'est pas ou peu surveillée ou du moins de manière imparfaite ou non exhaustive.**

**Dans le cadre de ce travail de thèse, et pour répondre à notre 2<sup>ème</sup> objectif, nous avons mis en œuvre l'application de cette méthodologie originale à la problématique de l'estimation de la prévalence de la douleur chronique chez les patients dépendants aux opioïdes traités par MSO (article 4).**



---

## **ARTICLE 4**

# **Prevalence of chronic pain in opioid-dependent patients using the capture-recapture method: a nationwide population-based study**

---



## RÉSUMÉ

### INTRODUCTION

La douleur chronique est un problème de santé majeur au niveau mondial avec à la fois un impact significatif sur la qualité de vie des patients et sur les coûts économiques (135). La douleur chronique et la dépendance aux opioïdes sont fréquemment associées avec des prévalences de la douleur pouvant varier de 37 à 62 % chez les patients traités par MTD (122,130–132,164) et de 36 % à 48 % chez les patients traités par BHD (124,131,134).

Cette large variabilité dans les estimations actuelles repose au moins en partie sur la diversité des populations sources étudiées, la variabilité des définitions de douleur chronique utilisées et des méthodologies employées. De plus, les études retrouvées dans la littérature sont toutes basées sur des études observationnelles, conduites sur de petits échantillons de patients.

Dans ce contexte où la représentativité et la généralisabilité ne sont pas forcément acquises, il est intéressant de proposer une méthode alternative qui a souvent été utilisée en épidémiologie. Récemment, cette méthode a été utilisée pour estimer la prévalence de la douleur chronique en population générale à partir des données de l'assurance maladie française (165). À ce jour, aucune étude centrée sur les patients dépendants aux opioïdes et basée sur la méthode de capture-recapture n'a été réalisée.

**L'objectif de cette étude vise à estimer la prévalence de la douleur chronique chez les patients dépendants aux opioïdes en utilisant la méthode de capture-recapture à partir de l'exploitation de la base de données exhaustive de l'assurance maladie française.**

## **MÉTHODE**

La méthode de capture-recapture utilisée pour identifier les patients douloureux chroniques dans cette étude repose sur l'exploitation de **trois sources de données** distinctes, issues du SNIIRAM.

**Chaque source va permettre d'identifier les patients traités par un MSO souffrant de douleur chronique (c'est la capture), le croisement et l'identification de patients communs entre les trois sources correspond à la recapture, étape qui va permettre ensuite la mise en œuvre, sous certaines conditions, d'une modélisation log-linéaire conduisant à l'estimation de la population totale de douloureux chroniques.**

### ▪ **Sources de données**

Le SNIIRAM couvre 98,8 % de la population française, soit plus de 66 millions de personnes. Cette base contient des données anonymisées de tous les régimes de l'Assurance Maladie de la naissance (ou immigration) au décès (ou émigration) de chaque patient, ce qui en fait l'une des plus grandes bases de données, homogène et continue, au niveau mondial (114). Trois bases de données chaînées entre elles par un identifiant commun anonymisé, le NIR (Numéro d'Inscription au Répertoire, unique attribué par l'INSEE dès la naissance) sont disponibles :

1. **les données d'hospitalisation issues du PMSI MCO**, avec le détail des diagnostics principaux et associés, codés selon la CIM-10 (**M-list**) ;
2. **les données d'hospitalisation partielle ou complète dans les structures spécialisées de traitement de la douleur**, avec le détail des diagnostics principaux, codés selon la CIM-10 (**C-list**) ;
3. **les données de remboursements des médicaments** délivrés en ville, identifiés par leurs codes ATC (**A-list**).

### ▪ **Les étapes de la capture et de recapture**

La capture correspond à l'identification de tous les patients douloureux chroniques (ayant bénéficié d'une délivrance de MTD ou BHD et âgés d'au moins 15 ans) dans chacune des trois sources de données entre 2015 et 2016 (figure 15) :

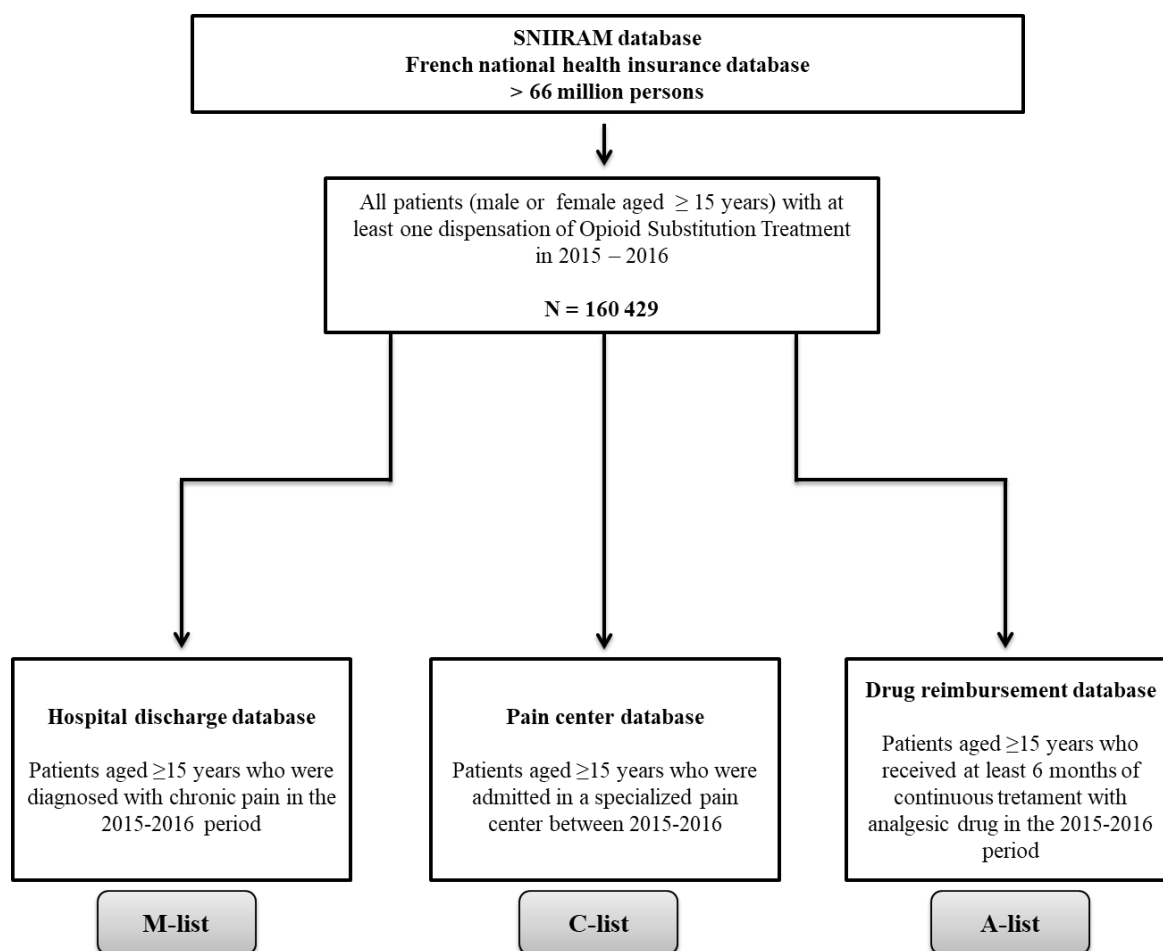


Figure 15 : flow-chart de la sélection des patients dans les trois sources de données du SNIIRAM entre 2015 et 2016.

- **M-list, hospitalisation MCO** : inclusion de tous les patients bénéficiant d'un MSO ayant eu un séjour avec un diagnostic principal ou associé de douleur chronique identifié par les codes CIM-10 R52.10 « douleur chronique irréductible neuropathique », R52.18 « douleur chronique irréductible autre » ou R52.2 « autres douleur chroniques » ;
- **C-list, hospitalisation dans les centres de la douleur** : inclusion de tous les patients bénéficiant d'un MSO ayant eu un séjour en centre de la douleur (les patients suivis en centre de la douleur sont par définition des patients douloureux chroniques) ;
- **A-list, médicaments remboursés** : tous les patients ayant bénéficié d'au moins six mois en continu d'une délivrance d'antalgiques ont été inclus : les antalgiques incluaient les opioïdes (codéine, dihydrocodéine, tramadol, opium, morphine, fentanyl, oxycodone, péthidine, buprénorphine), le paracétamol, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, le néfopam, les antimigraineux, ainsi que les médicaments de première et seconde ligne dans la douleur neuropathique (gabapentine, prégabaline, antidépresseurs tricycliques, duloxétine, venlafaxine, lidocaïne 5 %) en excluant les patients aux antécédents d'épilepsie ou de syndrome dépressif.



## Les 160 429 patients dépendants identifiés ont été appariés à une population contrôle de patients non-dépendants aux opioïdes, sur l'âge et le sexe selon un ratio 1/1.

Lorsque l'ensemble des patients douloureux chroniques ont été identifiés à partir de chacune des sources, **l'étape de recapture** consiste ensuite à croiser ces trois sources en identifiant les patients communs à travers leur identifiant unique anonymisé.

### ▪ Mise en œuvre de la capture-recapture

Les méthodes le plus souvent employées dans cette situation de trois sources correspondent à l'utilisation de la **modélisation log-linéaire** (151,166).

Pour trois sources, il existe pour un patient huit possibilités ( $2^3$ ) de présence ou d'absence dans une source donnée (figure 16A) : présence simultanée dans les trois (A), dans deux des trois sources (B, C, E), dans une des trois sources (D, F, G), et enfin absence des trois sources (X). Les données peuvent être présentées dans un tableau de contingence (figure 16B), dans lequel « 1 » correspond à la présence et « 0 » à l'absence dans une source.

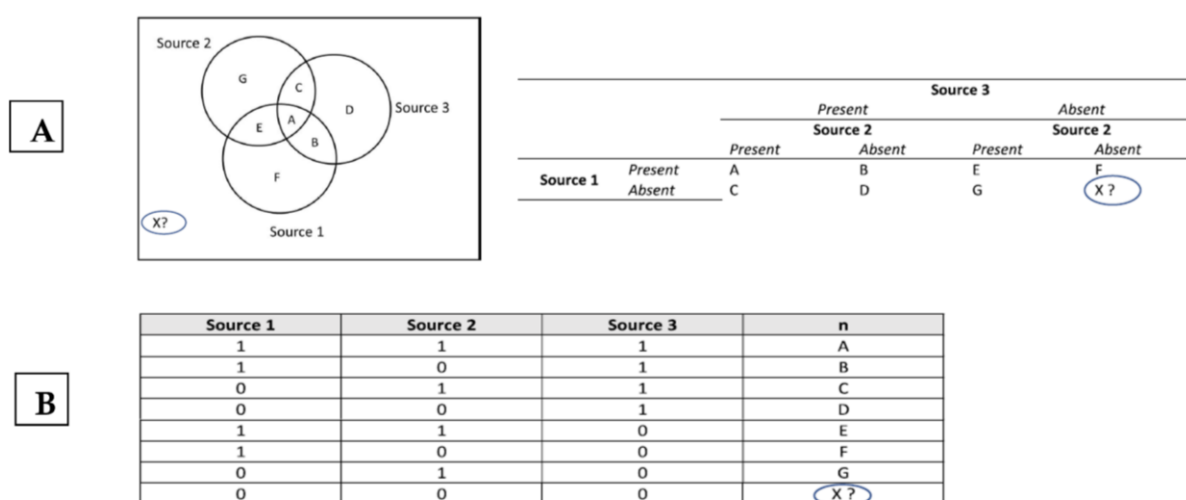


Figure 16 : A/ représentation du croisement de trois sources de données et tableau de contingence associé, « X ? » correspondant au nombre de cas identifiés dans aucune des sources ; B/ mise en forme des données selon un tableau de contingence combinant la présence (« 1 ») ou absence (« 0 ») dans chaque source de données, « n » correspondant aux effectifs pour chaque combinaison de sources.

L'étape suivante consiste à déterminer le modèle log-linéaire qui reproduit au mieux les données observées. Les estimations sont issues de la construction de **huit modèles log-linéaires** distincts (figure 17), allant du plus simple (indépendance entre chaque source, sans aucun terme d'interaction), au plus complexe (modèle saturé, incluant l'ensemble des trois termes d'interaction d'ordre un entre deux sources).

No.	Model description
1	A M C AM AC MC
2	A M C AC MC
3	A M C AM MC
4	A M C AM AC
5	A M C MC
6	A M C AC
7	A M C AM
8	A M C

Figure 17 : représentation des huit modèles log-linéaires différents selon les trois sources (A, M et C), le modèle « 8 » étant le plus simple (indépendance des sources entre elles) et le modèle « 1 » le plus complexe (modèle saturé, avec l'incorporation de l'ensemble des termes d'interaction possibles entre deux sources).

La stratégie de sélection du modèle le plus approprié repose sur la validité d'un modèle qui est elle-même basée sur l'adéquation aux données observées (151,166,167) : un modèle sera considéré adéquat si la **statistique de vraisemblance ( $G^2$ )**, aussi appelée test de la déviance) est non significative et la plus faible possible. Ensuite, deux critères supplémentaires sont utilisés : l'**AIC** (Akaike Information criterion) et le **BIC** (Bayesian Information Criterion). Ces deux critères sont les plus performants lorsqu'ils revêtent des valeurs les plus faibles possible (l'AIC du modèle saturé servant de référence étant de zéro). La sélection du modèle repose sur le principe de parcimonie (celui incluant le moins de termes d'interaction). Le choix du modèle final correspond à un compromis entre ces différents éléments de sélection.

Une fois le meilleur modèle sélectionné, la case structurellement vide correspondant aux cas absents des trois sources peut être estimée, l'estimation de la taille totale de la population étant obtenue par l'addition du nombre de patients présents dans ces trois sources et du nombre estimé de patients absents. La prévalence sera estimée en divisant cet effectif total par la population totale du groupe de patients considéré. Au total, quatre captures-recaptures ont été réalisées successivement (logiciel STATA 12.0 et la macro « RECAP » (168)), afin d'estimer tout d'abord la prévalence de la douleur chronique chez les patients dépendants et ensuite celle des patients traités spécifiquement par MTD d'une part et BHD d'autre part, et enfin celle de la population générale.

## RÉSULTATS

### Prévalence de la douleur chronique chez les patients dépendants aux opioïdes

Au total, entre 2015 et 2016, 12 765 patients dépendants aux opioïdes et douloureux chroniques ont été identifiés, dont la répartition dans les 3 sources de données est représentée dans la figure 18. L'âge médian était de 46 ans [38-51], le groupe d'âge le plus représenté était les 35-49 ans (50,6 %) et les patients étaient majoritairement des hommes (66,9 %).

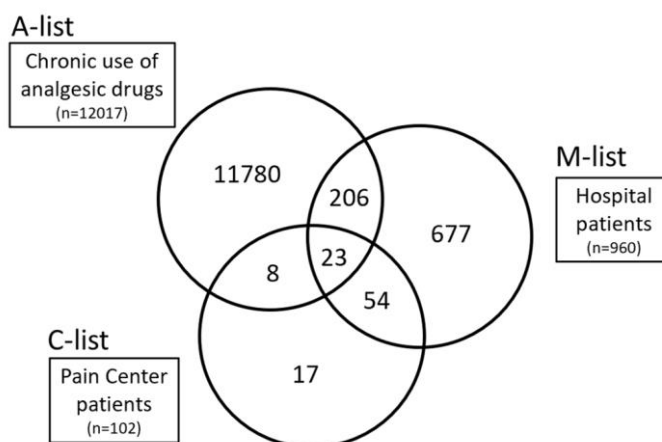


Figure 18 : patients dépendants aux opioïdes traités par MSO et douloureux chroniques identifiés dans les 3 sources de données.

Les 8 modèles log-linéaires ayant pu être construits sont représentés dans le tableau 13 et les 3 meilleurs étaient les modèles 2, 3 et 5 (meilleur compromis et meilleure précision pour le modèle 5). Les estimations de la prévalence de la douleur chronique étaient de **32,1 %** [IC 95 % : 28,6–36,3], **23,5 %** [14,8–46,2] et **31,1 %** [28,0– 34,9], respectivement.

No.	Chronic pain patients Model description	N	95%CI		df	G <sup>2</sup>	AIC	BIC
			low	high				
1	A M C AM AC MC	47804	26104	110103	6	0	0	0
2	<b>A M C AC MC</b>	<b>51478</b>	<b>45911</b>	<b>58168</b>	5	<b>0.04</b>	<b>-1.96</b>	<b>-1.91</b>
3	<b>A M C AM MC</b>	<b>37797</b>	<b>23903</b>	<b>74091</b>	5	<b>1.59</b>	<b>-0.41</b>	<b>-0.35</b>
4	A M C AM AC	12978	12881	13131	5	149.4	147.4	147.5
5	<b>A M C MC</b>	<b>49944</b>	<b>44902</b>	<b>55928</b>	4	<b>2.42</b>	<b>-1.58</b>	<b>-1.47</b>
6	A M C AC	41005	37335	45302	4	488.2	484.2	484.3
7	A M C AM	15297	14216	16920	4	353.9	349.9	350.0
8	A M C	40863	37376	44916	3	488.2	482.2	482.4

df: degrees of freedom; G<sup>2</sup>: goodness-of-fit test; AIC: Akaike information criterion; BIC: Bayesian information criterion; C, M or A are the three lists taken alone: the C-list (pain center patients), M-list (hospital patients) or A-list (chronic use of analgesic drugs > 6 months), respectively. AM, AC or MC are the interactions between the different lists

Tableau 13 : modélisations log-linéaires et estimations du nombre de patients dépendants aux opioïdes traités par MSO et douloureux chroniques.

▪ **Prévalence de la douleur chronique dans la population générale**

Au total, entre 2015 et 2016, 2 938 patients non dépendants aux opioïdes et douloureux chroniques ont été identifiés, dont la répartition dans les 3 sources de données est représentée dans la figure 19. L'âge médian était de 48 ans [41-53], le groupe d'âge le plus représenté était les 35-49 ans (46,9 %) et les patients étaient majoritairement des hommes (67,1 %).

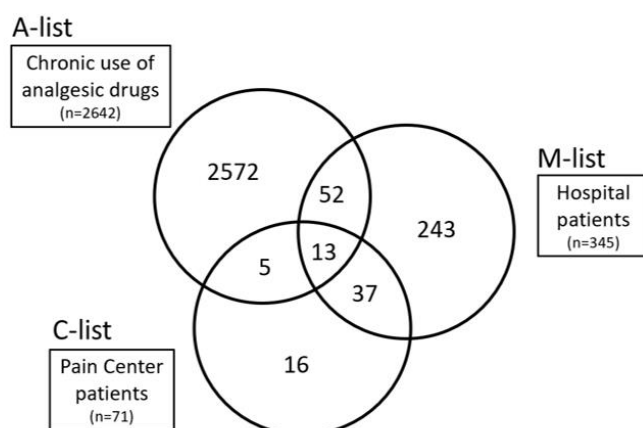


Figure 19 : patients non dépendants aux opioïdes et douloureux chroniques identifiés dans les 3 sources de données.

Les 8 modèles log-linéaires ayant pu être construits sont représentés dans le tableau 14 et les 3 meilleurs modèles log-linéaires étaient les modèles 2, 3 et 5 (meilleur compromis et meilleure précision pour le modèle 5). Les estimations de la prévalence de la douleur chronique étaient de **9,3 %** [IC 95 % : 7,42–12,1], **7,3 %** [4,00–18,4] et **8,6 %** [7,08–10,7], respectivement.

No.	Chronic pain patients Model description	N	95%CI		df	G <sup>2</sup>	AIC	BIC
			low	high				
1	A M C AM AC MC	17297	7346	55133	6	0	0	0
2	<b>A M C AC MC</b>	<b>14958</b>	<b>11898</b>	<b>19365</b>	<b>5</b>	<b>0.09</b>	<b>-1.91</b>	<b>-1.86</b>
3	<b>A M C AM MC</b>	<b>11683</b>	<b>6393</b>	<b>29552</b>	<b>5</b>	<b>1.83</b>	<b>-0.17</b>	<b>-0.12</b>
4	A M C AM AC	3050	2996	3141	5	77.99	75.99	76.04
5	<b>A M C MC</b>	<b>13851</b>	<b>11372</b>	<b>17244</b>	<b>4</b>	<b>2.02</b>	<b>-1.98</b>	<b>-1.87</b>
6	A M C AC	9118	7835	10789	4	268.79	264.79	264.9
7	A M C AM	3825	3434	4438	4	189.82	185.92	185.92
8	A M C	9329	8097	10900	3	269.27	263.27	263.43

df: degrees of freedom; G<sup>2</sup>: goodness-of-fit test; AIC: Akaike information criterion; BIC: Bayesian information criterion; C, M or A are the three lists taken alone: the C-list (pain center patients), M-list (hospital patients) or A-list (chronic use of analgesic drugs > 6 months), respectively. AM, AC or MC are the interactions between the different lists

Tableau 14 : modélisations log-linéaires et estimations du nombre de patients non dépendants aux opioïdes et douloureux chroniques.

▪ **Prévalence de la douleur chronique chez les patients traités par MTD**

Au total, entre 2015 et 2016, 3 691 patients traités par MTD et douloureux chroniques ont été identifiés, dont la répartition dans les 3 sources de données est représentée dans la figure 20. L'âge médian était de 44 ans [36-50], le groupe d'âge le plus représenté était les 35-49 ans (51,5 %) et les patients étaient majoritairement des hommes (66,7 %).

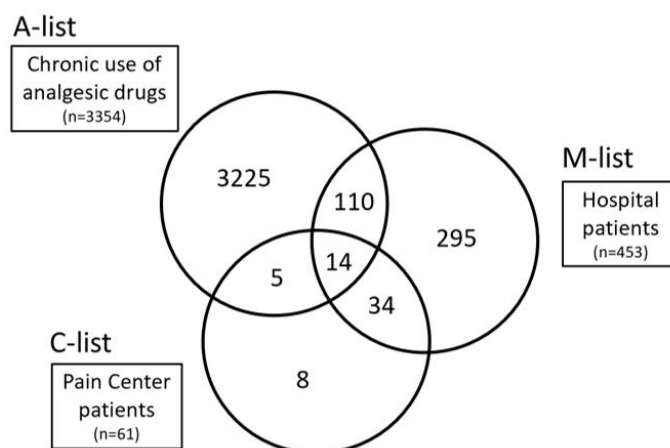


Figure 20 : patients dépendants aux opioïdes, traités par MTD et douloureux chroniques identifiés dans les 3 sources de données.

Les 8 modèles log-linéaires ayant pu être construits sont représentés dans le tableau 15 et les 3 meilleurs modèles log-linéaires étaient les modèles 2, 3 et 5 (meilleur compromis et meilleure précision pour le modèle 5). Les estimations de la prévalence de la douleur chronique étaient de **23,7 %** [IC 95 % : 20,5–28,0], **17,0 %** [10,4–39,9] et **23,3 %** [20,3–27,1], respectivement.

No.	Chronic pain patients Model description	N	95%CI		df	G <sup>2</sup>	AIC	BIC
			low	high				
1	A M C AM AC MC	9389	5262	25690	6	0	0	0
2	<b>A M C AC MC</b>	<b>12339</b>	<b>10635</b>	<b>14534</b>	5	<b>0.4</b>	<b>-1.60</b>	<b>-1.54</b>
3	<b>A M C AM MC</b>	<b>8851</b>	<b>5410</b>	<b>20752</b>	5	<b>0.09</b>	<b>-1.91</b>	<b>-1.86</b>
4	A M C AM AC	3760	3718	3838	5	72.4	70.35	70.41
5	<b>A M C MC</b>	<b>12115</b>	<b>10558</b>	<b>14084</b>	4	<b>0.81</b>	<b>-3.19</b>	<b>-3.08</b>
6	A M C AC	9736	8658	11070	4	248.2	244.23	244.34
7	A M C AM	4238	3929	4781	4	173.9	169.97	170.08
8	A M C	9842	8800	11118	3	248.5	242.66	242.66

df: degrees of freedom; G<sup>2</sup>: goodness-of-fit test; AIC: Akaike information criterion; BIC: Bayesian information criterion; C, M or A are the three lists taken alone: the C-list (pain center patients), M-list (hospital patients) or A-list (chronic use of analgesic drugs > 6 months), respectively. AM, AC or MC are the interactions between the different lists

Tableau 15 : modélisations log-linéaires et estimations du nombre de patients dépendants aux opioïdes, traités par MTD et douloureux chroniques.

▪ **Prévalence de la douleur chronique chez les patients traités par BHD**

Au total, entre 2015 et 2016, 9 074 patients traités par BHD et douloureux chroniques ont été identifiés, dont la répartition dans les 3 sources de données est représentée dans la figure 21. L'âge médian était de 47 ans [40-52], le groupe d'âge le plus représenté était les 35-49 ans (50,2 %) et les patients étaient majoritairement des hommes (67 %).

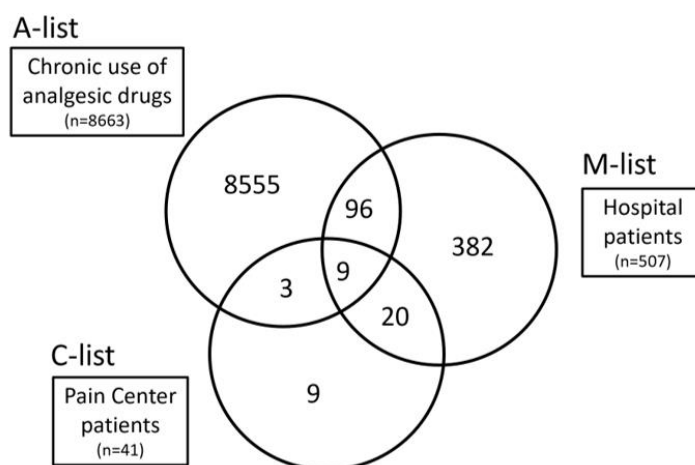


Figure 21 : patients dépendants aux opioïdes, traités par BHD et douloureux chroniques identifiés dans les 3 sources de données.

Les 8 modèles log-linéaires ayant pu être construits sont représentés dans le tableau 16 et les 3 meilleurs modèles log-linéaires sont les modèles 2, 3 et 5 (meilleur compromis et meilleure précision pour le modèle 5). Les estimations de la prévalence de la douleur chronique étaient de **39,8 %** [IC 95 % : 33,5–47,9], **32,0 %** [15,4–100] et **38,4 %** [32,7–45,7], respectivement.

No.	Chronic pain patients Model description	N	95%CI		df	G <sup>2</sup>	AIC	BIC
			low	high				
1	A M C AM AC MC	55030	19494	256371	6	0	0	0
2	<b>A M C AC MC</b>	<b>43115</b>	<b>36385</b>	<b>51926</b>	<b>5</b>	<b>0.15</b>	<b>-1.85</b>	<b>-1.79</b>
3	<b>A M C AM MC</b>	<b>34738</b>	<b>16731</b>	<b>124691</b>	<b>5</b>	<b>1.82</b>	<b>-0.18</b>	<b>-0.13</b>
4	A M C AM AC	9245	9145	9446	5	66.79	64.79	64.84
5	<b>A M C MC</b>	<b>41630</b>	<b>35486</b>	<b>49547</b>	<b>4</b>	<b>1.94</b>	<b>2.06</b>	<b>-1.95</b>
6	A M C AC	35254	30503	41273	4	204.1	200.1	200.2
7	A M C AM	11614	10212	14178	4	151.08	147.08	147.19
8	A M C	34765	30278	40394	3	204.53	198.53	198.69

df: degrees of freedom; G<sup>2</sup>: goodness-of-fit test; AIC: Akaike information criterion; BIC: Bayesian information criterion; C, M or A are the three lists taken alone: the C-list (pain center patients), M-list (hospital patients) or A-list (chronic use of analgesic drugs > 6 months), respectively. AM, AC or MC are the interactions between the different lists

Tableau 16 : modélisations log-linéaires et estimations du nombre de patients dépendants aux opioïdes, traités par BHD et douloureux chroniques.

## CONCLUSION

A notre connaissance, il s'agit de la première étude qui a estimé la prévalence de la douleur chronique chez les patients dépendants traités par MSO en utilisant la méthode de capture-recapture. La prévalence de la douleur chronique était presque 4 fois plus élevée chez les patients dépendants, **31,1 %** [28,0–34,9] *vs* **8,6 %** [7,08–10,7] chez les patients en population générale. Quant à la prévalence de la douleur chronique chez les patients traités par MTD, elle a été estimée à **23,3 %** [20,3–27,1] variant de **17,0 %** à **23,7 %**, et celle des patients traités par BHD à **38,4 %** [32,7–45,7], variant de **32,0 %** à **39,8 %**.

Les principaux éléments de discussion de cette étude se sont articulés autour de la validité externe et de la fiabilité des résultats obtenus, en se focalisant sur :

### 1. Les prévalences estimées :

- **Prévalence de la douleur chronique chez les patients dépendants traités par MTD ou BHD** : aucune étude sur base de données évaluant la prévalence de la douleur chronique chez les patients traités par MTD ou BHD n'a été retrouvée dans la littérature. Toutefois, quatre études observationnelles classiques portant sur des échantillons de faibles effectifs étaient disponibles et ont fourni des estimations de la prévalence de la douleur chronique : trois chez les patients MTD (estimations de 37 % à 55,3 %, (16,132,169)) et une autre chez les patients BHD (48,5 % (134)). Une comparaison quantitative avec nos estimations de prévalence est difficile en raison de l'utilisation de méthodologies différentes. Cependant, nos estimations de prévalence sont globalement plus faibles. Selon Dunn et al, les patients traités par MTD ou BHD présentaient une prévalence similaire de douleur chronique (131), tandis que nos estimations montrent une prévalence plus élevée de douleur chronique chez les patients traités par BHD.
- **La comparaison de la prévalence de la douleur chronique chez les patients dépendants aux opioïdes à celle de la population générale** : de nombreuses études ont fourni des estimations de la prévalence de la douleur chronique dans la population générale, allant de 8,7 % à 64,4 %, avec une moyenne combinée de 31 % dans la revue systématique et méta-analyse de Steingrimsdottir et al (136). Au mieux, une comparaison indirecte est possible, mais est souvent biaisée par un âge moyen supérieur et une proportion supérieure de femmes dans la population générale, comparativement à la population de patients dépendants aux opioïdes. En effet, plusieurs études ont montré que la prévalence de la douleur chronique était plus élevée chez les femmes et augmentait avec l'âge (137,139,141,165,170–173). Il est intéressant de noter que notre étude a permis de réaliser une comparaison directe et ajustée entre les patients

dépendants aux opioïdes et la population générale, montrant que les patients dépendants présentaient un risque presque quatre fois plus élevé de douleur chronique. Ce constat est parfaitement cohérent avec les données de la littérature (14–16).

2. Les forces de la méthode capture-recapture :

- La méthode à trois sources est puissante et représente une force majeure, car elle permet de limiter la plupart des biais habituellement rencontrés,
- La prise en compte de l'ensemble de la population à travers l'exploitation de la base exhaustive permet de s'affranchir des biais de sélection et de la problématique de généralisation des résultats
- Le croisement de plusieurs sources de données est tout à fait superposable à la prise en charge globale des patients dans le domaine de la douleur chronique qui est elle-même fractionnée entre soins primaires, hôpitaux classiques et structures spécialisées dans la douleur.

3. Les limites et sources de biais potentiels de la méthode capture-recapture : en effet, les résultats et leur validité dépendent du risque potentiel de violation de certaines conditions d'application. En pratique, il est raisonnable de supposer que les conditions d'application en lien avec 1/l'identification de tous les cas communs entre les sources, 2/ la nécessité d'une population d'étude fermée et 3/ la similarité des périodes et zones d'étude entre les sources, sont valables. En revanche, les hypothèses d'indépendance et d'homogénéité peuvent être discutées :

- La problématique de la dépendance entre les sources est en fait surmontée par la prise en compte dans la modélisation log-linéaire des termes d'interaction entre 2 sources,
- Le risque de violation de l'hypothèse d'homogénéité des captures a été au moins partiellement minoré, en stratifiant notre population sur la classe d'âge et le sexe, ce qui n'a pas modifié les estimations obtenues.

**Cette étude originale a permis de fournir pour la première fois une estimation de la prévalence de la douleur chronique chez les patients dépendants traités par MSO en France, à partir de la méthode de capture-recapture. Cette méthode a un intérêt incontestable compte tenu de la rapidité d'obtention et de la fiabilité/précision des estimations, de la facilité de sa mise en œuvre et de son coût tout à fait négligeable comparativement aux études ou enquêtes de terrain classiques.**



Au total, devant l'importance de la prévalence de la douleur chronique chez les patients dépendants aux opioïdes traités par MSO, une évaluation clinique (repérage systématique) et une prise en charge adaptée, notamment pharmacologique, doivent s'imposer. Or, il semblerait, comme nous l'avons discuté précédemment, que cette prise en charge soit insuffisante, conduisant un certain nombre de patients à développer des comportements de nomadisme médical à la recherche d'un soulagement adéquat de leur douleur. Aucune étude française ne s'est intéressée à la description de la prise en charge antalgique des patients dépendants aux opioïdes traités par MSO et douloureux chroniques, en vie réelle. Cela fera l'objet de la 3<sup>ème</sup> partie de ce travail de thèse.

## Prevalence of chronic pain in opioid-dependent patients using the capture-recapture method: a nationwide population-based study

Jessica DELORME<sup>a,b</sup>, Chouki CHENAF<sup>a,b</sup>, Célian BERTIN<sup>a,b</sup>, Noémie Delage<sup>a</sup>, Alain ESCHALIER<sup>a,b,c</sup>,  
Denis ARDID<sup>a</sup>, Nicolas AUTHIER<sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup> Université Clermont Auvergne, CHU Clermont-Ferrand, Inserm, Neuro-Dol, Service de Pharmacologie médicale, Centres Addictovigilance  
et Pharmacovigilance, Centre Evaluation et Traitement de la Douleur, F-63001, Clermont-Ferrand

<sup>b</sup> Observatoire Français des Médicaments Antalgiques (OFMA) / French monitoring centre for analgesic drugs, Université Clermont Auvergne  
- CHU Clermont-Ferrand, F-63001 Clermont-Ferrand

<sup>c</sup> Institut Analgesia, Faculté de Médecine, BP38, F-63001, Clermont-Ferrand

**Corresponding Author:** Jessica DELORME

**Address:** Centre Hospitalier Universitaire de Clermont-Ferrand, Centre Addictovigilance  
Auvergne (CEIP), Service de Pharmacologie Médicale, 58 rue Montalembert BP69, 63003  
CLERMONT-FERRAND, FRANCE

**Tel:** +33 (0)4 73 751 822

**Fax:** +33 (0)4 73 751 823

**E-mail address:** [jdelorme@chu-clermontferrand.fr](mailto:jdelorme@chu-clermontferrand.fr)

**Conflict of interest:** All authors have no conflict of interest to declare.

**Research funding sources:** No funding sources were provided.

**Contributors:** All authors participated sufficiently in the work to take responsibility for  
authorship and publication. NA developed the concept and devised the study. JD had full access  
to all the data in the study and attests to the integrity of the data and the accuracy of the data  
analysis, as well as writing the first draft of the manuscript. CC oversaw the literature searches  
and summaries of previous related works. Ms. NA, AE, DA, CB and CC provided revision of  
the intellectual content and final approval of the manuscript.

## Abstract

**Background and Aim** Few small-sample studies all based on classical surveys with their inherent limits have focused on the prevalence of chronic pain (CP) in opioid-dependent patients (ODP). Capture-recapture methods are increasingly used in epidemiology to provide estimates of chronic conditions but they have never been used in the context of CP in ODP. This study aims at estimating the prevalence of CP in ODP using the capture-recapture technique in a nationwide healthcare database.

**Design** Cross-sectional study using the capture-recapture method.

**Settings** All data were retrieved from three French exhaustive medical-administrative databases that were crossed: the prescription drug database (A-list), the national hospital database (M-list), and the pain center database (C-list).

**Participants** In 2015-2016, 160,429 ODP, male or female  $\geq 15$  years, treated with methadone (MMP) or buprenorphine (BMP) were identified and age- and gender-matched in a 1:1 ratio with 160,429 non-ODP. All patients treated with analgesic drugs for  $\geq 6$  months (A-list) or diagnosed with CP (M and C-list) were included.

**Measurement** Capture-recapture analyses were performed to provide CP estimates with their 95% confidence intervals [95% CI], using log-linear modelizations.

**Findings** A total of 12,765 ODP and 2,938 non-ODP with CP were captured. Most patients were male (67%), median ages for ODP and non-ODP were 46 (38-51) and 48 (41-53) years, respectively. The estimated prevalence of CP in ODP and non-ODP ranged from 23.6% [95% CI: 14.9-46.2] to 32.1% [28.6-36.3] and from 7.29% [3.98-18.4] to 9.32% [7.42-12.1], respectively. The estimated prevalence of CP in MMP and BMP ranged from 17.0% [10.4-39.9] to 23.7% [20.5-28.0] and from 32.0% [15.4-100] to 39.8% [33.5-47.9], respectively.

**Conclusion** This first study based on a comprehensive nationwide database and using the capture-recapture method showed a high prevalence of CP in ODP, three to four-fold that in the general population.

## **INTRODUCTION**

Chronic pain (CP) is a recognized health problem worldwide with significant impact on both patient's quality of life and on economic cost (1). CP and opioid use disorder are frequently intertwined with prevalence of CP ranging from 37-62% in methadone-maintained patients (MMP) and from 36-49% in buprenorphine-maintained patients (BMP) (1–10). These pain prevalence estimates vary widely which may at least partly due to the use of different definitions of CP in terms of duration, severity, or location, and due to methodological issues (interview studies or questionnaire studies). In this context, an interesting method called “capture-recapture” could represent a valuable alternative technique to community surveys.

The capture-recapture method refers to a statistical inference method commonly used in ecology to estimate the size of an animal population (11). Currently, this method is also applied in the field of epidemiology and has been used in several epidemiological studies to estimate the prevalence of a number of medical conditions such as diabetes (12), tuberous sclerosis (13), rheumatoid arthritis (14), cancer (15), and hospitalizations related to drug abuse (16). Using this method, we previously published reliable prevalence estimates of CP in the French general population (17). However, the capture-recapture method has never been applied to the estimation of the prevalence of CP in opioid-dependent patients. We propose to carry out an epidemiological study using the capture-recapture method on exhaustive French data to estimate the prevalence of CP in opioid-dependent patients.

## **METHODS**

### **The capture-recapture principle**

This method was fully described elsewhere (17). Briefly, the overall principle of the capture-recapture method that was first developed in zoology consists in capturing a part of an animal population, to mark it and release it. Subsequently, another capture among the same animal population is performed and the number of tagged animals in this second sample is counted, this is the recapture step. Since the number of animals marked in the second sample is proportional to the number of animals marked in the total population, an estimate of the size of the total animal population can be obtained by dividing the number of animals marked by the proportion of animals marked in the second sample.

In epidemiology, the application of the capture-recapture method consists in having overlapping lists of individuals in the target population identified from medico-administrative data sources.

This is considered equivalent to multiple captures and recaptures in zoology in order to estimate the size of a closed wild animal population. In the present study, three overlapping data sources were used to identify opioid-dependent patients with CP.

### **Data sources**

The SNIIRAM (Système National d'Informations Inter-Régime de l'Assurance Maladie) database, which covers 98,8% of the French population (>66 million people) (18), merges three databases allowing different characterization of CP patients between January 1, 2015, and December 31, 2016: (i) the drug reimbursement database, consisting of all drug prescriptions and reimbursements identified by their specific ATC (Anatomical Therapeutic Classification) codes; (ii) the hospital-discharge database, including admissions in medical, surgical, and obstetrical units, with medical diagnoses coded according to the ICD-10 (International Classification of Disease, version 10), and (iii) the pain center database including full or partial hospitalizations with medical diagnosis codes according to the ICD-10 (Figure 1).

The use of these anonymized data for medical research has been approved by the French data protection authority (CNIL).

## **Population**

All opioid-dependent patients (ODP), male or female  $\geq 15$  years old, treated with methadone or buprenorphine $\pm$ naloxone between 1<sup>st</sup> January 2015 and 31<sup>st</sup> December 2016 were included and age- and gender-matched in a 1:1 ratio with non-ODP (control group). Patients treated with methadone in the context of refractory cancer pain in palliative care unit (ICD-10 code: Z515) were excluded.

## **Description of the three sources / capture and recapture stages**

The drug reimbursement database was the first source used. All analgesic drugs were identified using their specific ATC codes: strong and weak analgesic opioids (ATC code: N02A), non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, M01A), paracetamol (N02BE01), nefopam (N02BG06), and antimigraine drugs (N02C). Analgesic drugs currently recommended for the treatment of neuropathic pain were also included: anticonvulsants (gabapentin N03AX12, pregabalin N03AX16), tricyclic antidepressants (clomipramine N06AA04, amitriptyline N06AA09), and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs: duloxetine N06AX21, venlafaxine N06AX16), lidocaine medicated plaster (N01BB02) (19). Patients with a previous history of epileptic or mental health disorders were excluded since antidepressants or antiepileptic drugs are also commonly used in these indications. As proposed by Chenaf et al (17), a 6-month duration of continuous analgesic treatment with less than 35 days between two consecutive dispensations was used to identify CP patients. The corresponding A-list was composed of ODP aged  $\geq 15$  years treated for at least 6 months with analgesic drugs in 2015-2016. For the control group, the A-list corresponded to non-ODP aged  $\geq 15$  years treated for at least 6 months with analgesic drugs in 2015-2016.

The national hospital discharge was the second data source: all patients admitted for CP as a principal or associated diagnosis (ICD-10 codes: R5210, R5218, and R522) were identified. The corresponding M-list was composed of ODP aged  $\geq 15$  years with a CP diagnosis in 2015-2016. For the control group, the M-list corresponded to non-ODP aged  $\geq 15$  years with a CP diagnosis in 2015-2016.

The French specialized pain center database constituted the third source. CP as a principal diagnosis was identified with the same three ICD-10 codes R5210, R5218 and R522. The corresponding C-list was composed of ODP aged  $\geq 15$  years admitted in a specialized pain center with a CP diagnosis in 2015-2016. For the control group, the C-list corresponded to non-ODP aged  $\geq 15$  years admitted in a specialized pain center with a CP diagnosis in 2015-2016.

The next step corresponding to the recapture stage consisted in identifying common patients among the three sources (A, M, and C lists) using their unique and anonymized identifier, the NIR (national identification number). The recapture information i.e. source-overlaps can be used to perform the capture-recapture analysis under appropriate assumptions.

Four capture-recapture analyses were conducted to estimate the prevalence of CP among: (i) the whole ODP population, (ii) the control group of non-ODP, (iii) MMP, and (iv) BMP subgroups.

### **The capture-recapture method and prevalence estimates**

The method was fully described elsewhere (17). Briefly, several methods are available to model capture-recapture data and log-linear models have been largely used (20,21). The data arranged in a  $2^3$  contingency table, where 3 represents the total number of distinct sources, allowed to conduct a three-source analysis by fitting eight log-linear models, using the STATA's user-written "recap" program for standard three-source capture-recapture analysis (22). The prevalence estimates were derived from one of the eight models, from the independent model ("A M C" model) to the more complex and saturated model (including all two-source interactions, "A M C AM AC MC"). The model selection strategy has been validated and described elsewhere (20,21). Briefly, three parameters are used to assess how well a particular model fit the data: the log likelihood-ratio test also called the deviance or  $G^2$ , the Akaike's Information Criterion (AIC), and the Bayesian Information Criterion (BIC). The most appropriate model to select should offer the best balance between the lowest  $G^2$ , the lowest AIC and BIC, taking into account the principle of the most parsimonious model (i.e. that includes less two-source interaction terms).

The validity and the accuracy of the prevalence estimates provided by the capture-recapture technique relies on four underlying assumptions: (i) the population is assumed to be closed i.e. no individuals were born, died, or migrated during the study period; (ii) a perfect linkage of patients between each sources (i.e. no matching error); (iii) the data sources have to be independent from each other; (iv) the homogeneity of capture i.e. for a given source, patients whatever their characteristics should have the same probability of being captured in a source.

The prevalence of CP was calculated using, (i) the number of patients estimated from the selected model, divided by (ii) the total number of patients in each of the 4 groups in 2015-

2016: the ODP (n=160,429), the matched non-ODP (n=160,429), the MMP (n=51,972), and BMP subgroups (n=108,457).

Categorical data were expressed as frequency and percentage, quantitative data as mean±standard deviation or as median±interquartile range (IQR). All statistical analyses were conducted using Stata 12.0 software for Windows (Statacorp LP, College Station, Texas, USA).

## Results

In 2015-2016, a total of 160,429 ODP treated with an opioid substitution treatment were identified, 73.0% of whom were male, with a mean age of  $40.3 \pm 9.9$  years. These patients were sex and age-matched with 160,429 non-ODP from the general population.

### Prevalence of CP in ODP

In 2015-2016, 12,017 chronic pain ODP were collected from the A-list, 960 from the M-list and 102 from the C-list (figure 2A). Their detailed characteristics are presented in supplementary table 1A. After cross-referencing, the three data sources led to the identification of 12,765 chronic pain ODP (Table 1). The median age of captured patients was 46 (IQR: 38-51), half of the patients were in the '35-49' age group, with a majority of male (66.9%). Low-income patients accounted for 21.9%. Cancer and diabetes were found in 5.6% and 5.8% of the chronic pain ODP, respectively. The most frequently prescribed analgesics were paracetamol (56.3%), NSAIDs (49.7%), weak opioids (41.0%), strong opioids (15.1%), and gabapentinoid anticonvulsivants (13.0%). (Table 1).

The three models that obtained the best balance between the lowest deviation ( $G^2$ ), BIC, and AIC were (Table 2A): (1) model 2 (two interaction terms) with an estimation of 51,478 patients [95% CI: 45,911-58,168], i.e a CP prevalence of 32.1% (51,478/160,429) [95% CI: 28.6-36.3]; (2) model 3 (two interaction terms) with an estimation of 37,797 patients [23,903-74,091], i.e a CP prevalence of 23.6% (37,797/160,429) [14.9-46.2]; (3) model 5 that, compared to models 2 and 3, represented a better parsimonious model (one interaction term). It provided an estimation of 49,944 patients [44,902-55,928], i.e a CP prevalence of 31.1% (49,944/160,429) [28.0-34.9]. The sensitivity analysis showed a best precision for model 5 with  $\pm 3.45\%$  vs.  $\pm 3.85\%$  for model 2 vs.  $\pm 15.7\%$  for model 3 and vs.  $\pm 26.2\%$  for the saturated model (model 1, with all possible two-source interactions) (Supplementary table 2A).



### **Prevalence of CP in non-ODP**

In 2015-2016, 2,642 chronic pain non-ODP were captured from the A-list, 345 from the M-list and 71 from the C-list (Figure 2B). Their detailed characteristics are presented in supplementary table 1B. After cross-referencing, the three data sources led to the identification of 2,938 chronic pain non-ODP (Table 1). The median age of captured patients was 48 (IQR: 41-53), with a majority of male 67.1%, almost half of the patients were in the '35-49' age group. Low-income patients accounted for 22.1%. Cancer and diabetes were found in 5.4% and 5.5% of the patients, respectively. The most frequently prescribed analgesics were paracetamol (53.5%), NSAIDs (49.4%), weak opioids (46.6%), gabapentinoid anticonvulsivants (16.6%), and strong opioids (10.7%) (Table 1).

The three models that achieved the best balance between the lowest deviation ( $G^2$ ), BIC, and AIC were (Table 2B): (1) model 2 (two interaction terms) with an estimation of 14,958 patients [95% CI: 11,898-19,365], i.e a CP prevalence of 9.32% (95% CI: 14,958/160,429) [7.42-12.1]; (2) model 3 (two interaction terms) with an estimation of 11,683 patients [6,393-29,552], i.e a CP prevalence of 7.28% (11,683/160,429) [3.98-18.4]; (3) model 5 that, compared to models 2 and 3, represented a more parsimonious model (one interaction term). It provided an estimation of 13,851 patients [11,372-17,244], i.e a CP prevalence estimate of 8.63% (13,851/160,429) [7.09-10.7]. The sensitivity analysis showed a best precision for model 5 with  $\pm 1.81\%$  vs.  $\pm 2.34\%$  for model 2 vs.  $\pm 7.21\%$  for model 3 and vs.  $\pm 14.9\%$  for the saturated model (model 1) (Supplementary table 2B).

Overall, compared to non-ODP, ODP had a significantly 3- to 4-fold higher prevalence of chronic pain,  $p < 0.0001$ .

### **Prevalence of chronic pain in methadone (MMP) and buprenorphine-maintained patients (BMP)**

In 2015-2016, 3,691 chronic pain MMP were identified after cross-referencing the three data sources (Table 1) (3,354 from the A-list, 453 from the M-list, and 61 from the C-list (Figure 2C)) versus 9,074 chronic pain BMP (Table 1) (8,663 from the A-list, 507 from the M-list, and 41 from the C-list (Figure 2D)). Their detailed characteristics are presented in supplementary tables 1C and 1D. The median ages were 44 years (36-50) in MMP and 47 (40-52) in BMP. Both in MMP and BMP, half of the patients were in the '35-49' age group, two-thirds of patients were male. The most frequently prescribed analgesics were paracetamol (45.2% vs 59.0%),

NSAIDs (44.6% vs 50.2%) and weak opioids (38.2% vs 40.0%), in MMP and BMP respectively (Table 1).

In MMP, the three models that showed the best balance between the lowest deviation ( $G^2$ ), AIC, and BIC, were: (1) model 2 (two interaction terms) with an estimation of 12,339 patients [95% CI: 10,635-14,534], i.e a CP prevalence of 23.7% (12,339/51,972) [95% CI: 20.5-28.0]; (2) model 3 (two interaction terms) with an estimation of 8,851 patients [5,410-20,752], i.e a CP prevalence of 17.0% (8,851/51,972) [10.4-39.9]; (3) model 5 that, compared to models 2 and 3, represented a more parsimonious model (one interaction term) and led to an estimation of 12,115 patients [10,558-14,084], i.e a CP prevalence of 23.3% (12,115/51,972) [20.3-27.1] (Table 2C). The sensitivity analysis showed a best precision for model 5 with  $\pm 3.40\%$  vs.  $\pm 3.75\%$  for model 2 vs.  $\pm 14.8\%$  for model 3 and vs.  $\pm 19.7\%$  for the saturated model (model 1) (Supplementary table 2C).

In BMP, the three models that achieved the best balance between the lowest deviation ( $G^2$ ), AIC, and BIC, after log-linear regression, were: (1) model 2 (two interaction terms) with an estimation of 43,115 patients [95%CI: 36,385-51,926], i.e a CP prevalence of 39.8% (43,115/108,457) [33.5-47.9]; (2) model 3 (two interaction terms) with an estimation of 34,738 patients [16,731-124,691], i.e a CP prevalence of 32.0% (34,738 /108,457) [15.4-100]; (3) model 5 that, compared to models 2 and 3, represented a more parsimonious model (one interaction term) with an estimation of 41,630 patients [35,486-49,547], i.e a CP prevalence of 38.4% (41,630/108,457) [32.7-45.7] (Table 2D). The sensitivity analysis showed a best precision for model 5 with  $\pm 6.50\%$  vs.  $\pm 7.20\%$  for model 2 vs.  $\pm 42.3\%$  for model 3 and vs.  $\pm 41.0\%$  for the saturated model (model 1) (Supplementary table 2D).

Compared to MMP, BMP had a significant almost 2-fold higher prevalence of CP,  $p < 0.0001$ .

## Discussion

To our knowledge, this is the first epidemiological study that estimates the prevalence of chronic pain in opioid-dependent patients (ranging from 23.6% [14.9-46.2] to 32.1% [28.6–36.3]) compared to a sex and age-matched control group of non-opioid-dependent patients (ranging from 7.28% [3.98-18.4] to 9.32% [7.42–12.1]), based on the capture-recapture method using a comprehensive and large national database. Few studies in the international literature data focused on the prevalence of chronic pain in opioid-dependent patients, often with small samples of patients ( $n=105$  (10) to 611 (5)) essentially on methadone treatment, and with

differences in the survey methodology or the definition of chronic pain or its severity, altogether leading to a great variation in prevalence estimates of chronic pain in opioid-dependent patients. Using a 6-month duration of pain, no studies assessing the prevalence of chronic pain both in MMP or BMP was retrieved in the literature data. However, four studies with small sample sizes were available and provided prevalence estimates of chronic pain using a 6-month duration of pain, three focusing on MMP (estimates from 37% to 55.3%, (7,8,23)), and another one on BMP (48.5%, (9)). A quantitative comparison with our prevalence estimates is difficult because of the use of different methodologies. However, our prevalence estimates are lower both for MMP (17.0-23.7%) or BMP (32.0-39.8%). According to Dunn et al., methadone or buprenorphine patients had a similar prevalence of chronic pain (4), while our estimates showed a higher prevalence of chronic pain in buprenorphine than in methadone-maintained patients.

Some other studies defined chronic pain as lasting at least 3 months, and their prevalence estimates varied from 41.9% to 68.0% (4,10) for opioid-dependent patients on buprenorphine or methadone, from 37.8% to 62.0% for methadone patients (3–6) and from 36.0% to 43.3% for buprenorphine patients (2,4).

A recent systematic review including 86 studies of chronic pain prevalence was not able to assess the effect of the definition of chronic pain on prevalence estimates with a persisting high heterogeneity across studies even “after controlling for many of the potential methodological factors” (24). To date, there is still no consensus of the duration of pain, however an IASP (International Association for the Study of Pain) expert group has proposed that a 6-month duration would be better than 3 months for research objectives (25).

The comparison of the prevalence of chronic pain in opioid-dependent patients with that of the general population is challenging: while many studies have provided prevalence estimates of chronic pain in the general population, ranging from 8.7% to 64.4%, with a pooled mean of 31% according to Steingrimsdottir et al (24), at best only an indirect comparison is possible but is often biased by a higher mean age and a higher proportion of women in the general population compared to the opioid-dependent population. Indeed, several studies showed that the prevalence of chronic pain was higher in female and increased with age (17,26–32). Interestingly, the present study provided a direct and adjusted comparison between opioid-dependent patients and the general population, showing that opioid-dependent patients had a 3- to 4-fold higher risk of chronic pain compared to age and sex-matched non-opioid-dependent patients. These findings are consistent with literature data reporting that chronic pain was more prevalent among opioid-dependent patients than among the general population (4,8,33). Several hypotheses may support these findings. Compared to the general population, opioid-dependent

patients may display particular characteristics regarding pain and the treatment of pain: (i) a number of evaluations of pain in the opioid-dependent population have reported that these patients may be more sensitive to pain than non-dependent patients (opioid-induced hyperalgesia) (34–36); (ii) opioid-dependent patients present more frequently severe medical and psychiatric comorbidities that are more frequently associated with chronic pain (33,37–39); (iii) opioid withdrawal symptoms often include pain and may contribute to maintaining or aggravating chronic pain (40); (iv) opioid-dependent patients are more likely to receive inadequate pain treatment for several reasons: practitioners are reluctant to prescribe opioid analgesics (opiophobia) because of concerns about the risk of relapse, the risk of misuse and diversion (5,41,42), and the risk of overdose that is related to the phenomenon of opioid tolerance (43,44).

### ***Strengths and limitations***

The first strength of this study lies in the use of a comprehensive national database with an exhaustive identification of a large number of opioid-dependent patients (more than 160,000). While very few studies with small sample sizes are available, the present study is important since it is by far the most powerful to reliably estimate the prevalence of chronic pain. Moreover, usual biases (selection bias and generalization of the findings) arising from classical survey methods (questionnaires, face-to-face interviews...) are avoided. Furthermore, using the capture-recapture method in the context of chronic pain is particularly interesting since it takes into account the multidisciplinary management of pain which is often split between primary care facilities, hospitals, and pain centers. Additionally, the use of three sources represents a major strength since it allows to limit the usual biases encountered in the capture-recapture method. It has even been proposed to resort to capture-recapture techniques for comprehensive surveys (45). Although the implementation of this method is straightforward and less expensive than classical surveys, a number of methodological issues to the capture-recapture technique should be considered owing to the possible violation of underlying assumptions: (i) the first assumption corresponds to a closed population. Actually, this condition cannot be totally achieved since the possibility of migrations or deaths could not be totally excluded. However, this condition could be relaxed by the limitation of the period study to two years, offering a reasonable degree of stability of the opioid-dependent patient population; (ii) Common patients across sources must be identified correctly. This condition is easily satisfied since the patients in our database are uniquely identified by their NIR (national identification number) allowing a perfect record-linkage; (iii) the independence of sources may be difficult to be respected.

However, it is important to note that log-linear models with three sources have been proposed precisely to account for dependence between sources so that this assumption is also reasonably met with the introduction of interaction terms in the final chosen model; (iv) the assumption of homogeneity across sources is likely to be violated since the probability of ascertainment for any single source may depend on several covariables such as age, sex, or chronic pain severity. Stratification on available covariates could at least partly reduced the potential heterogeneity between sources. Supplementary stratified analyses on age and sex have been performed (Supplementary figure 1) and did not modify significantly the chronic pain prevalence estimates.

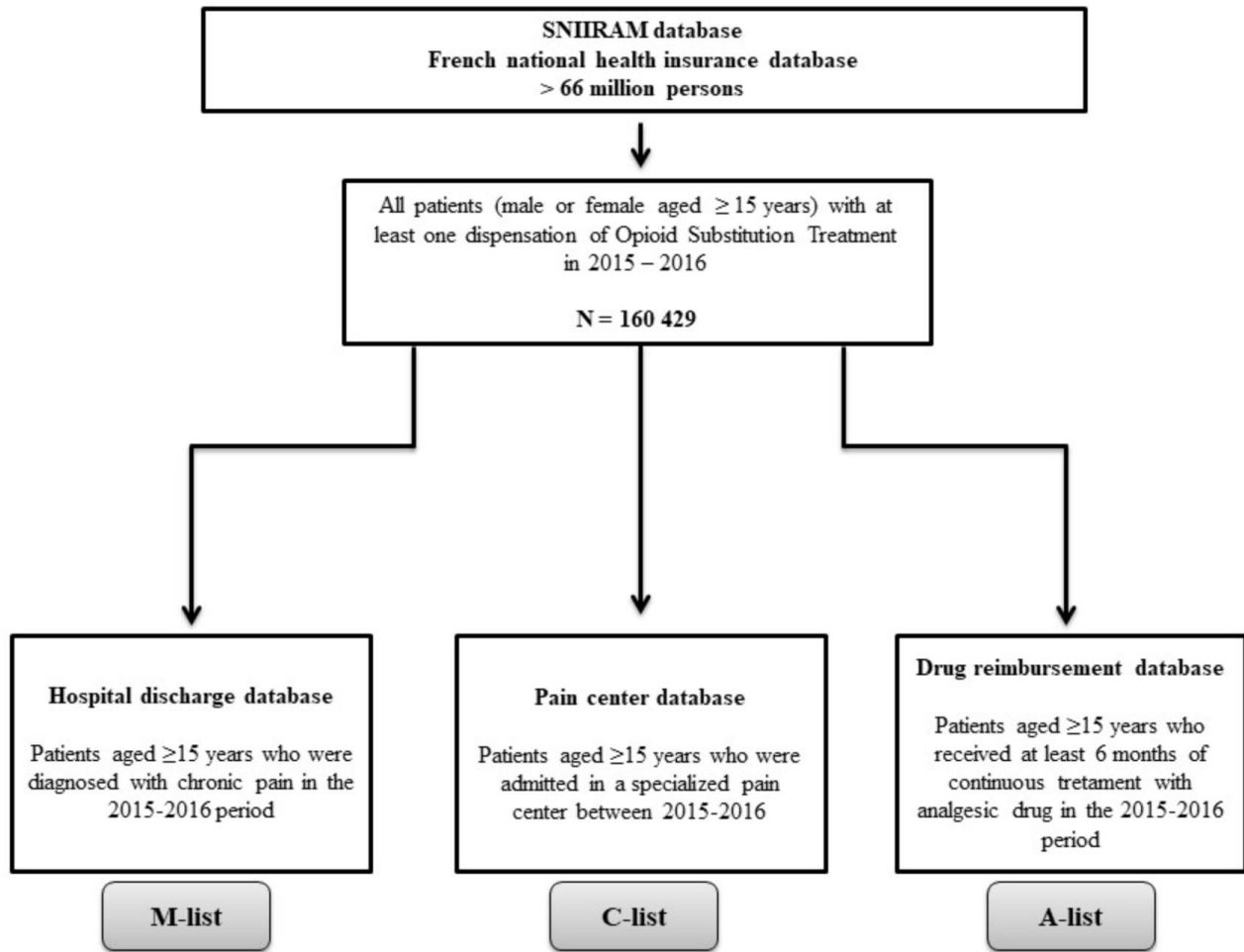


Figure 1: Flow chart of the included patients from the three different databases merged in the SNIIRAM between 2015 and 2016: the hospital discharge database (M-list), the pain center database (C-list), and the drug reimbursement database (A-list).

**Table 1.** Characteristics of chronic pain patients identified in 2015–2016.

	Opioid-dependent patients (ODP)	Methadone-maintained patients (MMT)	Buprenorphine-maintained patients (BMP)	Non opioid-dependent patients (non-ODP)
	A-M-C† n = 12,765	A-M-C† n = 3,691	A-M-C† n = 9,074	A-M-C† n = 2,938
<b>Age (years)</b>				
Mean ± SD [min-max]	45.1 ± 9.7 [17-92]	43.5 ± 9.9 [17-91]	45.7 ± 9.5 [18-92]	47.6 ± 9.8 [20-96]
Median (Q1-Q3)	46 (38-51)	44 [36 - 50]	47 [40 - 52]	48 [41 - 53]
<b>Age category (n, %)</b>				
<25	158 (1.2)	44 (1.2)	114 (1.3)	22 (0.7)
25-34	1,856 (14.5)	729 (19.8)	1,127 (12.4)	264 (9.0)
35-49	6,460 (50.6)	1,900 (51.5)	4,560 (50.2)	1,379 (46.9)
50-64	4,031 (31.6)	943 (25.5)	3,088 (34.0)	1,163 (39.6)
65-74	197 (1.5)	53 (1.4)	144 (1.6)	79 (2.7)
≥75	63 (0.5)	22 (0.6)	41 (0.5)	31 (1.1)
<b>Gender (n, %)</b>				
Male	8,542 (66.9)	2,460 (66.7)	6,082 (67.0)	1,971 (67.1)
Female	4,223 (33.1)	1,231 (33.3)	2,992 (33.0)	967 (32.9)
<b>Low-income status (n, %)</b>				
	2,802 (21.9)	775 (21.0)	2,027 (22.3)	650 (22.1)
<b>Cancer (n, %)</b>				
	714 (5.6)	188 (5.1)	526 (5.8)	159 (5.4)
<b>Diabetes (n, %)</b>				
	736 (5.8)	176 (4.8)	560 (6.2)	162 (5.5)
<b>Chronic Pain ICD-10 codes (n, %)</b>				
R5210	295 (2.3)	140 (3.8)	155 (3.8)	117 (4.0)
R5218	447 (3.5)	209 (5.7)	238 (2.6)	156 (5.3)
R522	232 (1.8)	112 (3.0)	120 (1.3)	72 (2.5)
<b>Analgesic drugs (n, %) †</b>				
<b>Non-opioid analgesics</b>				
Paracetamol	9,290 (77.3%)	2,305 (68.7%)	6,985 (80.6%)	1,993 (75.4)
NSAIDs	7,182 (56.3)	1,667 (45.2)	5,351 (59.0)	1,414 (53.5)
Nefopam	6,338 (49.7)	1,647 (44.6)	4,554 (50.2)	1,306 (49.4)
Triptans	623 (4.9)	233 (6.3)	343 (3.8)	54 (2.0)
	816 (6.4)	200 (5.4)	608 (6.7)	204 (7.7)
<b>Opioid analgesics</b>				
Weak opioids	5,762 (48.0%)	1,822 (54.3%)	3,940 (45.5%)	1,373 (52.0)
Tramadol	5,238 (41.0)	1,409 (38.2)	3,627 (40.0)	1,232 (46.6)
Opium	3,527 (27.6)	987 (26.7)	2,383 (26.3)	772 (29.2)
Codeine	797 (6.2)	192 (5.2)	576 (6.3)	258 (9.8)
Strong opioids	2,190 (17.2)	535 (14.5)	1,592 (17.5)	485 (18.4)
Morphine	1,921 (15.1)	1,012 (27.4)	774 (8.5)	283 (10.7)
Oxycodone	1,316 (10.3)	745 (20.2)	488 (5.4)	146 (5.5)
Fentanyl	608 (4.8)	278 (7.5)	255 (2.8)	118 (4.5)
	390 (3.1)	184 (5.0)	164 (1.8)	74 (2.8)
<b>Neuropathic pain drugs</b>				
Antiepileptics	1,654 (13.0)	542 (14.7)	1,001 (11.0)	438 (16.6)
Gabapentin	284 (2.2)	110 (3.0)	150 (1.7)	93 (3.2)
Pregabalin	1,427 (11.2)	457 (12.4)	879 (9.7)	354 (13.4)
TCA	1,360 (10.7)	454 (12.3)	836 (9.2)	249 (9.4)
SNRIs	813 (6.4)	271 (7.1)	537 (5.9)	149 (5.1)
Lidocaine Plaster	431 (3.4)	138 (3.7)	260 (2.9)	99 (3.8)

A-list: drug reimbursement database; M-list: national hospital discharge database; C-list: specialized pain center database; Q1: first quartile; Q3: third quartile; ICD-10: International Classification of Disease 10<sup>th</sup> version; † Dispensed at least one time during the follow-up; NSAIDs: Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs; TCAs: TriCyclic antidepressants; SNRIs: Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors.

**Table 2.** Log-linear models and estimates of the number of chronic pain patients in France 2015–2016

<b>A. Opioid-dependent patients</b>								
No.	Chronic pain patients Model description	N	95%CI		df	G <sup>2</sup>	AIC	BIC
			low	high				
1	A M C AM AC MC	47804	26104	110103	6	0	0	0
2	<b>A M C AC MC</b>	<b>51478</b>	<b>45911</b>	<b>58168</b>	<b>5</b>	<b>0.04</b>	<b>-1.96</b>	<b>-1.91</b>
3	<b>A M C AM MC</b>	<b>37797</b>	<b>23903</b>	<b>74091</b>	<b>5</b>	<b>1.59</b>	<b>-0.41</b>	<b>-0.35</b>
4	A M C AM AC	12978	12881	13131	5	149.4	147.4	147.5
5	<b>A M C MC</b>	<b>49944</b>	<b>44902</b>	<b>55928</b>	<b>4</b>	<b>2.42</b>	<b>-1.58</b>	<b>-1.47</b>
6	A M C AC	41005	37335	45302	4	488.2	484.2	484.3
7	A M C AM	15297	14216	16920	4	353.9	349.9	350.0
8	A M C	40863	37376	44916	3	488.2	482.2	482.4

df: degrees of freedom; G<sup>2</sup>: goodness-of-fit test; AIC: Akaike information criterion; BIC: Bayesian information criterion; C, M or A are the three lists taken alone: the C-list (pain center patients), M-list (hospital patients) or A-list (chronic use of analgesic drugs > 6 months), respectively. AM, AC or MC are the interactions between the different lists

<b>B. Non-opioid-dependent patients</b>								
No.	Chronic pain patients Model description	N	95%CI		df	G <sup>2</sup>	AIC	BIC
			low	high				
1	A M C AM AC MC	17297	7346	55133	6	0	0	0
2	<b>A M C AC MC</b>	<b>14958</b>	<b>11898</b>	<b>19365</b>	<b>5</b>	<b>0.09</b>	<b>-1.91</b>	<b>-1.86</b>
3	<b>A M C AM MC</b>	<b>11683</b>	<b>6393</b>	<b>29552</b>	<b>5</b>	<b>1.83</b>	<b>-0.17</b>	<b>-0.12</b>
4	A M C AM AC	3050	2996	3141	5	77.99	75.99	76.04
5	<b>A M C MC</b>	<b>13851</b>	<b>11372</b>	<b>17244</b>	<b>4</b>	<b>2.02</b>	<b>-1.98</b>	<b>-1.87</b>
6	A M C AC	9118	7835	10789	4	268.79	264.79	264.9
7	A M C AM	3825	3434	4438	4	189.82	185.92	185.92
8	A M C	9329	8097	10900	3	269.27	263.27	263.43

df: degrees of freedom; G<sup>2</sup>: goodness-of-fit test; AIC: Akaike information criterion; BIC: Bayesian information criterion; C, M or A are the three lists taken alone: the C-list (pain center patients), M-list (hospital patients) or A-list (chronic use of analgesic drugs > 6 months), respectively. AM, AC or MC are the interactions between the different lists



### C. Methadone-maintained patients

Chronic pain patients No.	Model description	N	95%CI		df	G <sup>2</sup>	AIC	BIC
			low	high				
1	A M C AM AC MC	9389	5262	25690	6	0	0	0
2	<b>A M C AC MC</b>	<b>12339</b>	<b>10635</b>	<b>14534</b>	<b>5</b>	<b>0.4</b>	<b>-1.60</b>	<b>-1.54</b>
3	<b>A M C AM MC</b>	<b>8851</b>	<b>5410</b>	<b>20752</b>	<b>5</b>	<b>0.09</b>	<b>-1.91</b>	<b>-1.86</b>
4	A M C AM AC	3760	3718	3838	5	72.4	70.35	70.41
5	<b>A M C MC</b>	<b>12115</b>	<b>10558</b>	<b>14084</b>	<b>4</b>	<b>0.81</b>	<b>-3.19</b>	<b>-3.08</b>
6	A M C AC	9736	8658	11070	4	248.2	244.23	244.34
7	A M C AM	4238	3929	4781	4	173.9	169.97	170.08
8	A M C	9842	8800	11118	3	248.5	242.66	242.66

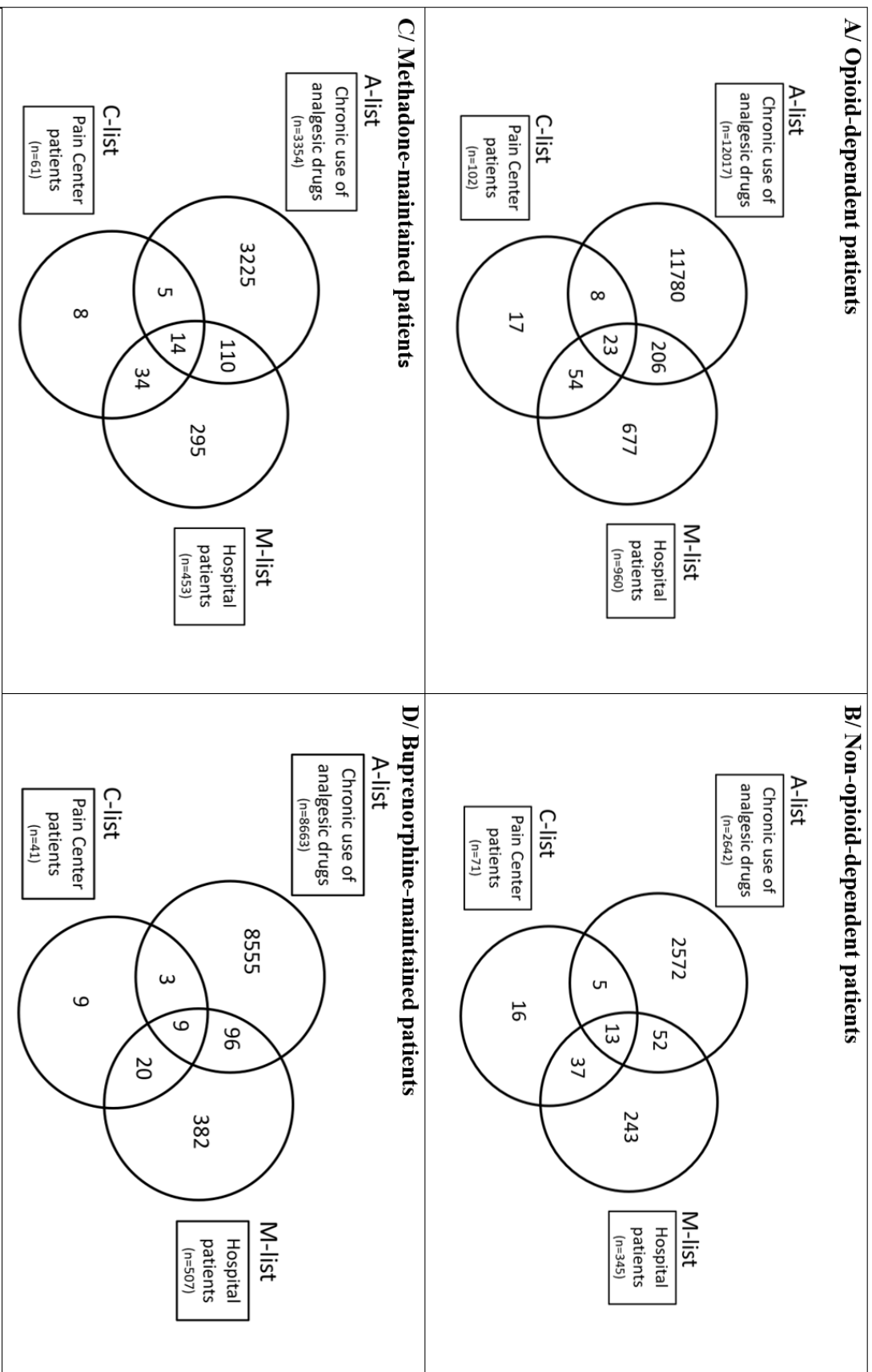
df: degrees of freedom; G<sup>2</sup>: goodness-of-fit test; AIC: Akaike information criterion; BIC: Bayesian information criterion; C, M or A are the three lists taken alone: the C-list (pain center patients), M-list (hospital patients) or A-list (chronic use of analgesic drugs > 6 months), respectively. AM, AC or MC are the interactions between the different lists

### D. Buprenorphine-maintained patients

Chronic pain patients No.	Model description	N	95%CI		df	G <sup>2</sup>	AIC	BIC
			low	high				
1	A M C AM AC MC	55030	19494	256371	6	0	0	0
2	<b>A M C AC MC</b>	<b>43115</b>	<b>36385</b>	<b>51926</b>	<b>5</b>	<b>0.15</b>	<b>-1.85</b>	<b>-1.79</b>
3	<b>A M C AM MC</b>	<b>34738</b>	<b>16731</b>	<b>124691</b>	<b>5</b>	<b>1.82</b>	<b>-0.18</b>	<b>-0.13</b>
4	A M C AM AC	9245	9145	9446	5	66.79	64.79	64.84
5	<b>A M C MC</b>	<b>41630</b>	<b>35486</b>	<b>49547</b>	<b>4</b>	<b>1.94</b>	<b>2.06</b>	<b>-1.95</b>
6	A M C AC	35254	30503	41273	4	204.1	200.1	200.2
7	A M C AM	11614	10212	14178	4	151.08	147.08	147.19
8	A M C	34765	30278	40394	3	204.53	198.53	198.69

df: degrees of freedom; G<sup>2</sup>: goodness-of-fit test; AIC: Akaike information criterion; BIC: Bayesian information criterion; C, M or A are the three lists taken alone: the C-list (pain center patients), M-list (hospital patients) or A-list (chronic use of analgesic drugs > 6 months), respectively. AM, AC or MC are the interactions between the different lists

Figure 2: Number of chronic pain patients in the 2015-2016 period matched between three data sources: the reimbursed analgesic database (A-list), the hospital discharge database (M-list), and the pain center database (C-list).



**Supplementary table 1:** Characteristics of chronic pain patients captured in each source in 2015–2016 (A, M and C-lists)

**A: Opioid-dependent patients**

	A-List* n= 12,017	M-List* n= 960	C-List* n= 102	A-M-C† n= 12,765
<b>Age (years)</b>				
<i>Mean ± SD [min-max]</i>	44.9 ± 9.6 [17-92]	47.8 ± 11.2 [18-91]	44.2 ± 10.1 [18-74]	45.1 ± 9.7 [17-92]
<i>Median (Q1-Q3)</i>	46 (38-51)	48 (41-54)	44 (37-51)	46 (38-51)
<b>Age category (n, %)</b>				
<25	150 (1.2)	12 (1.3)	2 (2.0)	158 (1.2)
25-34	1,777 (14.8)	102 (10.6)	14 (13.7)	1,856 (14.5)
35-49	6,133 (51.0)	413 (43.0)	56 (54.9)	6,460 (50.6)
50-64	3,737 (31.1)	369 (38.4)	27 (26.5)	4,031 (31.6)
65-74	166 (1.4)	45 (4.7)	3 (2.9)	197 (1.6)
≥75	54 (0.5)	19 (2.0)	0	63 (0.5)
<b>Gender (n, %)</b>				
<i>Male</i>	8,018 (66.7)	653 (68.0)	63 (61.8)	8,542 (66.9)
<i>Female</i>	3,999 (33.3)	307 (32.0)	39 (38.2)	4,223 (33.1)
<b>Low-income status (n, %)</b>				
<b>Cancer (n, %)</b>	503 (4.2)	258 (26.9)	11 (10.8)	714 (5.6)
<b>Diabetes (n, %)</b>	679 (5.7)	78 (8.1)	3 (2.9)	736 (5.8)
<b>Chronic Pain</b>				
<b>ICD-10 codes (n, %)</b>				
<i>R5210</i>	n.a	285 (29.7)	46 (45.0)	295 (2.3)
<i>R5218</i>	n.a	443 (46.1)	43 (42.2)	447 (3.5)
<i>R522</i>	n.a	232 (24.2)	2 (1.9)	232 (1.8)
<b>Analgesic drugs (n, %) ‡</b>				
<i>Paracetamol</i>	7,182 (59.8)	-	-	7,182 (56.3)
<i>NSAIDs</i>	6,338 (52.7)	-	-	6,338 (49.7)
<i>Nefopam</i>	623 (5.2)	-	-	623 (4.9)
<i>Triptans</i>	816 (6.8)	-	-	816 (6.4)
<b>Weak opioids</b>				
<i>Tramadol</i>	5,238 (43.6)	-	-	5,238 (41.0)
<i>Opium</i>	3,527 (29.4)	-	-	3,527 (27.6)
<i>Codeine</i>	797 (6.6)	-	-	797 (6.2)
<i>Codeine</i>	2,190 (18.2)	-	-	2,190 (17.2)
<b>Strong opioids</b>				
<i>Morphine</i>	1,921 (16.0)	-	-	1,921 (15.1)
<i>Morphine</i>	1,316 (11.0)	-	-	1,316 (10.3)
<i>Oxycodone</i>	608 (5.1)	-	-	608 (4.8)
<i>Fentanyl</i>	390 (3.2)	-	-	390 (3.1)
<b>Antiepileptics</b>				
<i>Gabapentin</i>	1,654 (13.8)	-	-	1,654 (13.0)
<i>Gabapentin</i>	284 (2.4)	-	-	284 (2.2)
<i>Pregabalin</i>	1,427 (11.9)	-	-	1,427 (11.2)
<b>TCAs</b>				
<i>TCAs</i>	1,360 (11.3)	-	-	1,360 (10.7)
<b>SNRIs</b>				
<i>SNRIs</i>	813 (6.8)	-	-	813 (6.4)
<i>Lidocaine Plaster</i>	431 (3.6)	-	-	431 (3.4)

A-list: drug reimbursement database; M-list: national hospital discharge database; C-list: specialized pain center database; Q1: first quartile; Q3: third quartile; ICD-10: International Classification of Disease 10<sup>th</sup> version; \*Occurrences captured in each list; n.a: not available; †Total occurrences captured (multiple occurrences are counted once); - Treatments were not available in the M and C-lists; ‡ Dispensed at least one time during the follow-up; NSAIDs: Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs; TCAs: Tricyclic antidepressants; SNRIs: Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors.

**B: Non-opioid-dependent patients**

	A-List* n= 2,642	M-List* n= 345	C-List* n= 71	A-M-C† n= 2,938
<b>Age (years)</b>				
<i>Mean ± SD [min-max]</i>	47.8 ± 9.9 [20-96]	46.3 ± 9.8 [20-86]	44.5 ± 7.3 [26-62]	47.6 ± 9.8 [20-96]
<i>Median (Q1-Q3)</i>	48 [42-54]	47 [40-53]	46 [39-50]	48 [41-53]
<b>Age category (n, %)</b>				
<25	17 (0.6)	6 (1.7)	0	22 (0.7)
25-34	230 (8.7)	39 (11.3)	7 (9.9)	264 (9.0)
35-49	1,228 (46.5)	165 (47.8)	46 (64.8)	1,379 (46.9)
50-64	1,068 (40.4)	123 (35.7)	18 (25.4)	1,163 (39.6)
65-74	70 (2.7)	10 (2.9)	0	79 (2.7)
≥75	29 (1.1)	2 (0.6)	0	31 (1.1)
<b>Gender (n, %)</b>				
<i>Male</i>	1,764 (66.8)	245 (71.0)	51 (71.8)	1,971 (67.1)
<i>Female</i>	878 (33.2)	100 (29.0)	20 (28.2)	967 (32.9)
<b>Low-income status (n, %)</b>				
	565 (21.4)	69 (20.0)	16 (22.5)	650 (22.1)
<b>Cancer (n, %)</b>				
	110 (4.2)	22 (6.4)	3 (4.2)	159 (5.4)
<b>Diabetes (n, %)</b>				
	123 (4.7)	21 (6.1)	4 (5.6)	162 (5.5)
<b>Chronic Pain</b>				
<b>ICD-10 codes (n, %)</b>				
<i>R5210</i>	n.a	117 (33.9)	4 (5.6)	117 (4.0)
<i>R5218</i>	n.a	156 (45.2)	12 (16.9)	156 (5.3)
<i>R522</i>	n.a	72 (20.9)	1 (1.4)	72 (2.5)
<b>Analgesic drugs (n, %) ‡</b>				
<i>Paracetamol</i>	1,414 (53.5)	-	-	1,414 (48.1)
<i>NSAIDs</i>	1,306 (49.4)	-	-	1,306 (44.4)
<i>Nefopam</i>	54 (2.0)	-	-	54 (1.8)
<i>Triptans</i>	204 (7.7)	-	-	204 (6.9)
<b>Weak opioids</b>				
<i>Tramadol</i>	1,232 (46.6)	-	-	1,232 (41.9)
<i>Opium</i>	772 (29.2)	-	-	772 (26.3)
<i>Codeine</i>	258 (9.8)	-	-	258 (8.8)
<i>Strong opioids</i>	485 (18.4)	-	-	485 (16.5)
<i>Morphine</i>	283 (10.7)	-	-	283 (9.6)
<i>Oxycodone</i>	146 (5.5)	-	-	146 (5.0)
<i>Fentanyl</i>	118 (4.5)	-	-	118 (4.0)
<i>Antiepileptics</i>	74 (2.8)	-	-	74 (2.5)
<i>Gabapentin</i>	438 (16.6)	-	-	438 (14.9)
<i>Pregabalin</i>	93 (3.5)	-	-	93 (3.1)
<i>TCAs</i>	354 (13.4)	-	-	354 (12.0)
<i>SNRIs</i>	249 (9.4)	-	-	249 (8.4)
<i>Lidocaine Plaster</i>	149 (5.6)	-	-	149 (5.1)
	99 (3.8)	-	-	99 (3.4)

A-list: drug reimbursement database; M-list: national hospital discharge database; C-list: specialized pain center database; Q1: first quartile; Q3: third quartile; ICD-10: International Classification of Disease 10<sup>th</sup> version; \*Occurrences captured in each list; n.a: not available; †Total occurrences captured (multiple occurrences are counted once); - Treatments were not available in the M and C-lists; ‡Dispensed at least one time during the follow-up; NSAIDs: Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs; TCAs: TriCyclic antidepressants; SNRIs: Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors.  
SNRIs: Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors.

### C: Methadone-maintained patients

	A-List* n= 3,354	M-List* n= 453	C-List* n= 61	A-M-C† n= 3,691
<b>Age (years)</b>				
Mean ± SD [min-max]	43.2 ± 9.8 [17-91]	47.1 ± 12.0 [20-91]	44.4 ± 10.6 [26-74]	43.5 ± 9.9 [17-91]
Median (Q1-Q3)	43 [36-50]	47 [38-54]	44 [36-52]	44 [36-50]
<b>Age category (n, %)</b>				
<25	42 (1.2)	4 (0.9)	0	44 (1.2)
25-34	679 (20.2)	62 (13.7)	11 (18.0)	729 (19.8)
35-49	1,753 (52.3)	195 (43.0)	30 (49.2)	1,900 (51.5)
50-64	825 (24.6)	157 (34.7)	17 (27.9)	943 (25.5)
65-74	39 (1.2)	25 (0.9)	0	53 (1.4)
≥75	16 (0.5)	10 (2.2)	3 (4.9)	22 (0.6)
<b>Gender (n, %)</b>				
Male	2,245 (66.9)	280 (61.8)	32 (52.5)	2,460 (66.7)
Female	1,109 (33.1)	173 (38.2)	29 (47.5)	1,231 (33.3)
<b>Low-income status (n, %)</b>				
	718 (21.4)	69 (15.2)	4 (6.6)	775 (21.0)
<b>Cancer (n, %)</b>				
	98 (2.9)	107 (23.6)	6 (9.8)	188 (5.1)
<b>Diabetes (n, %)</b>				
	160 (4.8)	23 (5.1)	1 (1.6)	176 (4.8)
<b>Chronic Pain</b>				
<b>ICD-10 codes (n, %)</b>				
R5210	n.a	134 (29.6)	30 (49.2)	140 (3.8)
R5218	n.a	207 (45.7)	24 (39.3)	209 (5.7)
R522	n.a	112 (24.7)	2 (3.3)	112 (3.0)
<b>Analgesic drugs (n, %)‡</b>				
Paracetamol	1,667 (49.7)	-	-	1,667 (45.2)
NSAIDs	1,647 (49.1)	-	-	1,647 (44.6)
Nefopam	233 (6.9)	-	-	233 (6.3)
Triptans	200 (5.9)	-	-	200 (5.4)
Weak opioids	1,409 (42)	-	-	1,409 (38.2)
Tramadol	987 (29.4)	-	-	987 (26.7)
Opium	192 (5.7)	-	-	192 (5.2)
Codeine	535 (15.9)	-	-	535 (14.5)
Strong opioids	1,012 (30.1)	-	-	1,012 (27.4)
Morphine	745 (22.2)	-	-	745 (20.2)
Oxycodone	278 (8.2)	-	-	278 (7.5)
Fentanyl	184 (5.5)	-	-	184 (5.0)
Antiepileptics	542 (16.1)	-	-	542 (14.7)
Gabapentin	110 (3.2)	-	-	110 (3.0)
Pregabalin	457 (13.6)	-	-	457 (12.4)
TCA's	454 (13.5)	-	-	454 (12.3)
SNRIs	276 (8.2)	-	-	276 (7.5)
Lidocaine Plaster	138 (4.1)	-	-	138 (3.7)

A-list: drug reimbursement database; M-list: national hospital discharge database; C-list: specialized pain center database; Q1: first quartile; Q3: third quartile; ICD-10: International Classification of Disease 10<sup>th</sup> version; \*Occurrences captured in each list; n.a: not available; †Total occurrences captured (multiple occurrences are counted once); - Treatments were not available in the M and C-lists; ‡Dispensed at least one time during the follow-up; NSAIDs: Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs; TCAs: TriCyclic antidepressants; SNRIs: Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors.

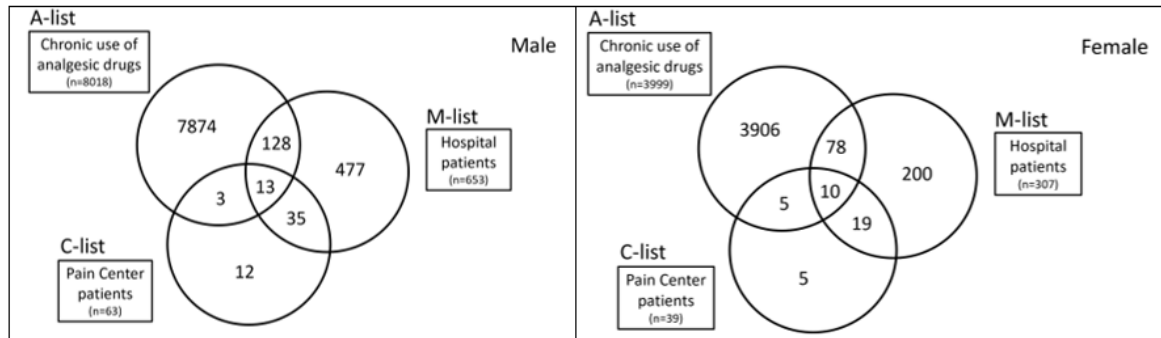
**D: Buprenorphine-maintained patients**

	A-List* n= 8,663	M-List* n= 507	C-List* n= 41	A-M-C† n= 9,074
<b>Age (years)</b>				
Mean ± SD [min-max]	45.6 ± 9.5 [18-92]	48.5 ± 10.5 [18-89]	43.8 ± 9.4 [18-61]	45.7 ± 9.5 [18-92]
Median (Q1-Q3)	46 [39-52]	49 [43-54]	45 [38-49]	47 [40-52]
<b>Age category (n, %)</b>				
<25	108 (1.2)	8 (1.6)	2 (4.9)	114 (1.3)
25-34	1,098 (12.7)	40 (7.9)	3 (7.3)	1,127 (12.4)
35-49	4,380 (50.6)	218 (43.0)	26 (63.4)	4,560 (50.2)
50-64	2,912 (33.6)	212 (41.8)	10 (24.4)	3,088 (34.0)
65-74	127 (1.5)	20 (3.9)	0	144 (1.6)
≥75	38 (0.4)	9 (1.8)	0	41 (0.5)
<b>Gender (n, %)</b>				
Male	5,773 (66.6)	373 (73.6)	31 (75.6)	6,082 (67.0)
Female	2,890 (33.4)	134 (26.4)	10 (24.4)	2,992 (33.0)
<b>Low-income status (n, %)</b>				
	1,967 (22.7)	76 (15.0)	4 (9.8)	2,027 (22.3)
<b>Cancer (n, %)</b>				
	405 (4.7)	151 (29.8)	5 (12.2)	526 (5.8)
<b>Diabetes (n, %)</b>				
	519 (6.0)	55 (10.9)	2 (4.9)	560 (6.2)
<b>Chronic Pain</b>				
<b>ICD-10 codes (n, %)</b>				
R5210	n.a	151 (29.8)	17 (41.4)	155 (1.7)
R5218	n.a	236 (46.5)	18 (43.9)	238 (2.6)
R522	n.a	120 (23.7)	0	120 (1.3)
<b>Analgesic drugs (n, %) ‡</b>				
Paracetamol	5,351 (61.8)	-	-	5,351 (59.0)
NSAIDs	4,554 (52.6)	-	-	4,554 (50.2)
Nefopam	343 (4.0)	-	-	343 (3.8)
Triptans	608 (7.0)	-	-	608 (6.7)
<b>Weak opioids</b>				
Tramadol	3,627 (41.9)	-	-	3,627 (40.0)
Opium	2,383 (27.5)	-	-	2,383 (26.3)
Codeine	576 (6.7)	-	-	576 (6.3)
<b>Strong opioids</b>				
Morphine	1,592 (18.4)	-	-	1,592 (17.5)
Oxycodone	774 (8.9)	-	-	774 (8.5)
Fentanyl	488 (5.6)	-	-	488 (5.4)
	255 (2.9)	-	-	255 (2.8)
	164 (1.9)	-	-	164 (1.8)
<b>Antiepileptics</b>				
Gabapentin	1,001 (11.6)	-	-	1,001 (11.0)
Pregabalin	150 (1.7)	-	-	150 (1.7)
	879 (10.2)	-	-	879 (9.7)
<b>TCAs</b>				
	836 (9.7)	-	-	836 (9.2)
<b>SNRIs</b>				
	537 (6.2)	-	-	537 (5.9)
<b>Lidocaine Plaster</b>				
	260 (3.0)	-	-	260 (2.9)

A-list: drug reimbursement database; M-list: national hospital discharge database; C-list: specialized pain center database; Q1: first quartile; Q3: third quartile; ICD-10: International Classification of Disease 10<sup>th</sup> version; \*Occurrences captured in each list; n.a: not available; †Total occurrences captured (multiple occurrences are counted once); - Treatments were not available in the M and C-lists; ‡ Dispensed at least one time during the follow-up; NSAIDs: Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs; TCAs: TriCyclic antidepressants; SNRIs: Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors.

**Supplemental figure 1:** Stratified analysis of capture-recapture data for the estimation of the total number of chronic pain patients, according to gender (A: male vs. female), age class (B: ≤ 46 years vs. > 46).

**A- Stratification on gender (male/female)**

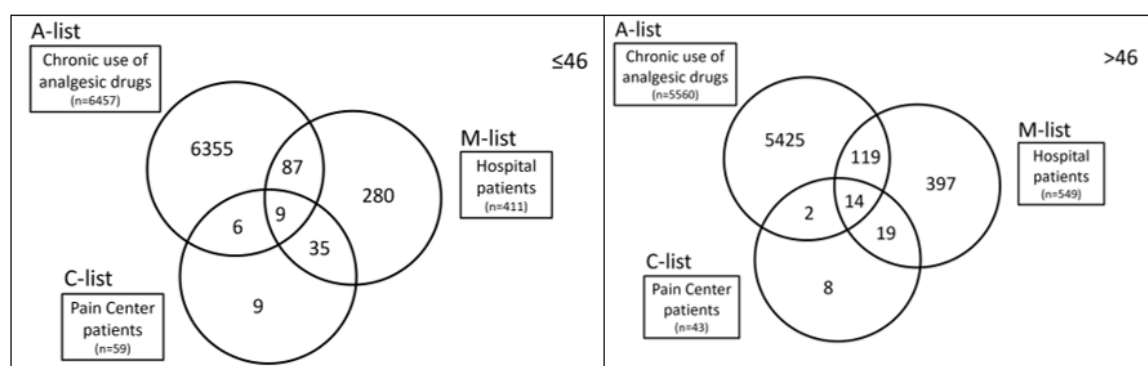


Chronic pain patients No.	Male Model description	N	95% CI		df	G <sup>2</sup>	AIC	BIC
			low	high				
1	A M C AM AC MC	52,137	19,893	224,120	6	0	0	0
2	<b>A M C AC MC</b>	<b>37,884</b>	<b>32,730</b>	<b>44,394</b>	<b>5</b>	<b>0.31</b>	<b>-1.69</b>	<b>-1.63</b>
3	A M C AM MC	40,038	18,555	146,755	5	0.88	-1.12	-1.07
4	A M C AM AC	8,705	8,620	8,854	5	90.9	88.9	88.9
5	<b>A M C MC</b>	<b>37,194</b>	<b>32,400</b>	<b>43,167</b>	<b>4</b>	<b>0.90</b>	<b>-3.1</b>	<b>-2.99</b>
6	A M C AC	29,922	26,532	34,062	4	313.0	309.0	309.1
7	A M C AM	10,537	9,554	12,157	4	228.5	224.6	224.7
8	A M C	30,057	26,777	34,030	3	313.1	307.1	307.2

Chronic pain patients No.	Female Model description	N	95% CI		df	G <sup>2</sup>	AIC	BIC
			low	high				
1	A M C AM AC MC	9,494	5,383	27,789	6	0	0	0
2	A M C AC MC	14,238	11,946	17,334	5	0.74	-1.26	-1.20
3	A M C AM MC	8,129	5,307	18,260	5	0.51	-1.49	-1.43
4	A M C AM AC	4,275	4,238	4,358	5	58.6	56.6	56.6
5	<b>A M C MC</b>	<b>13,630</b>	<b>11,615</b>	<b>16,286</b>	<b>4</b>	<b>2.45</b>	<b>-1.55</b>	<b>-1.44</b>
6	A M C AC	11,542	10,005	13,534	4	175.6	171.6	171.7
7	A M C AM	4,838	4,432	5,663	4	127.4	123.4	123.5
8	A M C	11,405	9,975	13,229	3	175.8	169.8	170.0

The selected models were models 5. The total number of chronic pain patients was estimated at 37,194 + 13,630 = 50,824. When stratifying on gender, this estimate is very close to the non-stratified estimation of 51,478 chronic pain patients.

**B- Stratification on age class ( $\leq 46$  vs.  $> 46$  years)**



		$\leq 46$ years	N		95% CI		df	G <sup>2</sup>	AIC	BIC
Chronic pain patients		No.	Model description		low	high				
1	A M C AM AC MC	14,669	8,934	36,081	6	0	0	0		
2	A M C AC MC	27,233	22,908	32,970	5	2.12	0.12	0.18		
<b>3</b>	<b>A M C AM MC</b>	<b>16,313</b>	<b>10,219</b>	<b>35,195</b>	<b>5</b>	<b>0.24</b>	<b>-1.76</b>	<b>-1.71</b>		
4	A M C AM AC	6,853	6,811	6,929	5	56.6	54.6	54.6		
5	A M C MC	26,967	22,976	32,152	4	2.21	-1.79	-1.69		
6	A M C AC	20,396	17,848	23,613	4	195.7	291.7	291.8		
7	A M C AM	7,990	7,334	9,125	4	215.4	211.4	211.5		
8	A M C	20,901	18,393	24,027	3	296.7	290.7	290.9		

		$> 46$ years	N		95% CI		df	G <sup>2</sup>	AIC	BIC
Chronic pain patients		No.	Model description		low	high				
1	A M C AM AC MC	59,327	17,039	399,426	6	0	0	0		
<b>2</b>	<b>A M C AC MC</b>	<b>24,082</b>	<b>20,747</b>	<b>28,331</b>	<b>5</b>	<b>1.77</b>	<b>-0.23</b>	<b>-0.18</b>		
3	A M C AM MC	27,683	11,425	149,708	5	5.64	3.64	3.69		
4	A M C AM AC	6,151	6,050	6,358	5	94.1	92.1	92.1		
5	A M C MC	23,022	20,029	26,780	4	5.74	1.74	1.84		
6	A M C AC	20,179	17,755	23,185	4	201.0	197.0	197.1		
7	A M C AM	7,341	6,567	8,768	4	150.1	146.1	146.2		
8	A M C	19,693	17,442	22,455	3	202.8	196.8	196.9		

The selected models were models 5. The total number of chronic pain patients was estimated at  $16\,313 + 24\,082 = 40\,395$ . When stratifying on gender, this estimate is very close to the non-stratified estimation of 51,478 chronic pain patients.



## References

1. Dueñas M, Ojeda B, Salazar A, Mico JA, Failde I. A review of chronic pain impact on patients, their social environment and the health care system. *J Pain Res.* 2016;9:457-67.
2. Barry DT, Savant JD, Beitel M, Cutter CJ, Moore BA, Schottenfeld RS, et al. Pain and associated substance use among opioid dependent individuals seeking office-based treatment with buprenorphine-naloxone: a needs assessment study. *Am J Addict.* juin 2013;22(3):212-7.
3. Barry DT, Beitel M, Joshi D, Schottenfeld RS. Pain and substance-related pain-reduction behaviors among opioid dependent individuals seeking methadone maintenance treatment. *Am J Addict.* avr 2009;18(2):117-21.
4. Dunn KE, Brooner RK, Clark MR. Severity and interference of chronic pain in methadone-maintained outpatients. *Pain Med.* sept 2014;15(9):1540-8.
5. Glenn MC, Sohler NL, Starrels JL, Maradiaga J, Jost JJ, Arnsten JH, et al. Characteristics of methadone maintenance treatment patients prescribed opioid analgesics. *Subst Abus.* 2016;37(3):387-91.
6. Jamison RN, Kauffman J, Katz NP. Characteristics of Methadone Maintenance Patients with Chronic Pain. *Journal of Pain and Symptom Management.* janv 2000;19(1):53-62.
7. Peles E, Schreiber S, Gordon J, Adelson M. Significantly higher methadone dose for methadone maintenance treatment (MMT) patients with chronic pain. *Pain.* févr 2005;113(3):340-6.
8. Rosenblum A, Joseph H, Fong C, Kipnis S, Cleland C, Portenoy RK. Prevalence and characteristics of chronic pain among chemically dependent patients in methadone maintenance and residential treatment facilities. *JAMA.* 14 mai 2003;289(18):2370-8.
9. Stein MD, Herman DS, Bailey GL, Straus J, Anderson BJ, Uebelacker LA, et al. Chronic pain and depression among primary care patients treated with buprenorphine. *J Gen Intern Med.* juill 2015;30(7):935-41.
10. Tsui JI, Lira MC, Cheng DM, Winter MR, Alford DP, Liebschutz JM, et al. Chronic pain, craving, and illicit opioid use among patients receiving opioid agonist therapy. *Drug Alcohol Depend.* 1 sept 2016;166:26-31.
11. Capture-recapture and multiple-record systems estimation I: History and theoretical development. International Working Group for Disease Monitoring and Forecasting. *Am J Epidemiol.* 15 nov 1995;142(10):1047-58.
12. Cameron CM, Coppel KJ, Fletcher DJ, Sharples KJ. Capture-recapture using multiple data sources: estimating the prevalence of diabetes. *Aust N Z J Public Health.* juin 2012;36(3):223-8.
13. O'Callaghan FJ, Shiell AW, Osborne JP, Martyn CN. Prevalence of tuberous sclerosis estimated by capture-recapture analysis. *Lancet.* 16 mai 1998;351(9114):1490.

14. Scublinsky D, Venarotti H, Citera G, Messina OD, Scheines E, Rillo O, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in Argentina: a capture-recapture study in a city of Buenos Aires province. *J Clin Rheumatol*. oct 2010;16(7):317-21.
15. Törner A, Stokkeland K, Svensson Å, Dickman PW, Hultcrantz R, Montgomery S, et al. The underreporting of hepatocellular carcinoma to the cancer register and a log-linear model to estimate a more correct incidence. *Hepatology*. 2017;65(3):885-92.
16. Jouanjus E, Pourcel L, Saivin S, Molinier L, Lapeyre-Mestre M. Use of multiple sources and capture-recapture method to estimate the frequency of hospitalizations related to drug abuse. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. juill 2012;21(7):733-41.
17. Chenaf C, Delorme J, Delage N, Ardid D, Eschalié A, Authier N. Prevalence of chronic pain with or without neuropathic characteristics in France using the capture-recapture method: a population-based study. *Pain*. nov 2018;159(11):2394-402.
18. Bezin J, Duong M, Lassalle R, Droz C, Pariente A, Blin P, et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. août 2017;26(8):954-62.
19. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. févr 2015;14(2):162-73.
20. Kendall WL. Robustness of closed capture–recapture methods to violations of the closure assumption. [Internet]. 1999 [cité 18 févr 2019]. Disponible sur: <https://esajournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1890/0012-9658%281999%29080%5B2517%3AROCCRM%5D2.0.CO%3B2>
21. Sjøgren P, Jensen NH, Jensen TS. Disappearance of morphine-induced hyperalgesia after discontinuing or substituting morphine with other opioid agonists. *Pain*. nov 1994;59(2):313-6.
22. Heiden M an der. RECAP: Stata module to perform capture-recapture analysis for three sources with Goodness-of-Fit based confidence intervals [Internet]. Boston College Department of Economics; 2009 [cité 18 févr 2019]. Disponible sur: <https://ideas.repec.org/c/boc/bocode/s456859.html>
23. Barry DT, Beitel M, Garnet B, Joshi D, Rosenblum A, Schottenfeld RS. Relations among psychopathology, substance use, and physical pain experiences in methadone-maintained patients. *J Clin Psychiatry*. sept 2009;70(9):1213-8.
24. Steingrimsdóttir ÓA, Landmark T, Macfarlane GJ, Nielsen CS. Defining chronic pain in epidemiological studies - a systematic review and meta-analysis. *Pain*. 31 juill 2017;
25. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms / prepared by the International Association for the Study of Pain, Task Force on Taxonomy.1994. Disponible sur: <http://www.iasp-pain.org/PublicationsNews/Content.aspx?ItemNumber=1673>.
26. Bartley EJ, Fillingim RB. Sex differences in pain: a brief review of clinical and experimental findings. *Br J Anaesth*. juill 2013;111(1):52-8.

27. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*. juin 2008;136(3):380-7.
28. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. mai 2006;10(4):287-333.
29. Fillingim RB, King CD, Ribeiro-Dasilva MC, Rahim-Williams B, Riley JL. Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *J Pain*. mai 2009;10(5):447-85.
30. Johannes CB, Le TK, Zhou X, Johnston JA, Dworkin RH. The Prevalence of Chronic Pain in United States Adults: Results of an Internet-Based Survey. *The Journal of Pain*. nov 2010;11(11):1230-9.
31. Rovner GS, Sunnerhagen KS, Björkdahl A, Gerdle B, Börsbo B, Johansson F, et al. Chronic pain and sex-differences; women accept and move, while men feel blue. *PLoS ONE*. 2017;12(4):e0175737.
32. Tsang A, Von Korff M, Lee S, Alonso J, Karam E, Angermeyer MC, et al. Common chronic pain conditions in developed and developing countries: gender and age differences and comorbidity with depression-anxiety disorders. *J Pain*. oct 2008;9(10):883-91.
33. Voon P, Hayashi K, Milloy M-J, Nguyen P, Wood E, Montaner J, et al. Pain Among High-Risk Patients on Methadone Maintenance Treatment. *J Pain*. sept 2015;16(9):887-94.
34. Compton P, Charuvastra VC, Ling W. Pain intolerance in opioid-maintained former opiate addicts: effect of long-acting maintenance agent. *Drug Alcohol Depend*. 1 juill 2001;63(2):139-46.
35. Doverty M, White JM, Somogyi AA, Bochner F, Ali R, Ling W. Hyperalgesic responses in methadone maintenance patients. *Pain*. 1 févr 2001;90(1-2):91-6.
36. Hay JL, White JM, Bochner F, Somogyi AA, Semple TJ, Rounsefell B. Hyperalgesia in opioid-managed chronic pain and opioid-dependent patients. *J Pain*. mars 2009;10(3):316-22.
37. Dennis BB, Bawor M, Naji L, Chan CK, Varenbut J, Paul J, et al. Impact of Chronic Pain on Treatment Prognosis for Patients with Opioid Use Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis. *Subst Abuse*. 2015;9:59-80.
38. Dunn KE, Finan PH, Tompkins DA, Fingerhood M, Strain EC. Characterizing pain and associated coping strategies in methadone and buprenorphine-maintained patients. *Drug Alcohol Depend*. 1 déc 2015;157:143-9.
39. Nielsen S, Larance B, Lintzeris N, Black E, Bruno R, Murnion B, et al. Correlates of pain in an in-treatment sample of opioid-dependent people. *Drug Alcohol Rev*. sept 2013;32(5):489-94.

40. Barry DT, Cutter CJ, Beitel M, Kerns RD, Liong C, Schottenfeld RS. Psychiatric Disorders Among Patients Seeking Treatment for Co-Occurring Chronic Pain and Opioid Use Disorder. *J Clin Psychiatry*. oct 2016;77(10):1413-9.
41. Compton WM, Boyle M, Wargo E. Prescription opioid abuse: Problems and responses. *Prev Med*. nov 2015;80:5-9.
42. Shei A, Rice JB, Kirson NY, Bodnar K, Birnbaum HG, Holly P, et al. Sources of prescription opioids among diagnosed opioid abusers. *Curr Med Res Opin*. avr 2015;31(4):779-84.
43. Dart RC, Surratt HL, Cicero TJ, Parrino MW, Severtson SG, Bucher-Bartelson B, et al. Trends in opioid analgesic abuse and mortality in the United States. *N Engl J Med*. 15 janv 2015;372(3):241-8.
44. Webster LR, Cochella S, Dasgupta N, Fakata KL, Fine PG, Fishman SM, et al. An analysis of the root causes for opioid-related overdose deaths in the United States. *Pain Med*. juin 2011;12 Suppl 2:S26-35.
45. Hook EB, Regal RR. The value of capture-recapture methods even for apparent exhaustive surveys. The need for adjustment for source of ascertainment intersection in attempted complete prevalence studies. *Am J Epidemiol*. 1 mai 1992;135(9):1060-7.



---

## ***PARTIE III***

### ***Prise en charge de la douleur chez les patients dépendants aux opioïdes traités par un MSO***

---



**La douleur et la dépendance aux opioïdes sont deux comorbidités étroitement liées** qui représentent un problème complexe de santé publique. En effet, **un déséquilibre de l'une de ces pathologies peut entraîner un déséquilibre, voire une aggravation de l'autre**. La prise en charge de la douleur chez les patients dépendants aux opioïdes est particulièrement complexe pour plusieurs raisons : 1/ la **physiologie de la douleur chez ces patients présente des caractéristiques particulières**, 2/ la douleur est souvent **d'intensité plus sévère** que celle de la population générale (134,136), 3/ les patients dépendants aux opioïdes souffrent **de nombreuses autres comorbidités**, 4/ les professionnels de santé ont des **fausses croyances** quant à la prise en charge de la douleur dans cette population.

Ainsi, une prise en charge insuffisante de la douleur chez ces patients peut entraîner des conséquences négatives, avec notamment un **recours à des substances illicites** ou encore un **recours à l'automédication** par des antalgiques souvent inappropriés.

## **I. Complexité de la prise en charge de la douleur**

### **1. Syndrome de facilitation de la douleur**

Savage et al a décrit en 1995 le « syndrome de facilitation de la douleur » chez les patients dépendants qui correspond à une aggravation de la douleur par la pathologie addictive. En effet, « l'expérience douloureuse serait aggravée par une excitation du système nerveux sympathique liée au sevrage, aux troubles du sommeil et aux changements affectifs » (174).

### **2. Tolérance**

Il est important de distinguer d'une part le phénomène de tolérance et d'autre part le phénomène d'hyperalgésie, sous-tendus par des mécanismes de neuroplasticité différents. En effet, **la tolérance** serait liée à **une désensibilisation des systèmes antinociceptifs** lors d'une administration chronique, conduisant ainsi à une diminution progressive de l'effet antalgique avec une même posologie et la **nécessité d'augmenter les posologies pour retrouver l'effet antalgique initial** (175).

### **3. Hyperalgésie**

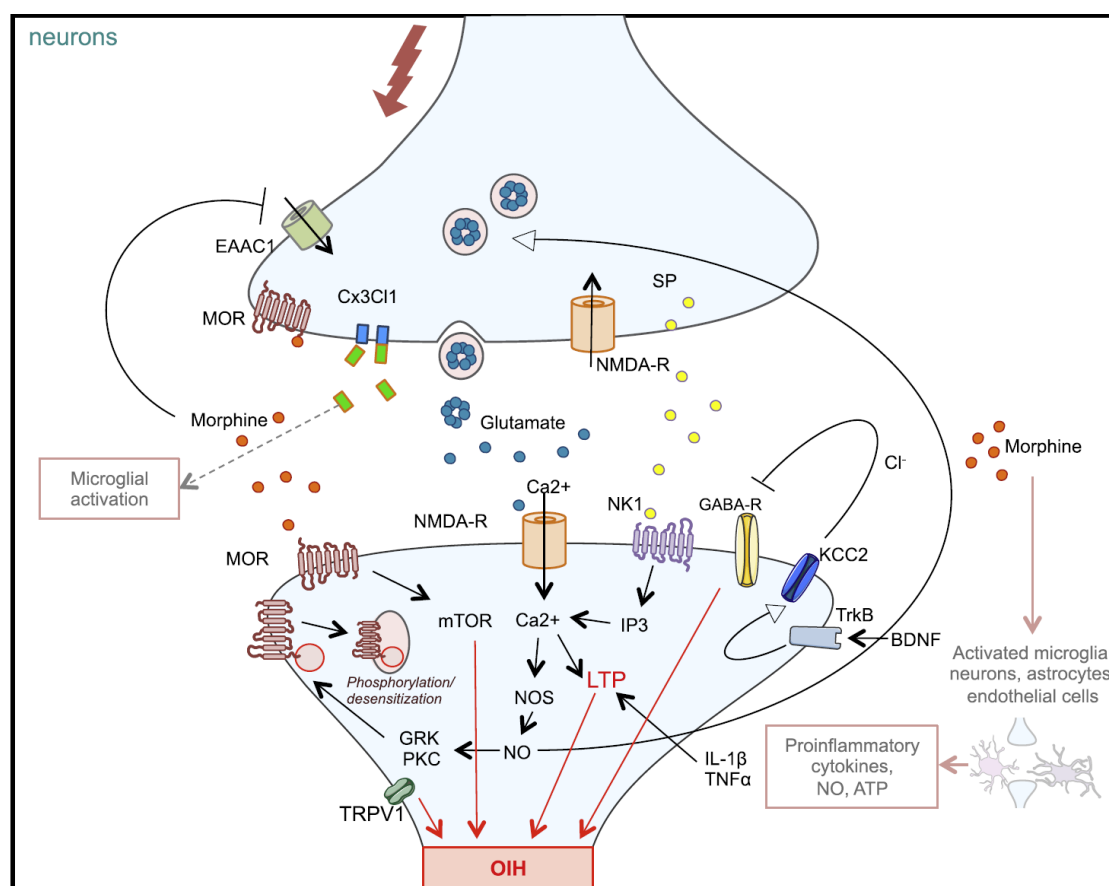
**L'hyperalgésie**, quant à elle, serait liée à **une sensibilisation des systèmes pronociceptifs**, phénomène pouvant être réduit avec une diminution des posologies d'opioïdes ou une rotation d'opioïdes (176). Ainsi, une augmentation des doses d'opioïdes permet de compenser le phénomène de tolérance mais en parallèle elle aggrave le phénomène d'hyperalgésie.



Selon la définition de l'IASP, l'hyperalgésie induite par les opioïdes (HIO) se manifeste par « une réponse douloureuse accrue à une stimulation douloureuse » (119). En clinique, l'HIO se traduit donc par une intensité augmentée à des stimuli nociceptifs dus à une augmentation de la sensibilité à la douleur, lors d'une exposition prolongée aux opioïdes même à faible dose. Ce phénomène d'HIO a été mis en évidence par plusieurs études chez les patients dépendants aux opioïdes traités par MSO ou non (177–182).

L'HIO est due à une sensibilisation du système nerveux central reposant sur la mise **en jeu de plusieurs mécanismes** (176), incluant la sensibilisation à la fois des neurones afférents primaires et des neurones secondaires de la corne dorsale, mais aussi une adaptation des contrôles descendants.

Très schématiquement, au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière (figure 22), l'administration d'opioïdes va d'une part activer les récepteurs mu, et d'autre part, bloquer le transporteur du glutamate EAAC1, entraînant ainsi une augmentation de la disponibilité du glutamate dans la fente synaptique, majorant ainsi l'activation des récepteurs glutamatergiques NMDA. Il en résulte une augmentation de la concentration du  $Ca^{2+}$  au niveau post synaptique, une activation des protéines kinases (PKA, PKC, CaMKII) responsables des phosphorylations activatrices à l'origine de la sensibilisation des récepteurs NMDA et de l'activation constitutive des voies de signalisation en aval. L'activation des récepteurs NMDA joue donc un rôle prépondérant dans le phénomène de sensibilisation centrale, classiquement impliqué dans le développement de la douleur chronique.



BDNF: brain derived neurotrophic factor; Cx3Cl1: chemokine Cx3Cl1; EAAC1: glutamate transporter EAAC1; GABA-R: Gamma Aminobutyric Acid receptor; GRK: G protein coupled receptor kinase; IL1β: Interleukin beta; IP3: inositol triphosphate; KCC2: K<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup> cotransporter 2; LTP: long-term potentiation; MOR: mu-opioid receptor; mTOR: mammalian target of rapamycin; NO: nitric oxide; NOS: nitric oxide synthase; NK1: neurokinin 1 receptor; NMDA-R: N-methyl-D-aspartate receptor; PKC: protein kinase C; SP: substance P; TNFα: Tumor Necrosis Factor alpha; TrkB: Tyrosine Kinase B; TRPV1: Transient Receptor Potential vanilloid.

Figure 22 : mécanismes impliqués dans le phénomène d'hyperalgésie induite par les opioïdes (176).

La prise quotidienne d'un MSO chez les patients dépendants ne fait qu'entretenir cette sensibilité accrue à la douleur, rendant ainsi la prise en charge encore plus complexe.

#### 4. Troubles psychiatriques

La douleur chronique est associée à de nombreuses **pathologies psychiatriques telles que la dépression, l'anxiété et les troubles addictifs** (183). Ces comorbidités psychiatriques peuvent préexister ou être la conséquence du phénomène douloureux, mais quelle que soit la séquence, cette association va entraîner une aggravation réciproque compliquant davantage la prise en charge (184). Une récente étude conduite en population générale a montré une association significative entre la douleur chronique et l'anxiété (OR = 2,1) et les troubles de l'humeur (OR = 3,3) (185). Or, chez les patients traités par MSO, les **troubles psychiatriques** sont fréquemment retrouvés avec des prévalences pouvant aller jusqu'à **69 %** et sont largement connus pour être un facteur de risque de douleur (15,16,123,125,134).

Les prévalences élevées et la persistance des comorbidités psychiatriques, incluant l'anxiété et les troubles de l'humeur, ajoutent une difficulté supplémentaire à la prise en charge optimale des patients souffrant à la fois de douleur chronique et de dépendance aux opioïdes (142).

### **5. Troubles du sommeil**

De manière générale, les troubles du sommeil, indépendamment de leur étiologie, **contribuent au développement et/ou au maintien de la douleur chronique**, association pouvant être bidirectionnelle (186). De plus, les troubles du sommeil peuvent majorer le risque de développer un trouble d'utilisation de substances et inversement (187–189). Le sommeil semble également être une préoccupation courante chez les personnes dépendantes aux opioïdes. En effet, deux études utilisant l'indice de qualité du sommeil de Pittsburg chez les patients traités par MTD ont révélé que la plupart (75 à 83 %) étaient considérés comme de "mauvais dormeurs" et déclaraient des fréquences plus élevées de chômage, de consommation de drogues, de comorbidités psychiatriques, de douleur chronique et de doses accrues de MTD (190,191). Les troubles du sommeil étaient aussi fréquents chez les patients traités par BHD et étaient associés à des symptômes dépressifs plus marqués ainsi qu'à une durée plus courte du traitement par BHD (192,193).

## **II. Idées reçues sur les patients et craintes des professionnels de santé**

La prise en charge de la douleur chez les patients dépendants aux opioïdes représente un défi majeur et les médecins signalent souvent que toutes leurs décisions diagnostiques et thérapeutiques sont sujettes à ambiguïté (194). En effet, aujourd'hui encore, des idées reçues sur les patients dépendants aux opioïdes persistent chez les médecins et sont résumées dans la figure 23.

Les principales idées reçues sont les suivantes :

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

Alors qu'en fait,

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

*Figure 23 : perceptions et idées reçues des professionnels de santé à propos des patients dépendants aux opioïdes (195).*

De plus, de nombreux médecins refusent de prescrire des antalgiques opioïdes chez les patients dépendants aux opioïdes, ou limitent leurs prescriptions, en lien avec ce que l'on appelle "l'**opiophobie**" (196–199). Reconnaisant le risque potentiel des opioïdes, un comité international de spécialistes de la douleur, comprenant des médecins et des spécialistes des politiques de santé, a conclu que "la peur irrationnelle des médicaments empêche souvent leur utilisation appropriée" (200). De nombreux médecins ont admis qu'ils n'étaient pas à l'aise avec la prescription sécuritaire des antalgiques opioïdes (201) et avaient remis en question leur propre pratique de prescription d'antalgiques opioïdes.

La prise en charge de la douleur chez les patients dépendants est en effet mise à mal par certaines craintes de la part des professionnels de santé :

- la première est celle **d'entraîner une rechute dans la maladie addictive** en prescrivant des antalgiques opioïdes ;
- la deuxième est le **risque d'entraîner une surdose avec une dépression respiratoire**, par la coprescription du MSO et de posologies élevées d'un antalgique opioïde. D'après l'OMS en 2018, l'incidence de surdose par opioïdes chez les patients dépendants aux opioïdes était de 0,65 % par an (202). Ce risque est effectivement bien réel, mais une surveillance rapprochée et une augmentation progressive des posologies d'antalgiques opioïdes permettraient de prévenir le risque éventuel ;

- enfin, la troisième crainte est celle du **mésusage**, où la plainte douloureuse ne serait qu'un prétexte afin d'obtenir des quantités plus importantes d'antalgiques opioïdes. Deux études récentes ont souligné que la principale source de détournement d'opioïdes était les ordonnances des médecins (203,204).

Toutefois, il convient de noter qu'une douleur sous-diagnostiquée ou sous-traitée peut entraîner des conséquences négatives pour le patient telles qu'un déséquilibre et même une aggravation des troubles liés à la dépendance aux opioïdes. Les patients dépendants aux opioïdes traités par MSO sont souvent insatisfaits de l'insuffisance des soins de santé qu'ils reçoivent, ce qui les amène par la suite à utiliser des opioïdes licites ou illicites (16,134,205) ou d'autres stratégies non pharmacologiques pour soulager eux-mêmes leur douleur (16,120,126,130,131,134,205,206). En effet, de nombreuses études récentes ont rapporté que les patients dépendants aux opioïdes traités par MSO utilisaient fréquemment des médicaments en vente libre (de 37,7 % à 75 %) (16,123), notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens (13 %), le paracétamol (35 %) et l'aspirine (19 %) (16). Rosenblum et al ont également montré une utilisation de l'héroïne à visée antalgique chez 25 % des patients dépendants traités par MSO et douloureux chroniques (16). Plusieurs autres études se sont intéressées aux stratégies non pharmacologiques utilisées pour soulager la douleur chez des patients dépendants aux opioïdes traités par MSO. Elles ont retrouvé l'usage de techniques de méditation (19 % à 30 %), de relaxation/massage (9,3 % à 20 %) et d'acupuncture (4,6 % à 9,5 %) (123,125,131).

Au total, la douleur, et particulièrement la douleur chronique, est une réelle problématique chez les patients dépendants aux opioïdes. En effet, il est important de rappeler que la prévalence et la sévérité de la douleur chronique chez les patients dépendants sont plus importantes que dans la population générale (14–16). Constituant un élément important dans la prise en charge globale du patient, la douleur chronique devrait être évaluée de façon systématique chez les patients dépendants aux opioïdes.

### **III. Les stratégies thérapeutiques dans le cadre d'une douleur par excès de nociception**

À ce jour, aucune recommandation officielle n'est disponible. Seules quelques études dans la littérature ont proposé des stratégies thérapeutiques de prise en charge de la douleur aiguë et chronique par excès de nociception (195,207–212) chez les patients dépendants aux opioïdes et traités par MSO.

## 1. Première étape

Qu'il s'agisse de la douleur aiguë ou de la douleur chronique, il convient de suivre quelques recommandations générales. Mais avant toute chose, il existe un prérequis indispensable qui est de **croire le patient** lors d'une plainte douloureuse et d'instaurer un **climat de confiance**. En effet, rassurer le patient et l'informer de toutes les possibilités thérapeutiques permettra de réduire son anxiété et de renforcer la relation patient-médecin, ce qui contribuera à une meilleure prise en charge. Ensuite, la stratégie thérapeutique à adopter sera conditionnée par plusieurs paramètres cliniques décrits dans le tableau 17 (211).

---

### **PRÉREQUIS : CROIRE LE PATIENT**

---

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

---

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

---

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

---

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

---

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

---

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

---

*Tableau 17 : recommandations générales dans la prise en charge de la douleur par excès de nociception chez les patients dépendants aux opioïdes traités par MSO (211).*

## 2. Deuxième étape

Plusieurs stratégies thérapeutiques ont été proposées en fonction de la durée de la douleur (aiguë ou chronique), de son intensité (légère, modérée ou sévère) et du type de traitement de substitution (MTD ou BHD) (figure 24 et tableau 18) (195,207,208,210,211).

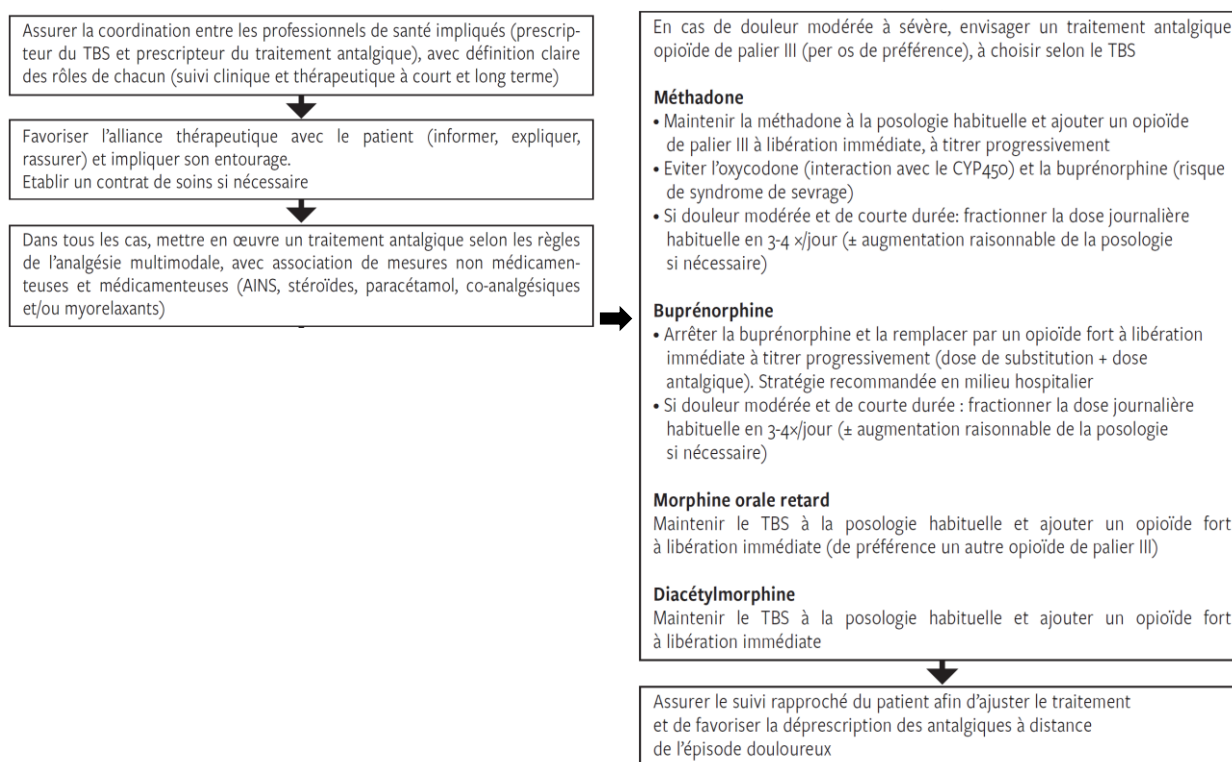


Figure 24 : algorithme de prise en charge globale de la douleur aiguë chez les patients dépendants aux opioïdes traités par MSO, d'après Manguzzi et al, 2018 (207).

Douleur aiguë	
Stratégie selon le stade	Traitement
<b>EVA ≤ 3 (Douleur légère)</b>	
Stratégie 1	Paracétamol (3-4 g/jour) ou anti-inflammatoire non stéroïdien
<b>EVA = 4-6 (Douleur modérée)</b>	
Stratégie 1	Paracétamol et/ou anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) ± néfopam (60 à 120 mg/j) per os
Stratégie 2	Fractionner la dose de méthadone/buprénorphine (4 prises/jour) ± augmenter la dose totale
Stratégie 3	Fractionner la dose de méthadone/buprénorphine en associant à chaque prise paracétamol (/6 h) ou AINS (/12 h) ou néfopam (/6 h)
<b>EVA ≥ 7 (Douleur sévère)</b>	
Stratégie 1 (méthadone)	Augmenter progressivement et fractionner (/6 h) la dose de méthadone + interdoses de morphine (10 mg) ou fentanyl (100 µg) à libération immédiate sur une courte durée.
Stratégie 2 (buprénorphine)	Arrêter la buprénorphine et initier de la morphine à libération immédiate (/4 h) pour titration, à convertir rapidement en forme à libération prolongée (/12 h)
<b>Douleur chronique non neuropathique (durée &gt; 6 mois)</b>	
Stratégie selon le stade	Traitement
<b>EVA ≤ 3 (Douleur légère)</b>	
Stratégie 1	Paracétamol (3-4 g/jour) ou anti-inflammatoire non stéroïdien
<b>EVA = 4-6 (Douleur modérée)</b>	
Stratégie 1	Paracétamol et/ou anti-inflammatoire non stéroïdien ± néfopam (60 à 120 mg/j) per os
Stratégie 2 (méthadone)	Fractionner la dose de méthadone (4 prises/jour) ± augmenter la dose totale
Stratégie 3	Fractionner la dose de méthadone/buprénorphine en associant paracétamol (/6 h) ou AINS (/12 h) ou néfopam (/6 h)
<b>EVA ≥ 7 (Douleur sévère)</b>	
Stratégie 1 (méthadone)	Augmenter progressivement et fractionner (/6 h) la dose de méthadone + interdoses de morphine (10 mg) à libération immédiate à convertir rapidement en morphine à libération prolongée (/12 h) ou fentanyl patch (/72 h)
Stratégie 2 (buprénorphine)	Arrêter la buprénorphine et initier de la morphine à libération immédiate (titration) à convertir en forme à libération prolongée ou fentanyl patch (/72 h) comme traitement de fond
Stratégie 3	Si tolérance à l'effet analgésique de la morphine, possibilité de rotation des opioïdes avec des formes à libération prolongée (hydromorphone/oxycodone) en s'aidant des facteurs de conversion équianalgésiques.

Tableau 18 : stratégies thérapeutiques de prise en charge de la douleur du patient dépendant aux opioïdes traités par MSO, selon Courty et al, 2012 (195).

Prenant en compte le phénomène de tolérance, les patients dépendants aux opioïdes et douloureux nécessitent des posologies plus élevées et des administrations plus fréquentes d'antalgiques opioïdes.

Au-delà de la sévérité de la douleur, les stratégies thérapeutiques doivent également prendre en compte le type de traitement de substitution utilisé (BHD ou MTD) :

- **Patients traités par MTD** : rappelons que la MTD est un agoniste pur des récepteurs opioïdes mu. Plusieurs stratégies antalgiques sont proposées (195,207,208,210,211) :
  - **Douleurs légères**
    - 1/ maintien de la MTD + antalgiques non opioïdes (paracétamol et AINS),
  - **Douleurs modérées**
    - 1/ maintien de la MTD + antalgiques non opioïdes (paracétamol et AINS) ± néfopam,
    - 2/ fractionnement de la MTD ± augmentation des doses,
    - 3/ fractionnement de la MTD + antalgiques non opioïdes ou néfopam,
  - **Douleurs sévères**
    - 1/ fractionnement de la MTD + augmentation des doses + morphine à libération immédiate puis à libération prolongée ou fentanyl patch (rotation des opioïdes si tolérance à la morphine).
  
- **Patients traités par BHD** : rappelons que la BHD est un agoniste partiel des récepteurs opioïdes mu et un antagoniste des récepteurs kappa et qu'elle possède une affinité particulièrement élevée pour les récepteurs mu. Compte tenu de cette grande affinité, la BHD sera difficilement déplaçable de son récepteur et l'administration concomitante d'antalgiques opioïdes ne sera que très partiellement voire pas du tout efficace. Plusieurs stratégies antalgiques sont proposées (195,207,208,210,211) :
  - **Douleurs légères**
    - 1/ maintien de la BHD + antalgiques non opioïdes (paracétamol et AINS),
  - **Douleurs modérées**
    - 1/ maintien de la BHD + antalgiques non opioïdes (paracétamol et AINS) ± néfopam,
    - 2/ fractionnement de la BHD ± augmentation des doses (207),
    - 3/ fractionnement de la BHD + antalgiques non opioïdes ou néfopam,
  - **Douleurs sévères**



1/ arrêt de la BHD + morphine à libération immédiate puis à libération prolongée ou fentanyl patch. Cette stratégie est à réaliser de préférence en milieu hospitalier,

2/ remplacement de la BHD par la MTD, celle-ci étant plus facile à manipuler en cas de douleur très sévère ou de chirurgie douloureuse programmée (207).

Globalement, la prise en charge de la douleur chez les patients dépendants aux opioïdes reste, aujourd'hui encore, un défi de taille. Il est important que les médecins généralistes ou spécialistes puissent être **formés aux particularités de la douleur et à la prescription des antalgiques opioïdes chez les patients dépendants**, afin de déconstruire cette « opiophobie » dans le but précis d'améliorer la prise en charge individuelle de ces patients. Il reste cependant fondamental de mettre en place **une prise en charge multidisciplinaire comprenant à la fois un addictologue, un algologue, un psychiatre et le médecin traitant du patient**. Quelques recommandations générales sont synthétisées dans la figure 25 ci-dessous.

#### **Règles complémentaires :**

- Éviter les opioïdes faibles (codéine, tramadol, dihydrocodéine, poudre d'opium) de plus faible affinité pour le récepteur opiacé mu donc moins efficace en cas de substitution ;
- Ne pas prescrire d'agonistes partiels (buprénorphine) ni d'agonistes/antagonistes (nalbuphine) pouvant provoquer un syndrome de sevrage physique ;
- Ne pas prescrire de formes injectables (sauf néfopam) ;
- Penser aux co-analgésiques (douleur chronique) : antidépresseurs (amitriptyline, duloxétine), antiépileptiques (gabapentine, prégabaline), corticoïdes, myorelaxants, antispasmodiques ;
- Réaliser une hospitalisation de courte durée pour équilibrer un traitement ;
- Penser aux approches non-pharmacologiques : neurostimulation transcutanée (TENS), relaxation/sophrologie, kinésithérapie/massage, hypnose, acupuncture ;
- Se limiter à un seul prescripteur avec un seul pharmacien ;
- Prévoir des consultations plus fréquentes pour évaluer l'efficacité et la tolérance de la stratégie antalgique mise en œuvre.

*Figure 25 : règles complémentaires dans le cadre de la prise en charge de la douleur par excès de nociception chez les patients dépendants aux opioïdes traités par MSO (195).*

## IV. Prévalences de prescription des antalgiques

### 1. Les antalgiques non opioïdes

La prévalence de prescription des **antalgiques non opioïdes** chez les patients dépendants aux opioïdes traités par **MSO** et douloureux a été estimée à **23 %** en global (131), de **15,4 %** à **46 %** pour la **MTD** (16,123,131) et à **15,4 %** pour la **BHD** (131).

### 2. Les antalgiques opioïdes

Concernant la **prévalence de prescription des antalgiques opioïdes chez les patients dépendants aux opioïdes traités par MSO et douloureux**, elle a été estimée globalement à **28,8 %** (131). Chez les patients **traités par MTD**, cette prévalence variait de **29,8 %** à **47 %** (15,123,130,131,164) et chez ceux traités par **BHD**, elle atteignait **15,4 %** (131) (Figure 26).

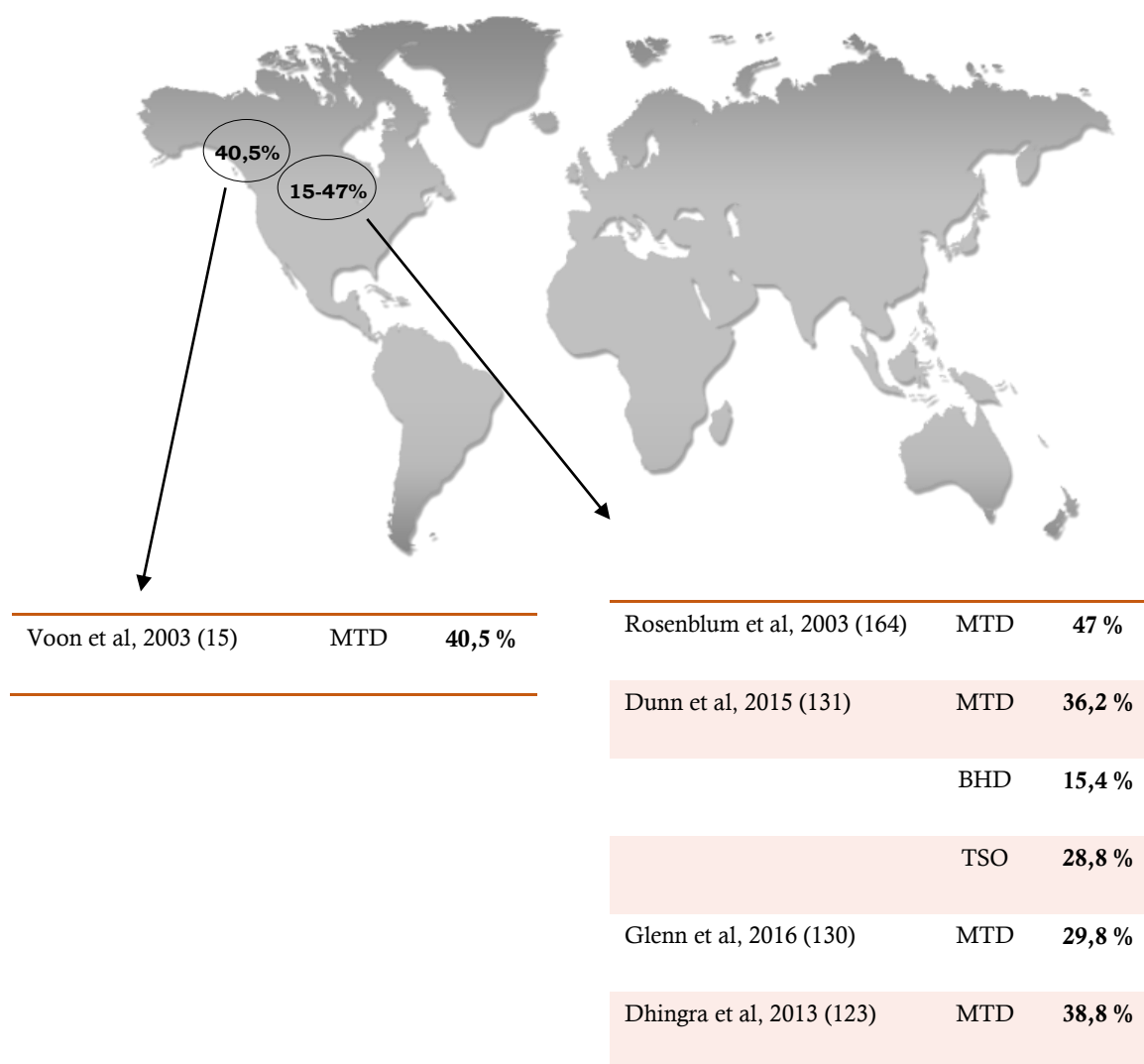


Figure 26 : principales études de prévalence de prescription des antalgiques opioïdes chez les patients dépendants aux opioïdes traités par MSO.

Une seule étude s'est intéressée à la prescription des antalgiques opioïdes en fonction de l'intensité de la douleur chez les patients dépendants traités par MSO (15). Les résultats montraient une prescription d'antalgiques opioïdes chez 16,3 % des patients avec une douleur modérée et 24,2 % chez ceux avec une douleur sévère. De plus, selon Whitehead et al, les ordonnances d'antalgiques opioïdes chez les patients souffrant à la fois de douleurs et de troubles d'usage de substances étaient moins fréquentes que chez les patients souffrant uniquement de douleurs (213). Effectivement, des études ont suggéré que la douleur chez les patients dépendants aux opioïdes traités par MTD était sous-traitée (17,18).

## **V. Données françaises**

La plupart des études portant sur l'utilisation des antalgiques opioïdes chez les patients dépendants aux opioïdes se sont focalisées sur leur mauvaise utilisation (164,214) et n'ont jamais examiné leur utilisation dans le cadre du traitement légitime de la douleur.

Seule une étude française a étudié l'utilisation des antalgiques opioïdes dans le cadre d'une douleur chronique chez les patients dépendants traités par MSO (17). Nordman et al, à partir d'une étude de terrain ayant inclus 168 patients MTD, ont montré que la douleur était globalement sous-traitée parmi les patients douloureux chroniques, 55,1 % d'entre eux n'ayant reçu aucun traitement antalgique, 3,1 % des antalgiques opioïdes, 34,7 % des antalgiques non opioïdes et 7,1 % les deux (17).

**À ce jour, nous ne disposons d'aucune donnée française décrivant la prise en charge pharmacologique en vie réelle de la douleur chronique chez les patients dépendants traités par MSO, à partir de l'exploitation des données exhaustives du SNIIRAM.** Dans ce contexte, nous proposons d'estimer et de comparer la prévalence de la prescription d'antalgiques (opioïdes et non opioïdes) chez les patients douloureux chroniques dans deux groupes : celui des patients dépendants aux opioïdes traités par MSO *vs* celui des patients en population générale. Nous avons ensuite identifié les facteurs associés à la prescription d'antalgiques opioïdes. Ce travail a donné lieu à une publication dans la revue *Frontiers in Psychiatry* (article 5).

---

## **ARTICLE 5**

**Chronic pain opioid-maintained patients  
receive less analgesic opioid prescriptions**

---



## RÉSUMÉ

### INTRODUCTION

La douleur chronique concerne 19 à 32 % de la population générale (136–141,215) et jusqu'à 68 % des patients dépendants aux opioïdes (16,122,124,129–131,134,169,216). Cependant, la prise en charge pharmacologique de la douleur chez les patients dépendants aux opioïdes représente, aujourd'hui encore, une source de stress pour de nombreux médecins (194). La plupart des études qui ont évalué l'utilisation des antalgiques opioïdes chez les patients dépendants aux opioïdes traités par MSO portaient principalement sur l'évaluation du risque de mésusage. Néanmoins, quelques études centrées sur cette population ont évalué la fréquence de prescription des antalgiques opioïdes pour la douleur chronique, rapportant ainsi une prévalence de prescription entre 22 % et 47 % (16,123,130). De plus, une étude récente a mis en évidence que 54 % des patients MTD douloureux ne recevaient pas d'antalgiques pour leur douleur, 22 % bénéficiaient d'antalgiques non opioïdes et 24 % d'antalgiques opioïdes (17). D'après Whitehead et al, les prescriptions d'antalgiques opioïdes étaient moins fréquentes chez les patients dépendants aux opioïdes et douloureux, comparativement à des patients douloureux non dépendants (213). Par ailleurs, une prise en charge insuffisante de la douleur chez les patients dépendants aux opioïdes peut avoir des conséquences négatives, pouvant entraîner par exemple un déséquilibre voire une aggravation de l'une ou l'autre de ces pathologies, mais aussi conduire les patients à s'automédiquer ou à recourir à des substances illicites. **Aujourd'hui, aucune donnée française décrivant la prise en charge pharmacologique en vie réelle de la douleur chronique chez les patients dépendants traités par MSO, à partir de l'exploitation des données exhaustives du SNIIRAM**

**L'objectif de cette étude était donc d'estimer et de comparer la prévalence de prescription des antalgiques opioïdes et non opioïdes dans deux groupes de patients douloureux chroniques non cancéreux : les patients dépendants aux opioïdes traités par MSO d'une part et une population contrôle en population générale de patients non dépendants d'autre part.**

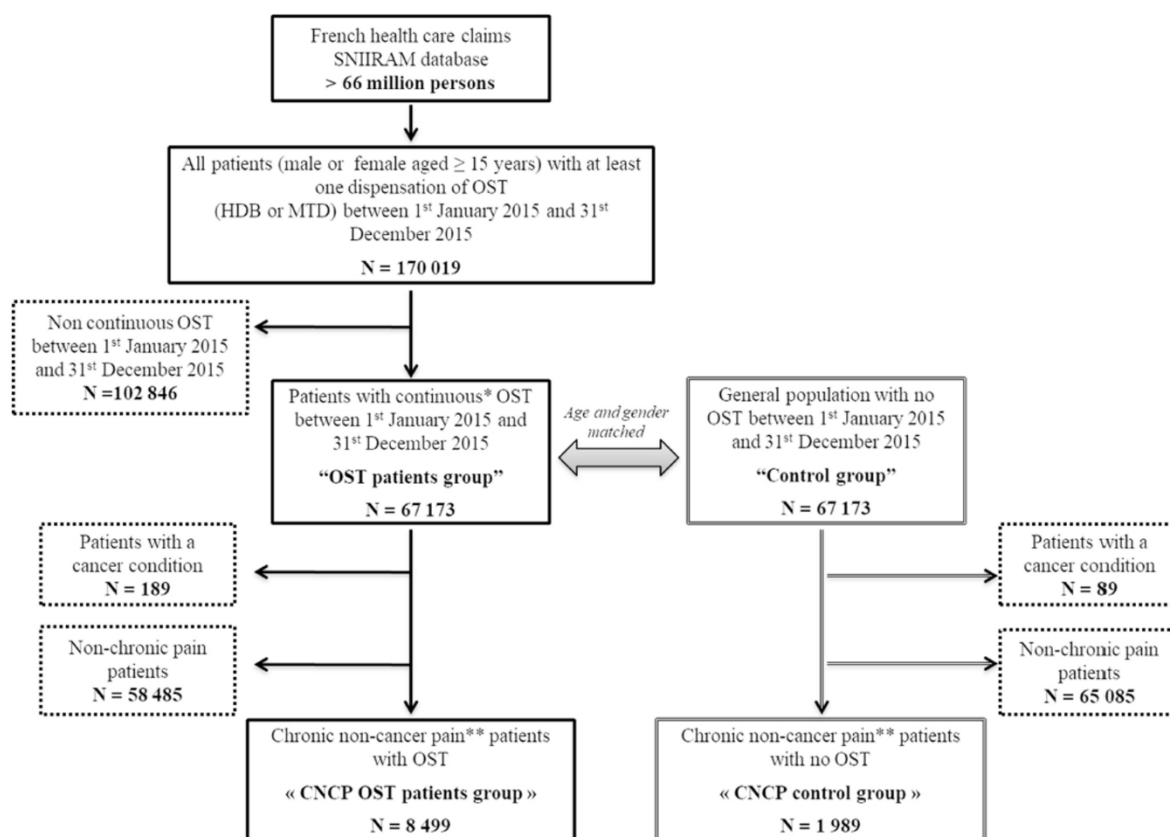
## MÉTHODE

Étude transversale à partir des données du **SNIRAM**.

### ▪ Sélection des patients

Tous les patients âgés de  $\geq 15$  ans, ayant bénéficié de délivrances de **MSO** (MTD ou BHD) en continu entre le **1<sup>er</sup> janvier et le 31 décembre 2015**, ont été inclus (groupe "MSO") (Figure 27). Un traitement continu correspondait à un délai entre deux délivrances  $\leq 35$  jours pour la BHD et la MTD gélule et un délai  $\leq 18$  jours pour la MTD sirop. Les patients du groupe MSO ont été appariés sur l'âge et le sexe (ratio 1/1) à des patients sans MSO (groupe "population générale"). Dans chaque groupe, les patients atteints de cancer ont été exclus.

**Les patients douloureux chroniques** ont été identifiés comme des patients ayant reçu des **antalgiques opioïdes et/ou non opioïdes** pendant **au moins trois mois consécutifs** (patients DCNC).



OST: opioid substitution treatment; HDB: buprenorphine; MTD: methadone; CNCP: chronic non-cancer pain; SNIRAM: Systeme National d'Informations Inter-Regimes de l'Assurance Maladie.

\*Interval between two consecutive dispensations  $\leq 35$  days for HDB and MTD capsule and  $\leq 18$  days for MTD syrup.

\*\*Patients treated continuously for at least 3 months with opioid analgesics and non-opioid analgesics (interval between two consecutive analgesic dispensations  $\leq 45$  days).

Figure 27 : sélection des patients douloureux chroniques parmi les patients dépendants aux opioïdes et parmi les patients en population générale, appariés sur l'âge et le sexe.

## RÉSULTATS

Après appariement, 67 173 patients ont été inclus dans les groupes « MSO » et « population générale ». La moyenne d'âge était de  $40,3 \pm 8,6$  ans et 77,7 % étaient des hommes.

#### ▪ Caractéristiques des patients douloureux chroniques non cancéreux

Au total, 8 499 patients douloureux chroniques ont été identifiés dans le groupe MSO et 1 989 dans le groupe « population générale ».

Dans le groupe MSO, 68,9 % des patients avaient des prescriptions de BHD (dont 4,1 % de Suboxone®) et 30,9 % de MTD (dont plus de la moitié de la MTD gélule). Comparativement au groupe « population générale », les patients du groupe « MSO » étaient plus âgés et plus souvent du genre masculin, avaient plus de co-infections par le VIH et le VHC, étaient plus fréquemment dépendants à l'alcool et présentaient plus souvent des comorbidités psychiatriques (tableau 19).

Patients DCNC	TSO n = 8499	Population générale n = 1989
Age (année), moyenne ( $\pm$ ET)	42,9 $\pm$ 8,6 *	44,9 $\pm$ 8,8
Hommes	71,3% *	65,1%
Faibles revenus	23,7%	25,7%
Comorbidités psychiatriques	80,7% *	57,5%
VIH	2,4% *	1,0%
VHC	7,5% *	0,5%
Dépendance à l'alcool	7,9% *	4,0%

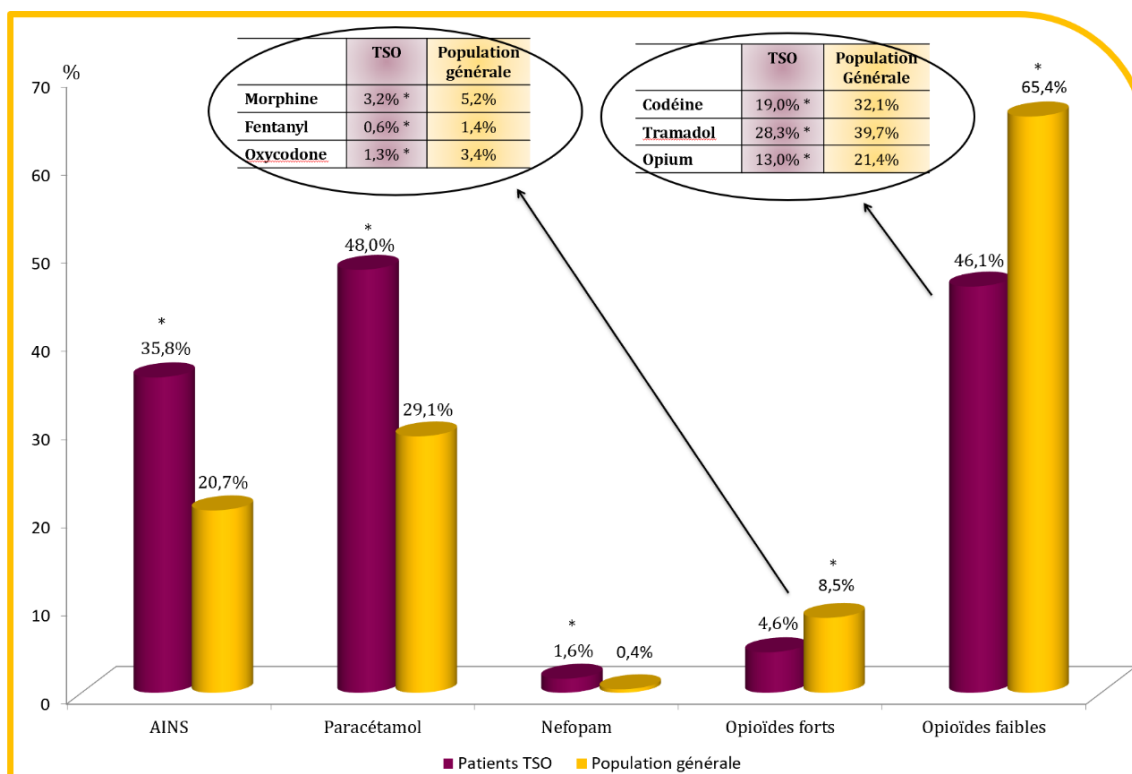
\* Comparaison entre les patients DCNC TSO et population générale,  $p \leq 0,0001$  ; DCNC : douleur chronique non cancéreuse ; ET : écart-type.

Tableau 19 : caractéristiques des patients douloureux chroniques non cancéreux dans les groupes MSO et « population générale ».

#### ▪ Prescriptions d'antalgiques opioïdes

Parmi les patients douloureux chroniques, comparativement au groupe « population générale », les patients du **groupe MSO** ont reçu **moins de prescriptions d'antalgiques opioïdes** (47,8 % vs 68,0 %,  $p < 0,0001$ ) et **plus de prescriptions d'antalgiques non opioïdes** (52,2 % vs 32,0 %,  $p < 0,0001$ ). Le détail des prescriptions est présenté dans la figure 28.





\* Comparaison entre les patients DCNC TSO et population générale,  $p \leq 0.0001$ ; AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Figure 28 : comparaison des prescriptions d'analgésiques opioïdes et non opioïdes chez les patients douloureux chroniques non cancéreux : patients dépendants aux opioïdes traités par MSO versus population générale.

### ▪ Facteurs associés à la prescription d'analgésiques opioïdes

Dans l'analyse multivariée, les prescriptions d'analgésiques opioïdes chez les patients douloureux chroniques étaient significativement associées à un **âge  $\leq 40$  ans** (OR = 1,16 [1,06-1,24]), au **sex féminin** (OR = 1,11 [1,02-1,21]), à la **vulnérabilité socio-économique** (CMU-c) (OR = 0,87 [0,80-0,96]), aux **comorbidités psychiatriques** (OR = 1,59 [1,44-1,74]), à l'infection **VHC** (OR = 1,26 [1,07-1,49]) et aux **troubles liés à l'alcool** (OR = 1,41 [1,21-1,65]). De plus, les **patients douloureux chroniques du groupe MSO** étaient **2,7 fois moins susceptibles de recevoir une prescription d'analgésiques opioïdes** (OR = 2,7 [2,42-3,01],  $p < 0,0001$ ), comparativement au groupe « population générale ».

### ▪ Facteurs associés à la prescription d'analgésiques opioïdes dans le groupe des patients douloureux chroniques MSO

Les prescriptions d'analgésiques opioïdes chez les patients douloureux chroniques MSO étaient significativement associées à un **âge  $\leq 40$  ans**, au **sex féminin**, à la **vulnérabilité socio-économique**, au traitement par **MTD**, aux **comorbidités psychiatriques**, à l'infection **VHC** et aux **troubles liés à l'alcool**. Les données quantitatives des mesures d'associations de risques sont présentées dans la figure 29.

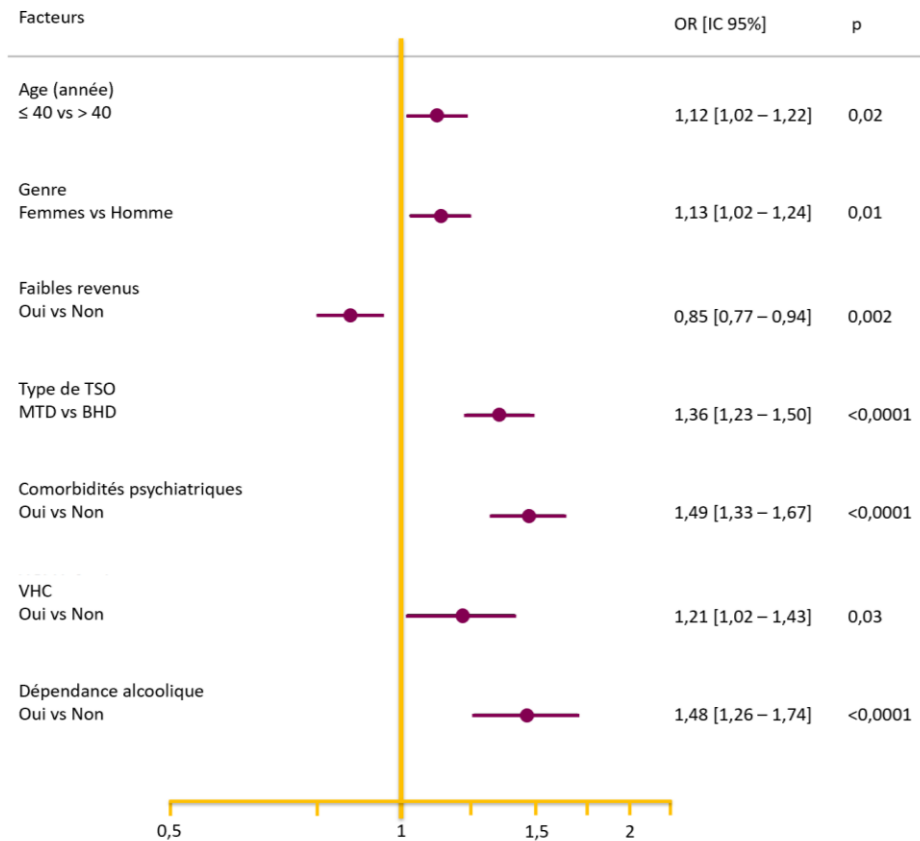


Figure 29 : forest plot décrivant les facteurs associés à la prescription d'antalgiques opioïdes chez les patients douloureux chroniques MSO.

## CONCLUSION

Comparativement à la population générale douloureuse chronique non cancéreuse, la prescription d'antalgique opioïde était presque 3 fois moins fréquente chez les patients dépendants aux opioïdes ayant une douleur chronique non cancéreuse. Ce résultat est tout à fait cohérent avec les données de la littérature qui vont dans le sens d'une prise en charge insuffisante de la douleur chronique dans cette population de patients dépendants.

La prise en charge adéquate de ces patients constitue un véritable enjeu, qui doit nécessairement passer par une approche globale, reposant sur la prise en compte de ce "triple diagnostic" (troubles psychiatriques, dépendance, et douleur chronique) que nous avons déjà évoqué précédemment. Cela suppose que les patients puissent avoir accès à un modèle de soins multidisciplinaire, impliquant les médecins généralistes, les addictologues, les psychiatres et les spécialistes de la douleur.





# Chronic Pain Opioid-Maintained Patients Receive Less Analgesic Opioid Prescriptions

Jessica Delorme<sup>1,2\*</sup>, Chouki Chenaf<sup>1,2</sup>, Célian Bertin<sup>1,2</sup>, Marie Riquelme<sup>1,2</sup>, Alain Eschalier<sup>1,3</sup>, Denis Ardid<sup>1,3</sup> and Nicolas Authier<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Université Clermont Auvergne, CHU Clermont-Ferrand, Inserm, Neuro-Dol, Service de Pharmacologie médicale, Centres Addictovigilance et Pharmacovigilance, Centre Evaluation et Traitement de la Douleur, Clermont-Ferrand, France,

<sup>2</sup> Observatoire Français des Médicaments Antalgiques/French Monitoring Centre for Analgesic Drugs, Université Clermont Auvergne – CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France, <sup>3</sup> Faculté de Médecine, Institut Analgesia, Clermont-Ferrand, France

## OPEN ACCESS

### Edited by:

Carlos Roncero,  
Complejo Hospitalario de Salamanca,  
Spain

### Reviewed by:

Nelson Feldman,  
Geneva University Hospitals (HUG),  
Switzerland  
Felix Henrique Paim Kessler,  
Universidade Federal do Rio Grande  
do Sul (UFRGS), Brazil

### \*Correspondence:

Jessica Delorme  
jdelorme@chu-clermontferrand.fr

### Specialty section:

This article was submitted to  
Addictive Disorders,  
a section of the journal  
Frontiers in Psychiatry

Received: 29 March 2018

Accepted: 02 July 2018

Published: 23 July 2018

### Citation:

Delorme J, Chenaf C, Bertin C,  
Riquelme M, Eschalier A, Ardid D and  
Authier N (2018) Chronic Pain  
Opioid-Maintained Patients Receive  
Less Analgesic Opioid Prescriptions.  
Front. Psychiatry 9:335.  
doi: 10.3389/fpsy.2018.00335

Treating pain and opioid use disorder represents a clinical challenge. While most studies that have assessed opioid analgesic use in opioid substitution treatment (OST) patients primarily address opioid analgesic misuse (1, 2), only few studies focused on OST patients assessed the prescription of analgesic opioids for chronic pain. We sought to compare the prevalence of analgesic opioid prescription (AOP) in two groups of chronic non-cancer pain (CNCP) patients: OST patients vs. the general population. This was a population-based cross-sectional study based on the French national healthcare claims database SNIIRAM (Système National d'Informations Inter-Régimes de l'Assurance Maladie) covering over 66 million people (98.8% of the French population). Overall, 67,173 participants  $\geq 15$  years old undergoing continuous OST in 2015 ("OST patients" group) were included and age- and gender-matched by means of a 1:1 ratio with 67,173 patients without OST ("control" group). In each group, patients with cancer conditions were excluded and those having received opioid and non-opioid analgesics for at least 3 months were identified (CNCP patients). Compared to control patients, CNCP OST patients received less AOP (47.8 vs. 68.0%,  $p < 0.0001$ ) and more often non-opioid prescription (52.2 vs. 32.0%,  $p < 0.0001$ ). In multivariate analysis, CNCP OST patients were 2.7 times less likely to be prescribed analgesic opioids (adjusted odds ratio [OR] = 2.7 [2.42–3.01],  $p < 0.0001$ ) than control patients. AOP correlated in CNCP OST patients with: age  $\leq 40$  years old, female gender, low-income status, methadone-maintained treatment, mental health disorder, hepatitis C virus (HCV) infection, and alcohol abuse disorder. Opioid analgesics were less often prescribed in CNCP OST patients. AOP prevalence was 2.7-fold lower than in the general population. Chronic pain management in OST patients needs to be reinforced through additional physician training and a multidisciplinary approach.

**Keywords:** opioid analgesics, chronic non-cancer pain, opioid-maintained patients, methadone, buprenorphine

## INTRODUCTION

The use of analgesic opioids has dramatically increased over the last decade, particularly in North America, Europe, and Oceania (3–6). This increased prescription of analgesic opioids is partly related to the promotion of opioid use in chronic non-cancer pain (CNCP) management, despite the remaining controversy due to high-level scientific evidence demonstrating their weak long-term benefit (6–8). Worldwide, from 19 to 32% of general population suffered from chronic pain (9–15). Focusing on patients receiving opioid substitution treatment (OST), studies have revealed higher prevalence of chronic pain, reported in 29–68% of methadone patients (16–24) and 40–49% of buprenorphine patients (19, 23, 25).

Treating both pain and addiction proves to be a significant challenge, and caregivers commonly report that all their diagnostic and therapeutic decisions are subject to ambiguity (26). While most studies examining opioid analgesic use in OST patients have addressed opioid analgesic misuse (1, 2), only few have specifically focused on OST patients who are prescribed analgesic opioids for chronic pain; the prevalence in this opioid-dependent population of analgesic opioid prescription (AOP) ranged from 43 to 47% (17, 21, 27).

Pain management in OST patients is often stressful for primary care physicians (28), and they may be wary of prescribing opioid analgesics due to the potential risks of overdose (3, 29), diversion, and abuse (21). Inadequate AOP may both undertreat the pain and precipitate withdrawal symptoms (30). A recent study suggested that pain in methadone-maintained patients was undertreated: 54% of patients received no analgesic treatment, 24% analgesic opioids, and 22% non-opioid analgesics (31–33).

Furthermore, according to Whitehead et al. opioid prescriptions in patients with concomitant pain and substance abuse disorders were less frequent than in patients with pain only (34). As a result, OST patients are often unsatisfied with the insufficient healthcare they are receiving, which subsequently leads them to use licit or illicit opioids to relieve their pain properly (17, 25, 27, 35).

This study sought to estimate and compare the prevalence of analgesic (opioid and non-opioid) prescription between CNCP OST patients and the non-opioid-dependent population with general CNCP, as well as to identify factors associated with AOP.

## METHODS

### Design

This was a population-based cross-sectional study using the French national claims database, SNIIRAM (*Système National d'Informations Inter-Régimes de l'Assurance Maladie*), covering almost 99% of the French population (36). This database is completely anonymous and each patient has a unique anonymized identification number.

### Data

The SNIIRAM database contains: (1) demographic data: gender, date of birth, information on the complementary private insurance coverage indicating low-income status; (2) presence of

chronic disease, represented by a list of 30 long-term diseases (*Affection Longue Durée* [ALD]) with their associated ICD-10 (International Classification of Disease, version 10) codes; (3) medications, recorded as dispensed preparation packs including ATC (Anatomical Therapeutic Classification) codes, with pack descriptions including number of tablets, number of packs, dates of prescription and dispensation, as well as prescriber's specialty; (4) date and duration of hospital admissions, including both primary, related, and secondary diagnoses, with ICD-10 codes.

We were authorized to use the SNIIRAM database by the French national commission on information technologies and liberties (the French national data protection agency CNIL). As the SNIIRAM database is fully anonymized, no ethic committee approval is necessary.

### Participants

We selected all opioid-maintained patients, male and female, aged  $\geq 15$  years old, having received at least one OST prescription (methadone [MTD] or high-dose buprenorphine [HDB]  $\pm$  naloxone) between January 1st and December 31st 2015. Among these patients, those receiving continuous HDB or MTD treatment throughout 2015 were included, composing the "OST patients" group. Continuous treatment was defined as an interval between two consecutive dispensations  $\leq 35$  days for HDB and MTD capsules and  $\leq 18$  days for MTD syrup.

This 35-day threshold corresponded to the sum of the 28-day maximum prescription duration for MTD capsule or HDB plus 7 days more to allow more precision for the identification of prescription interruption (+25% of 28 days) (37, 38). Similarly, the 18-day threshold corresponded to the sum of the 14-day maximum prescription duration for MTD syrup plus 4 days more (+25% of 14 days). The "OST patients" group was age- and gender-matched on a 1:1 ratio with a control group constituted of male and female patients aged  $\geq 15$  years old who had received no OST dispensation in 2015 ("General Population" control group). In each group, patients with cancer conditions were excluded and those treated continuously for at least 3 months with analgesics (interval between two consecutive opioid or non-opioid analgesic dispensations  $\leq 45$  days) were defined as CNCP patients.

### Measures

Several socio-demographic information were retrieved from this database: year of birth, gender, low-income status, and date of death. OST patients were selected through specific ATC codes: N07BC01, N07BC51 for HDB and N07BC02 for methadone. Several comorbidities were recorded: human immunodeficiency virus (HIV) infection (ICD-10 code "B24"), hepatitis C virus (HCV) infection (ICD-10 codes "B182" and "B171"), and hepatitis B virus (HBV) infection (ICD-10 codes "B180," "B181," and "B16"). Alcohol use disorder was identified either by a specific ICD-10 code ("F10") or at least one dispensation of acamprosate, disulfiram, or naltrexone (N07BB ATC code). Concomitant prescriptions of opioid analgesics were identified through specific ATC codes N02AA01 and N02AA51 (morphine), N02AB03 (fentanyl), N02AA05 and N02AA55 (oxycodone), N02AX02, and N02AX52 (tramadol), N02AA59 and N02AA79 (codeine), N02AA08, and

N02AA58 (dihydrocodeine), N02AA02 (opium). Concomitant prescription of non-opioid analgesics included nefopam (ATC code N02BG06), paracetamol (N02BE01), non-steroidal anti-inflammatory drugs (M01A), and triptans (N02CC). ATC codes for psychotropic drugs were also recorded: N06A (antidepressants), N05A, except N05AN (antipsychotics), N05AN, N03AG01, and N03AG02 (mood stabilizers), N05B (anxiolytics), and N05C (hypnotics). The total quantity of analgesic opioids that were consumed was also calculated, each opioid converted to an oral morphine equivalent (OME) dose (39).

## Analyses

Patients' characteristics were presented as mean  $\pm$  standard deviation [min-max] or as median [interquartile range] for continuous data and as the number of patients and associated percentages for categorical parameters. Comparisons of patient characteristics between the "CNCPT OST patients" group and "the CNCPT control" group were performed using the chi-squared test or the Fisher's test procedure test for categorical variables and *t*-test for quantitative variables, when appropriate.

To determine the influence of various factors associated with AOP in CNCPT patients, a univariate logistic regression model was performed. The associated *p*-values were computed with their corresponding odds ratios (ORs) and their 95% confidence intervals (95% CI).

To study the risk factors associated with AOP, a multivariate logistic regression analysis was performed. All clinically-relevant variables or other variables associated with *p* < 0.25 in univariate analysis were included in the model. The corresponding adjusted ORs were calculated with their 95% CIs. A second univariate and multivariate analysis was then conducted to determine the factors associated with AOP in the subgroup of CNCPT OST patients. SAS software for Windows Version 9.3 (SAS Institute, North Carolina, USA) was used for all statistical analyses.

## RESULTS

We identified 67,173 patients continuously treated with OST (OST patients group) (67% HDB and 33% MTD) in 2015, age- and gender-matching them with 67,173 patients from the general population without OST or any diagnosed opioid abuse disorder (control group) (Figure 1). After matching, the mean age was 40.3  $\pm$  8.6 years [18-88] and the majority of patients were male (77.7%). Overall, 8,499 and 1,989 CNCPT patients were identified from the OST patients group and control group, respectively (12.6 vs. 3.0%, *p* < 0.0001).

### Patient Characteristics

Compared to the CNCPT control group (Table 1), CNCPT OST patients were younger (42.9  $\pm$  8.6 yrs vs. 44.9  $\pm$  8.8 yrs, *p* < 0.0001), more frequently male (71.3 vs. 65.1%, *p* < 0.0001), more frequently HIV-positive (2.4 vs. 1.0%, *p* < 0.001) or HCV infected (7.5 vs. 0.5%, *p* < 0.0001), and more often exhibited alcohol use disorders (7.9 vs. 4.0%, *p* < 0.0001) and mental health disorders (80.7 vs. 57.5%, *p* < 0.0001). The prevalence of low-income status

and HBV infection were not statistically different between the two groups.

The mean buprenorphine dose administered was significantly higher in CNCPT OST patients than in non-CNCPT OST patients (11.3  $\pm$  11.5 mg [0.1-296.6] vs. 9.2  $\pm$  9.3 mg [0.1-237.3], *p* < 0.0001), as was the mean methadone dose administered (syrup: CNCPT OST: 59.8  $\pm$  36.9 mg vs. non-CNCPT OST: 52.7  $\pm$  30.5 mg, *p* < 0.0001; capsule: CNCPT OST: 61.2  $\pm$  49.1 mg vs. non-CNCPT OST: 53.6  $\pm$  45.2 mg, *p* < 0.0001).

## Opioid and Non-opioid Analgesic Prescription

Compared to CNCPT control patients, CNCPT OST patients were significantly less likely to be prescribed opioid analgesics (47.8 vs. 68.0%, *p* < 0.0001), both in terms of strong opioids (4.6 vs. 8.5%, *p* < 0.0001, with less frequent prescription of fentanyl, morphine, and oxycodone) and weak opioid prescriptions (46.1 vs. 65.4%, *p* < 0.0001, with less frequent prescription of codeine, tramadol, and opium) (Table 2). The median OME cumulative dose was significantly greater in CNCPT control patients than in CNCPT OST patients (1800 mg [450-6768] vs. 968 mg [300-4350], respectively, *p* < 0.0001).

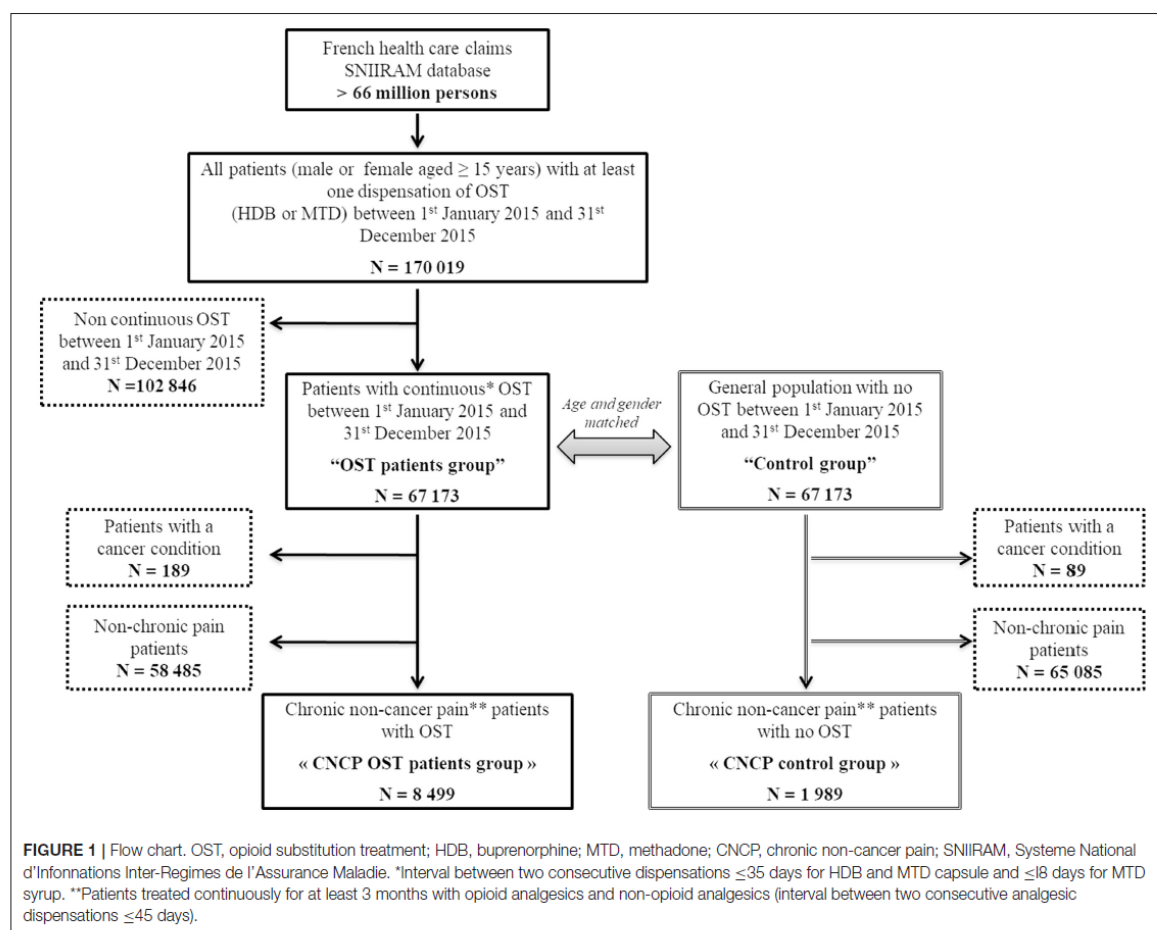
Conversely, CNCPT OST patients more often received non-opioid analgesics compared to CNCPT control patients (52.2 vs. 32.0%, *p* < 0.0001), including more frequent prescriptions of NSAIDs, paracetamol, and nefopam. Triptans were less frequently employed in CNCPT OST patients.

Different prescribers for OST and opioid analgesics were found in 81.7% (82.9% for weak opioids and 98% for strong opioids) and 47.1% for OST and non-opioid analgesic prescription. Compared to CNCPT control patients, CNCPT OST patients received a lower median number of different opioid prescriptions [4 (1-11) vs. 6 (2-12), *p* < 0.0001].

## Factors Associated With Opioid Analgesic Prescription

In univariate analysis, the factors associated with AOP were female gender (OR: 1.17 [95% CI: 1.07-1.27]), alcohol use disorder (OR: 1.44 [1.24-1.67]), mental health disorder (OR: 1.32 [1.20-1.44]), and OST (OR: 2.32 [2.09-2.57]). Other covariates that were found to be significant at the *p* < 0.25 level were: low-income status (OR: 0.93 [0.85-1.02]), HCV infection (OR: 1.12 [0.95-1.31]), HIV infection (OR: 0.84 [95% CI: 0.64-1.09]), and age  $\leq$  40 years (OR: 1.05 [0.97-1.14]). Conversely, HBV infection (OR: 1.22 [95% CI: 0.59-2.52], *p* = 0.59), was not significantly associated with AOP.

On multivariate analysis (Figure 2), there was still significant correlation with age  $\leq$  40 years (OR: 1.13 [1.04-1.23]), female gender (OR: 1.11 [1.02-1.20]), low-income status (OR: 0.87 [0.79-0.95]), mental health disorder (OR: 1.60 [1.46-1.76]), HCV infection (OR: 1.29 [1.09-1.52]), and alcohol use disorder (OR: 1.42 [1.22-1.65]). Compared to CNCPT control patients, CNCPT OST patients were 2.7 times less likely to be prescribed analgesic opioids (adjusted OR = 2.7 [2.42-3.01]).



### Factors Associated With Opioid Analgesic Prescription in the Subgroup of CNCP OST Patients

In multivariate analysis, age  $\leq 40$  years (OR: 1.12 [1.02–1.22]), female gender (OR: 1.13 [1.03–1.24]), low-income status (OR: 0.85 [0.77–0.94]), methadone treatment (OR: 1.36 [1.23–1.50]), mental health disorder (OR: 1.49 [1.33–1.67]), HCV infection (OR: 1.21 [1.02–1.43]), and alcohol use disorder (OR: 1.48 [1.26–1.74]), were significantly correlated with AOP in chronic pain opioid-maintained patients (Figure 2).

### DISCUSSION

To the best of our knowledge, the present nationwide study is the first that specifically compared opioid and non-opioid analgesic prescription in CNCP patients with or without OST. The prevalence of AOP was lower in the CNCP OST patients compared to CNCP control patients (47.8 vs. 68.0%). We observed similar prevalence of AOP in CNCP OST patients

as that reported in prior studies, where prevalence ranged between 43 and 47% (17, 21, 27). Furthermore, following adjustment for age, gender, low-income status, mental health disorder, HCV infection, and alcohol use disorder, our findings revealed a 2.7-fold decrease in the prevalence of AOP in CNCP OST patients compared to CNCP control patients. Conversely, our study demonstrated analgesic non-opioids were more frequently administered in CNCP OST patients (52.2%) compared to CNCP control patients (32.0%). These findings were also consistent with prior studies, where this prevalence ranged from 48.9 to 64.1% in opioid-maintained patients (17, 25, 27).

Overall, chronic pain opioid-maintained patients received less AOPs and a number of hypotheses may be assumed.

### Opiophobia

The first hypothesis may be linked to the reluctance to prescribe analgesic opioids which is known as “opiophobia,”

**TABLE 1 |** Comparison of characteristics between CNCP OST patients group and CNCP control group in 2015.

	CNCP OST patients group N = 8,499 % (N)	CNCP control group N = 1,989 % (N)	P-value
Age (years), mean (±SD)	42.9 ± 8.6	44.9 ± 8.8	<0.0001
<b>AGE CLASS</b>			
≤ 40	37.9 (3,218)	30.6 (608)	<0.0001
> 40	62.1 (5,281)	69.4 (1,381)	
Male gender	71.3 (6,059)	65.1 (1,295)	<0.0001
Low-income status	23.7 (2,017)	25.7 (511)	0.07
HIV infection	2.4 (200)	1.0 (20)	0.0002
HCV infection	7.5 (634)	0.5 (10)	<0.0001
HBV infection	0.3 (22)	0.4 (8)	0.28
Alcohol use disorder	7.9 (670)	4.0 (79)	<0.0001
Mental health disorder	80.7 (6,857)	57.5 (1,143)	<0.0001
Number of different OST prescribers, median [IQR] <sup>a</sup>	2 [1-2]	-	-
Buprenorphine	68.9 (5,857)	-	-
Buprenorphine ± naloxone	4.1 (346)	-	-
Methadone	30.9 (2,617)	-	-
Capsule	66.5 (1,510)	-	-
Syrup	33.5 (761)	-	-
Switch buprenorphine/methadone	0.2 (25)	-	-

CNCP, chronic non-cancer pain; OST, opioid substitution treatment; HIV, human immunodeficiency virus; HCV, hepatitis C virus; HBV, hepatitis B virus; IQR, interquartile range (25th and 75th percentiles).

<sup>a</sup>Total number of different OST prescribers used by opioid-maintained patients during 2015.

and many caregivers refuse to prescribe opiates at all, or limit prescriptions so far as to never provide enough to effectively relieve pain, and this phenomena is widespread across the world (40–43). Recognizing the potential risk from opioids, an international committee of pain specialists including physicians and healthcare policy specialists concluded that “irrational fear of the drugs often impedes their appropriate use” (44). Many physicians have admitted they were uncomfortable with the safe prescription of opioids (28) and have questioned their own practice of analgesic opioid prescribing. There are several reasons why physicians might not prescribe analgesic opioids in OST patients.

First, the use of analgesic opioids in addition to an OST may result in opioid abuse disorder relapse. A recent study showed that the risk of reporting cravings in the preceding week was associated with a 3-fold increase in chronic pain and characterized this population as potentially at risk of relapse (45). However, it is worth noting that underdiagnosed or undertreated pain could also result in an imbalance and even an aggravation of opioid abuse disorders.

Secondly, the increase of pain sensitivity (hyperalgesia) induced by long-term opioid use could also form a barrier

**TABLE 2 |** Comparison of analgesic drug prescription between chronic non-cancer pain opioid substitution treatment (CNCP OST) patients group and CNCP control group.

	CNCP OST patients group N = 8,499 % (N)	CNCP control group N = 1,989 % (N)	P-value
<b>Opioid analgesic use</b>	47.8 (4,065)	68.0 (1,352)	<0.0001
<b>Strong opioids</b>	4.6 (394)	8.5 (169)	<0.0001
Fentanyl	0.6 (49)	1.4 (28)	<0.0001
Morphine	3.2 (273)	5.2 (103)	<0.0001
Oxycodone	1.3 (106)	3.4 (67)	<0.0001
<b>Weak opioids</b>	46.1 (3,921)	65.4 (1,300)	<0.0001
Codeine	19.0 (1,618)	32.1 (638)	<0.0001
Tramadol	28.3 (2,403)	39.7 (790)	<0.0001
Opium	13.0 (1,107)	21.4 (425)	<0.0001
<b>Exclusive non-opioid analgesic use</b>	52.2 (4,434)	32.0 (637)	<0.0001
<b>NSAIDs</b>	35.8 (3,044)	20.7 (412)	<0.0001
<b>Paracetamol</b>	48.0 (4,073)	29.1 (579)	<0.0001
<b>Nefopam</b>	1.6 (132)	0.4 (8)	<0.0001
<b>Triptans</b>	8.1 (687)	10.0 (200)	0.004

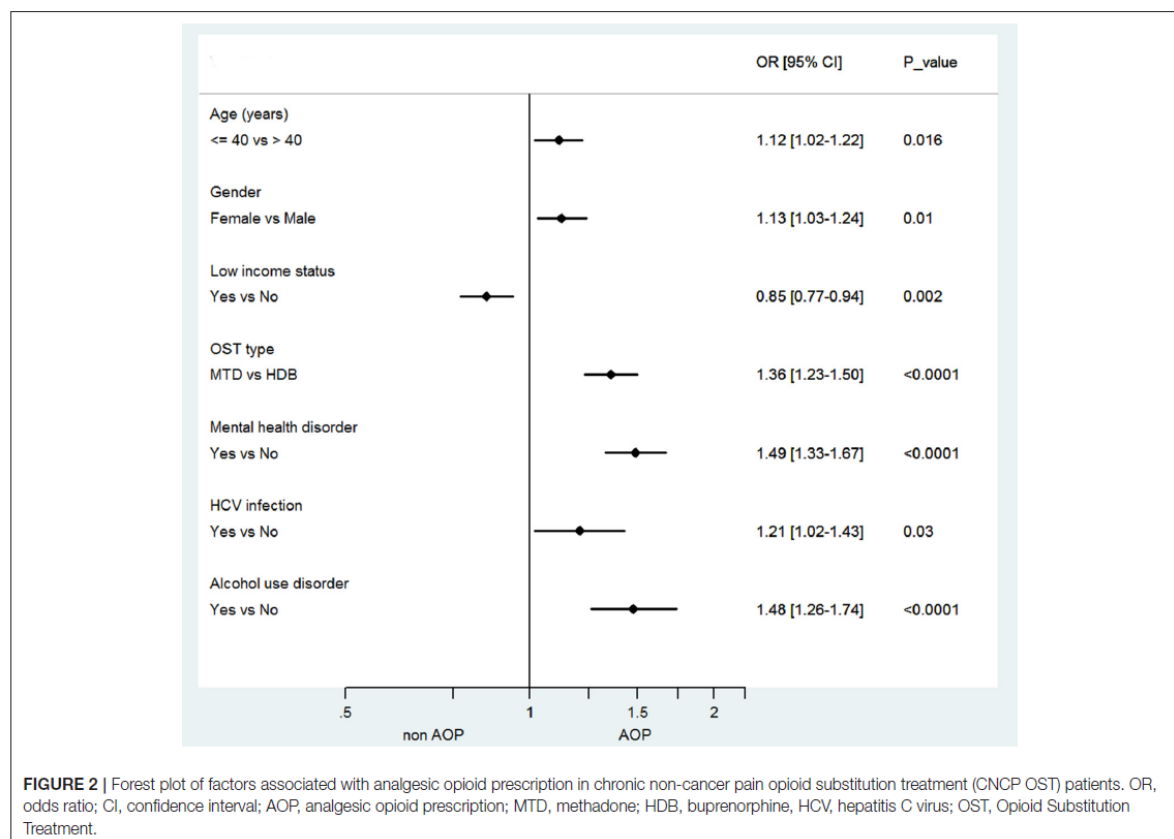
CNCP, chronic non-cancer pain; OST, opioid substitution treatment; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs.

against opioid prescription in OST patients (46–48). An Australian study has demonstrated that methadone-maintained patients with chronic pain treated with analgesic opioids presented an hyperalgesia when submitted to the cold pressor test (48).

Thirdly, there is wide abuse in terms of diversion associated with analgesic opioids in OST patients, where pain may be reported solely to manipulate prescribers to obtain opioid medication. An American study showed that 57.5% of analgesic opioid misuse occurred in methadone-maintained patients with chronic pain (21). Two recent studies also highlighted that the major source of diverted opioids was physician prescriptions (49, 50).

Finally, some doctors may use methadone and buprenorphine both as substitution therapy and as analgesics. This may partly account for the lack of supplemental opioid analgesic prescription. Moreover it is well known that the concomitant use of high-dose analgesic opioids and OST can lead to increased risk of accidental and fatal overdoses (3, 29). Between 2013 and 2014 in the US, the synthetic opioids overdose-related deaths almost doubled (51). From 1999 to 2015, prescribed opioid overdoses involved more than 183,000 deaths in the U.S (51, 52). In OST patients, overdose mortality accounted for 12.7 overdose deaths per thousand people per year in the U.S.A. (53). The overdose risks are also related to the well acknowledged phenomenon of opioid tolerance that occurs when opioid analgesics are taken over an extended period of time. Patients with opioid tolerance actually require higher opioid dosages to achieve the same analgesic effect, which may





increase the risk of accidental overdoses (54–56). Consequently, these potential overdose risks may encourage doctors to avoid adding up opioid drugs or increasing opioid analgesic doses.

Non- or undertreated pain may have negative consequences, including searches for ways to manage pain illegally. Many studies have found that OST patients often felt that their pain was not well managed, and the absence of pain management encouraged them to use illicit opioids for pain relief (25, 27, 35). Many recent studies have reported OST patients using over-the-counter drugs (from 37.7 to 75%) (17, 27), heroin (25%) (27), and non-pharmacological strategies (19% meditation, 12–18% relaxation) (17, 23) to relieve their pain themselves (19–22, 25, 27, 35, 57, 58). Chronic pain should be routinely assessed in OST patients since it constitutes a significant component in the global patient management. The lack of specific recommendations in the assessment and treatment of chronic pain in these patients makes a proper management more complex. It has now been recognized that clinicians require educating about this topic. Despite progress in their training, there are still misconceptions and fears that prevent clinicians from prescribing analgesic opioids in dependent patients that would indeed clearly benefit clinically (44).

### Factors Associated With Analgesic Opioids Prescriptions

In multivariate analysis, our study identified several correlations with AOPs in OST patients: female gender, younger age, low-income status, mental health disorder, HCV infection, alcohol use disorder, and MTD treatment. The literature has amply demonstrated that the prevalence of pain is higher in women than in men (12, 59–61). Similarly to our findings, Nosyk et al. found that female gender was associated with significantly higher odds AOP in methadone maintenance treatment (OR = 1.42 [1.31–1.55]) (62). Another recent study found that women were at higher risk of chronic analgesic opioid use following total hip arthroplasty (63). Disparities in healthcare have also been documented (64, 65), with patients of lower incomes more often reporting pain (12, 59, 61, 65) and developing substance abuse disorders (66). Several studies among HCV+ patients reported a high prevalence of pain in this population (34, 67, 68). An American study found that HCV+ patients were frequently diagnosed with pain and substance abuse disorder and were frequently prescribed analgesic opioids (34). More recently, another study showed that the risk of chronic pain in HCV+ patients was doubled (albeit non-significant) (69). Previous studies have identified associations between chronic pain and alcohol dependence (70, 71). According to a recent

Australian study, “drinkers” took higher opioid doses, reported more multiple pain conditions, and had higher pain severity than “non drinkers” (70). Some studies reported that patients suffering from depression were more prone to receive chronic opioid therapy, suggesting that mental health disorder might represent a risk factor for opioid misuse (72–76). Grattan et al. reported that there was a 1.8- to 2.4-fold increased risk of opioid medication abuse in patients with depression (77). Moreover, it is well known that mental health disorders are classically associated with chronic pain in substance abuse disorders (19, 23, 24, 78). The coexistence of both a mental health disorder and substance abuse disorder is currently acknowledged to be a co-occurring disorder and refers to the concept of “dual diagnosis” (79, 80). Originally, since the 90s, the term of “triple diagnosis” has been recognized and arose from 1/ a “dual diagnosis”, which is largely acknowledged in the psychiatry field, and refers to a patient with a severe mental illness and a substance use disorder, plus 2/ a “human immunodeficiency virus infection”. Nevertheless, this term of “triple diagnosis” does not have a unique and generally agreed-upon usage since it has also been used in other settings: a few authors introduced the notion of chronic pain as a co-occurring disorder with the earlier “dual diagnosis”. In our study, we are specifically referring to the very same latter meaning. Chronic pain adds a third potential clinical problem in OST patients with mental health disorders and represent the third pathologic dimension of the “triple diagnosis”. These three pathological conditions are so closely intertwined that any positive progression or aggravation of one condition will affect the other two. Overall, this term emphasizes the need to consider treating a patient as a whole and not his component parts separately. The management of this “triple diagnosis” presents a considerable and real challenge for caregivers since its symptoms are often complex and severe.

In our study, 81% of OST patients were prescribed opioids by physicians other than their OST prescriber. These findings are in line with a recent study conducted among methadone-maintained patients, which found that 74% and 67.7% of opioid co-prescriptions with OST originated from non-methadone physicians (62, 81). The reasons behind this disproportion remains unclear; whether opioid prescriptions are obtained for legitimate pain conditions (e.g., dental procedures, chronic pain, trauma, or so on) or for non-medical reasons (e.g., abuse or diversion) cannot be definitively answered and needs further investigation.

## STRENGTHS AND LIMITATIONS

This study represents an original approach in that it is the first to focus on OST patients whose CNCP was treated by analgesic opioids. Furthermore, we used the largest French continuous nationwide claims database (covering 99% of the French population), enabling an exhaustive identification of the OST population in France. Moreover, this is the first European study that provides valuable data about AOPs in OST patients, as France accounts for almost one quarter of all opioid-maintained patients in Europe. In addition, our findings contribute to current

knowledge with specific data on prescribed analgesic opioids in CNCP buprenorphine-maintained patients, given that the majority of previous studies were carried out in methadone-maintained patients. Interestingly, unlike others countries, HDB is the most frequent prescribed OST in France, while MTD is the most common treatment elsewhere in Europe and the rest of the world.

Nevertheless, several limitations inherent to claims database are present. First, our data does not include detailed clinical information on for example, severity of addiction, other risks behaviors, or other detailed related to mental disorders that could prevent opioid prescription by doctors. Importantly, characteristics of chronic pain are lacking and particularly no information on pain intensity was available.

The main result of our study shows that OST patients were less frequently prescribed analgesic opioids, compared to a general chronic pain population, a result which may actually simply reflect more severe pain in the latter group. However, this seems unlikely since the literature widely reports higher prevalence of pain in patients with opioid use disorders (31–41 vs. 12–30% in the general population) (15, 16, 24, 27, 82). In this context, we can reasonably assume that the underprescription of analgesic opioids in OST patients may be related to a reluctance of prescribers. In this context of inadequate pain relief, several studies have showed that a significant proportion of OST patients use street-bought or illicit drugs to effectively alleviate their pain.

## CONCLUSION

AOPs were significantly less frequent and at lower dosages in CNCP OST patients compared to a CNCP control group. We proposed a number of hypotheses that might account for these differences, but we have to remain cautious since confounding bias cannot be totally ruled out. Proper management of patients with a “triple diagnosis” (mental disorders, addiction, and chronic pain), is challenging, and such patients should have access to a multidisciplinary care model thereby avoiding the so-called “wrong door syndrome.” If undiagnosed or untreated, one of these conditions could result in an imbalance and even an aggravation of the other two. The real challenge in OST patients, therefore, is to guide the management of chronic pain through a multidisciplinary approach involving general practitioners, addictologists, psychiatrists, and pain specialists, all working in concert using a syndrome-based approach.

## ETHICS STATEMENT

No ethic committee approval was necessary since this study used anonymized data from the French national claims database.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

JD wrote the first draft of the manuscript. The data were analyzed by JD and MR. NA, AE, DA, CB and CC provided revision of the intellectual content and final approval of the manuscript.

## REFERENCES

- Brands B, Blake J, Sproule B, Gourlay D, Busto U. Prescription opioid abuse in patients presenting for methadone maintenance treatment. *Drug Alcohol Depend.* (2004) 73:199–207. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2003.10.012
- Rosenblum A, Parrino M, Schnoll SH, Fong C, Maxwell C, Cleland CM, et al. Prescription opioid abuse among enrollees into methadone maintenance treatment. *Drug Alcohol Depend.* (2007) 90:64–71. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2007.02.012
- Dart RC, Surratt HL, Cicero TJ, Parrino MW, Severtson SG, Bucher-Bartelson B, et al. Trends in Opioid Analgesic Abuse and Mortality in the United States. *N. Engl. J. Med.* (2015) 372:241–8. doi: 10.1056/NEJMsa1406143
- Fischer B, Nakamura N, Ialomiteanu A, Boak A, Rehm J. Assessing the prevalence of nonmedical prescription opioid use in the general Canadian population: methodological issues and questions. *Can. J. Psychiatry Rev. Can. Psychiatr.* (2010) 55:606–9. doi: 10.1177/070674371005500909
- Kuehn BM. Opioid prescriptions soar: increase in legitimate use as well as abuse. *JAMA* (2007) 297:249–51. doi: 10.1001/jama.297.3.249
- Manchikanti L, Helm S, Fellows B, Janata JW, Pampati V, Grider JS, et al. Opioid epidemic in the United States. *Pain Physician* (2012) 15, ES9–38.
- Franklin GM. Opioids for chronic noncancer pain A position paper of the American Academy of Neurology. *Neurology* (2014) 83:1277–84. doi: 10.1212/WNL.0000000000000839
- Nadeau SE. Opioids for chronic noncancer pain. *Neurology* (2015) 85:646–51. doi: 10.1212/WNL.0000000000001766
- Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* (2008) 136:380–7. doi: 10.1016/j.pain.2007.08.013
- Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur. J. Pain Lond. Engl.* (2006) 10:287–333. doi: 10.1016/j.ejpain.2005.06.009
- Fayaz A, Croft P, Langford RM, Donaldson LJ, Jones GT. Prevalence of chronic pain in the UK: a systematic review and meta-analysis of population studies. *BMJ Open* (2016) 6:e010364. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010364
- Johannes CB, Le TK, Zhou X, Johnston JA, Dworkin RH. The prevalence of chronic pain in united states adults: results of an internet-based survey. *J. Pain* (2010) 11:1230–9. doi: 10.1016/j.jpain.2010.07.002
- Nahin RL. Estimates of pain prevalence and severity in adults: United States, 2012. *J Pain Off J Am Pain Soc.* (2015) 16:769–80. doi: 10.1016/j.jpain.2015.05.002
- Schopflocher D, Taenzer P, Jovey R. The prevalence of chronic pain in Canada. *Pain Res Manag J Can Pain Soc.* (2011) 16:445–50. doi: 10.1155/2011/876306
- Steingrimsdóttir ÓA, Landmark T, Macfarlane GJ, Nielsen CS. Defining chronic pain in epidemiological studies - a systematic review and meta-analysis. *Pain* (2017) 158:2092–107. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001009
- Barry DT, Beitel M, Garnet B, Joshi D, Rosenblum A, Schottenfeld RS. Relations among psychopathology, substance use, and physical pain experiences in methadone-maintained patients. *J Clin Psychiatry* (2009) 70:1213–8. doi: 10.4088/JCP.08m04367
- Dhingra L, Masson C, Perlman DC, Seewald RM, Katz J, McKnight C, et al. Epidemiology of pain among outpatients in methadone maintenance treatment programs. *Drug Alcohol Depend.* (2013) 128:161–5. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2012.08.003
- Dunn KE, Brooner RK, Clark MR. Severity and interference of chronic pain in methadone-maintained outpatients. *Pain Med. Malden Mass* (2014) 15:1540–8. doi: 10.1111/pme.12430
- Dunn KE, Finan PH, Tompkins DA, Fingerhood M, Strain EC. Characterizing pain and associated coping strategies in methadone and buprenorphine-maintained patients. *Drug Alcohol Depend.* (2015) 157:143–9. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2015.10.018
- Eyler ECH. Chronic and acute pain and pain management for patients in methadone maintenance treatment. *Am J Addict Am Acad Psychiatr Alcohol Addict.* (2013) 22:75–83. doi: 10.1111/j.1521-0391.2013.00308.x
- Glenn MC, Sohler NL, Starrels JL, Maradiaga J, Jost JJ, Arnsten JH, et al. Characteristics of methadone maintenance treatment patients prescribed opioid analgesics. *Subst Abuse* (2016) 37:387–91. doi: 10.1080/08897077.2015.1135225
- Jamison RN, Kauffman J, Katz NP. Characteristics of methadone maintenance patients with chronic pain. *J Pain Symptom Manage.* (2000) 19:53–62. doi: 10.1016/S0885-3924(99)00144-X
- Nielsen S, Larance B, Lintzeris N, Black E, Bruno R, Murnion B, et al. Correlates of pain in an in-treatment sample of opioid-dependent people. *Drug Alcohol Rev.* (2013) 32:489–94. doi: 10.1111/dar.12041
- Voon P, Hayashi K, Milloy MJ, Nguyen P, Wood E, Montaner J, et al. Pain among high-risk patients on methadone maintenance treatment. *J Pain Off J Am Pain Soc.* (2015) 16:887–94. doi: 10.1016/j.jpain.2015.06.003
- Stein MD, Herman DS, Bailey GL, Straus J, Anderson BJ, Uebelacker LA, et al. Chronic pain and depression among primary care patients treated with buprenorphine. *J Gen Intern Med.* (2015) 30:935–41. doi: 10.1007/s11606-015-3212-y
- Berg KM, Arnsten JH, Sacajiu G, Karasz A. Providers' experiences treating chronic pain among opioid-dependent drug users. *J Gen Intern Med.* (2009) 24:482–8. doi: 10.1007/s11606-009-0908-x
- Rosenblum AJH. Prevalence and characteristics of chronic pain among chemically dependent patients in methadone maintenance and residential treatment facilities. *JAMA* (2003) 289:2370–8. doi: 10.1001/jama.289.18.2370
- Keller CE, Ashrafioun L, Neumann AM, Van Klein J, Fox CH, Blondell RD. Practices, perceptions, and concerns of primary care physicians about opioid dependence associated with the treatment of chronic pain. *Subst Abuse* (2012) 33:103–13. doi: 10.1080/08897077.2011.630944
- Webster LR, Cochella S, Dasgupta N, Fakata KL, Fine PG, Fishman SM, et al. An analysis of the root causes for opioid-related overdose deaths in the United States. *Pain Med Malden Mass* (2011) 12 (Suppl. 2):S26–35. doi: 10.1111/j.1526-4637.2011.01134.x
- Donaher PA, Welsh C. Managing opioid addiction with buprenorphine. *Am. Fam. Physician* (2006) 73:1573–8.
- Hines S, Theodorou S, Williamson A, Fong D, Curry K. Management of acute pain in methadone maintenance therapy in-patients. *Drug Alcohol Rev.* (2008) 27:519–23. doi: 10.1080/09595230802245519
- Nordmann S, Vilotitch A, Lions C, Michel L, Mora M, Spire B, et al. Pain in methadone patients: Time to address undertreatment and suicide risk (ANRS-Methaville trial). *PLoS ONE* (2017) 12:e0176288. doi: 10.1371/journal.pone.0176288
- Rowley D, McLean S, O'Gorman A, Ryan K, McQuillan R. Review of cancer pain management in patients receiving maintenance methadone therapy. *Am J Hosp Palliat Care* (2011) 28:183–7. doi: 10.1177/1049909110380897
- Whitehead AJ, Dobscha SK, Morasco BJ, Ruimy S, Bussell C, Hauser P. Pain, substance use disorders and opioid analgesic prescription patterns in veterans with hepatitis C. *J Pain Symptom Manage.* (2008) 36:39–45. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2007.08.013
- St Marie B. Health care experiences when pain and substance use disorder coexist: "just because i'm an addict doesn't mean i don't have pain." *Pain Med. Malden Mass* (2014) 15:2075–86. doi: 10.1111/pme.12493
- Bezin J, Duong M, Lassalle R, Droz C, Pariente A, Blin P, et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* (2017) 26:954–62. doi: 10.1002/pds.4233
- Pauly V, Pradel V, Frauger E, Micallef J, Thirion X. Evolution of opioids reimbursement since 2004 from the National Database of the General Health Insurance System. *Thérapie* (2011) 66:369–72. doi: 10.2515/therapie/2011037
- Pradel V, Frauger E, Thirion X, Ronfle E, Lapiere V, Masut A, et al. Impact of a prescription monitoring program on doctor-shopping for high dosage buprenorphine. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* (2009) 18:36–43. doi: 10.1002/pds.1681
- Nielsen S, Degenhardt L, Hoban B, Gisev N. A synthesis of oral morphine equivalents (OME) for opioid utilisation studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* (2016) 25:733–7. doi: 10.1002/pds.3945

40. Bruce RMJ. 'Opiophobia' Past and Present. Available online at: <https://www.practicalpainmanagement.com/treatments/pharmacological/opioids/opiophobia-past-present> (Accessed July 10, 2017) (2012)
41. Morgan JP. American opiophobia: customary underutilization of opioid analgesics. *Adv Alcohol Subst Abuse* (1985) 5:163–73. doi: 10.1300/J251v05n01\_11
42. Motov SM, Khan AN. Problems and barriers of pain management in the emergency department: are we ever going to get better? *J Pain Res* (2008) 2:5–11. Available online at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3004630/> (Accessed August 29, 2017).
43. Zenz M, Willweber-Strumpf A. Opiophobia and cancer pain in Europe. *Lancet Lond Engl*. (1993) 341:1075–6. doi: 10.1016/0140-6736(93)92425-S
44. Bennett DS, Carr DB. Opiophobia as a barrier to the treatment of pain. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. (2002) 16:105–9. doi: 10.1080/J354v16n01\_09
45. Tsui JJ, Lira MC, Cheng DM, Winter MR, Alford DP, Liebschutz JM, et al. Chronic pain, craving, and illicit opioid use among patients receiving opioid agonist therapy. *Drug Alcohol Depend*. (2016) 166:26–31. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2016.06.024
46. Compton P, Charuvastra VC, Kintaudi K, Ling W. Pain responses in methadone-maintained opioid abusers. *J Pain Symptom Manage*. (2000) 20:237–45. doi: 10.1016/S0885-3924(00)00191-3
47. Doversy M, White JM, Somogyi AA, Bochner F, Ali R, Ling W. Hyperalgesic responses in methadone maintenance patients. *Pain* (2001) 90:91–6. doi: 10.1016/S0304-3959(00)00391-2
48. Hay JL, White JM, Bochner F, Somogyi AA, Semple TJ, Rounsefell B. Hyperalgesia in opioid-managed chronic pain and opioid-dependent patients. *J Pain Off J Am Pain Soc*. (2009) 10:316–22. doi: 10.1016/j.jpain.2008.10.003
49. Compton WM, Boyle M, Wargo E. Prescription opioid abuse: problems and responses. *Prev Med*. (2015) 80:5–9. doi: 10.1016/j.ypmed.2015.04.003
50. Shei A, Rice JB, Kirson NY, Bodnar K, Birnbaum HG, Holly P, et al. Sources of prescription opioids among diagnosed opioid abusers. *Curr Med Res Opin*. (2015) 31:779–84. doi: 10.1185/03007995.2015.1016607
51. Rudd RA, Aleshire N, Zibbell JE, Gladden RM. Increases in drug and opioid overdose deaths—united states, 2000–2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. (2016) 64:1378–82. doi: 10.15585/mmwr.mm6450a3
52. Centers for Disease Control and Prevention Wide-ranging online data for epidemiologic research (WONDER). Atlanta, GA: CDC, National Center for Health Statistics. Available online at: <https://wonder.cdc.gov/> (Accessed July 7, 2017) (2016).
53. Manhapra A, Rosenheck R, Fiellin DA. Opioid substitution treatment is linked to reduced risk of death in opioid use disorder. *BMJ* (2017) 357:j1947. doi: 10.1136/bmj.j1947
54. Savage SR, Kirsh KL, Passik SD. Challenges in using opioids to treat pain in persons with substance use disorders. *Addict Sci Clin Pract*. (2008) 4:4–25. doi: 10.1151/ascpr08424
55. Volkow ND, McLellan AT. Opioid abuse in chronic pain — misconceptions and mitigation strategies. *N Engl J Med*. (2016) 374:1253–63. doi: 10.1056/NEJMra1507771
56. Wallwork RS, Chipidza FE, Stern TA. Obstacles to the prescription and use of opioids. *Prim Care Companion CNS Disord*. (2016) 18. doi: 10.4088/PCC.15f01900
57. Barry DT, Beitel M, Joshi D, Schottenfeld RS. Pain and substance-related pain-reduction behaviors among opioid dependent individuals seeking methadone maintenance treatment. *Am J Addict Am Acad Psychiatr Alcohol Addict*. (2009) 18:117–21. doi: 10.1080/10550490902772470
58. Trafton JA, Oliva EM, Horst DA, Minkel JD, Humphreys K. Treatment needs associated with pain in substance use disorder patients: implications for concurrent treatment. *Drug Alcohol Depend*. (2004) 73:23–31. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2003.08.007
59. Hardt J, Jacobsen C, Goldberg J, Nickel R, Buchwald D. Prevalence of chronic pain in a representative sample in the United States. *Pain Med Malden Mass* (2008) 9:803–12. doi: 10.1111/j.1526-4637.2008.00425.x
60. Kennedy J, Roll JM, Schraudner T, Murphy S, McPherson S. Prevalence of persistent pain in the U.S. adult population: new data from the 2010 national health interview survey. *J Pain Off J Am Pain Soc*. (2014) 15:979–84. doi: 10.1016/j.jpain.2014.05.009
61. Riskowski JL. Associations of socioeconomic position and pain prevalence in the United States: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Pain Med Malden Mass* (2014) 15:1508–21. doi: 10.1111/pme.12528
62. Nosyk B, Fischer B, Sun H, Marsh DC, Kerr T, Rehm JT, et al. High levels of opioid analgesic co-prescription among methadone maintenance treatment clients in British Columbia, Canada: results from a population-level retrospective cohort study. *Am J Addict*. (2014) 23:257–64. doi: 10.1111/j.1521-0391.2014.12091.x
63. Inacio MCS, Hansen C, Pratt NL, Graves SE, Roughead EE. Risk factors for persistent and new chronic opioid use in patients undergoing total hip arthroplasty: a retrospective cohort study. *BMJ Open* (2016) 6:e010664. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010664
64. Braveman PA, Cubbin C, Egerter S, Williams DR, Pamuk E. Socioeconomic disparities in health in the United States: what the patterns tell us. *Am J Public Health* (2010) 100:S186–96. doi: 10.2105/AJPH.2009.166082
65. Grol-Prokopczyk H. Sociodemographic disparities in chronic pain, based on 12-year longitudinal data. *Pain* (2017) 158:313–22. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000762
66. Henkel D. Unemployment and substance use: a review of the literature (1990–2010). *Curr Drug Abuse Rev*. (2011) 4:4–27. doi: 10.2174/1874473711104010004
67. Barkhuizen A, Rosen HR, Wolf S, Flora K, Benner K, Bennett RM. Musculoskeletal pain and fatigue are associated with chronic hepatitis C: a report of 239 hepatology clinic patients. *Am J Gastroenterol*. (1999) 94:1355–60. doi: 10.1016/S0002-9270(99)00143-4
68. Silberbogen AK, Janke EA, Hebenstreit C. A closer look at pain and hepatitis C: preliminary data from a veteran population. *J Rehabil Res Dev*. (2007) 44:231–44. doi: 10.1682/JRRD.2006.05.0053
69. Tsui JJ, Herman DS, Kettavong M, Anderson BJ, Stein MD. Chronic pain and hepatitis C virus infection in opioid dependent injection drug users. *J Addict Dis*. (2011) 30:91–7. doi: 10.1080/10550887.2011.554775
70. Larance B, Campbell G, Peacock A, Nielsen S, Bruno R, Hall W, et al. Pain, alcohol use disorders and risky patterns of drinking among people with chronic non-cancer pain receiving long-term opioid therapy. *Drug Alcohol Depend*. (2016) 162:79–87. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2016.02.048
71. Zale EL, Maisto SA, Ditte JW. Interrelations between pain and alcohol: An integrative review. *Clin Psychol Rev*. (2015) 37:57–71. doi: 10.1016/j.cpr.2015.02.005
72. Braden JB, Sullivan MD, Ray GT, Saunders K, Merrill J, Silverberg MJ, et al. Trends in long-term opioid therapy for noncancer pain among persons with a history of depression. *Gen Hosp Psychiatry* (2009) 31:564–70. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2009.07.003
73. Cowan DT, Wilson-Barnett J, Griffiths P, Allan LG. A survey of chronic noncancer pain patients prescribed opioid analgesics. *Pain Med Malden Mass* (2003) 4:340–51. doi: 10.1111/j.1526-4637.2003.03038.x
74. Sullivan MD, Edlund MJ, Fan MY, Devries A, Brennan Braden J, 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) 150:332–9. doi: 10.1016/j.pain.2010.05.020
75. Dunn KM, Saunders KW, Rutter CM, Banta-Green CJ, Merrill JO, Sullivan MD, et al. Opioid prescriptions for chronic pain and overdose: a cohort study. *Ann Intern Med*. (2010) 152:85–92. doi: 10.7326/0003-4819-152-2-201001190-00006
76. Edlund MJ, Martin BC, Devries A, Fan MY, Braden JB, Sullivan MD. Trends in use of opioids for chronic noncancer pain among individuals with mental health and substance use disorders: the TROUP study. *Clin J Pain* (2010) 26:1–8. doi: 10.1097/AJP.0b013e3181b99f35
77. Grattan A, Sullivan MD, Saunders KW, Campbell CI, Von Korff MR. Depression and prescription opioid misuse among chronic opioid therapy recipients with no history of substance abuse. *Ann Fam Med*. (2012) 10:304–11. doi: 10.1370/afm.1371
78. Dennis BB, Bawor M, Naji L, Chan CK, Varenbut J, Paul J, et al. Impact of chronic pain on treatment prognosis for patients with opioid use disorder: a systematic review and meta-analysis. *Subst Abuse Res Treat*. (2015) 9:59–80. doi: 10.4137/SART.S30120
79. Buckley PF. Prevalence and consequences of the dual diagnosis of substance abuse and severe mental illness. *J Clin Psychiatry* (2006) 67 (Suppl. 7):5–9. doi: 10.4088/JCP.0706e01

80. Drake RE, Mercer-McFadden C, Mueser KT, McHugo GJ, Bond GR. Review of integrated mental health and substance abuse treatment for patients with dual disorders. *Schizophr Bull.* (1998) 24:589–608. doi: 10.1093/oxfordjournals.schbul.a033351
81. Kurdyak P, Gomes T, Yao Z, Mamdani MM, Helling C, Fischer B, et al. Use of other opioids during methadone therapy: a population-based study. *Addict Abingdon Engl.* (2012) 107:776–80. doi: 10.1111/j.1360-0443.2011.03707.x
82. Landmark T, Romundstad P, Borchgrevink PC, Kaasa S, Dale O. Associations between recreational exercise and chronic pain in the general population: evidence from the HUNT 3 study. *Pain* (2011) 152:2241–7. doi: 10.1016/j.pain.2011.04.029

**Conflict of Interest Statement:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2018 Delorme, Chenaf, Bertin, Riquelme, Eschaliere, Ardid and Authier. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

---

## CONCLUSION ET PERSPECTIVES

---



Ce travail de thèse a permis d'apporter de nouvelles données autour du mésusage et de la douleur chez les patients MSO, structurées en trois parties qui se sont appuyées sur des approches épidémiologiques et pharmaco-épidémiologiques, à travers notamment l'exploitation des bases de données médico-administratives.

En France, nous disposons d'une des plus importantes bases de données de santé au monde avec le SNDS, comportant les données longitudinales de prestations de soins de plus de 66 millions de patients avec une profondeur de données jusqu'en 2008. L'exploitation de cette base représente une opportunité majeure pour étudier la prévalence/l'incidence des pathologies, pour réaliser des études d'utilisation visant à caractériser la population réellement traitée dans la vraie vie et l'impact de ces traitements en termes d'efficacité et de toxicité.

La première partie de cette thèse s'est intéressée à l'estimation pour la première fois de l'ampleur du nomadisme médical et pharmaceutique associé aux MSO, à travers l'exploitation des données EGB. Nous avons eu l'opportunité de travailler à la fois sur l'évolution de la prévalence du nomadisme à travers une étude transversale répétée sur une période de 11 années, mais aussi sur l'incidence du nomadisme médical à partir d'une cohorte de patients dépendants aux opioïdes. Nos résultats ont montré une diminution importante du nomadisme médical et pharmaceutique de la BHD (divisé par 3 entre 2004 et 2014) alors que celui de la MTD restait stable mais à un niveau bien plus faible. Par ailleurs, l'incidence à 1 an du nomadisme médical chez les patients BHD et MTD atteignait respectivement 8,4 % et 0 %, confirmant ainsi le niveau élevé de mésusage de la BHD en particulier. Cette évolution décroissante marquée du nomadisme médical associée à la BHD pourrait résulter d'un certain nombre de mesures qui se sont additionnées au cours de cette période :

- **En juin 2004** ont été émises des recommandations de bonnes pratiques cliniques suite à la conférence de consensus sur les stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opioïdes : place des traitements de substitution, sous l'égide de l'ancienne ANAES et de la FFA ;
- **La loi de santé publique du 9 août 2004** a introduit le concept d'accompagnement qui intègre la notion de réduction des risques et a créé les CAARUD en 2004-2005 et les CSAPA en 2006-2007 ;
- **En avril 2008 :**
  - **L'arrêté du 8 avril 2008**, en application de l'article L.162-4-6 du code de la sécurité sociale, impose la **mention obligatoire sur l'ordonnance du nom du pharmacien** chargé de la délivrance du MSO pour prévenir un mésusage potentiel ; par ailleurs, dans certaines situations plus complexes nécessitant par exemple de s'écarter des



recommandations du RCP, la prise en charge par l'assurance maladie est conditionnée par la mise en place d'un **protocole de soins** entre le médecin addictologue et le médecin conseil de la sécurité sociale ;

- La **méthadone** est commercialisée sous la **forme gélule**, ce qui a pu permettre d'élargir son accessibilité ;
- **En 2011**, les bonnes pratiques de prescription et de délivrance de la BHD ont été actualisées et envoyées par l'ANSM individuellement à tous les médecins prescripteurs et pharmacies d'officines ;
- **Enfin, sur la période 2013-2017**, un plan gouvernemental de lutte contre la drogue et les conduites addictives a prévu plusieurs mesures destinées à réduire le risque de mésusage des MSO.

De manière plus générale, au-delà de la situation française, un certain nombre d'initiatives intéressantes ont été développées dans plusieurs pays, ayant pour objectif de maîtriser le risque de nomadisme des MSO : par exemple en Allemagne, l'existence d'une base de données nationale centralisant de manière nominative l'ensemble des prescriptions et délivrances des MSO, a permis de rendre très difficile la possibilité du nomadisme médical. Un système similaire de surveillance des prescriptions existe également en Australie et aux États-Unis (38 états participants/51).

En termes de perspectives, nous souhaiterions tout d'abord répliquer ces études en exploitant les données du SNIIRAM, ce qui nous permettra non seulement de travailler sur la population exhaustive des patients MSO mais également de travailler sur des données plus récentes qui intégreront de nouvelles spécialités pharmaceutiques comme Suboxone® et Orobupré®. Nous aimerions également travailler sur un autre aspect du mésusage correspondant au détournement IV de la voie d'administration, dans l'objectif d'étudier dans la vraie vie et de manière comparative entre Orobupré®, Suboxone®, la BHD seule et la MTD, les complications classiques associées (thromboses veineuses ou artérielles, infections bactériennes et virales...).

Parmi les contextes pouvant motiver le nomadisme médical, l'existence d'une douleur insuffisamment soulagée est relativement fréquente chez les patients MSO. Il est important de pouvoir connaître l'ampleur des phénomènes douloureux dans cette population de patients dépendant aux opioïdes, d'autant que la prévalence va probablement augmenter en raison du vieillissement de cette population. Nous avons donc proposé, dans cette deuxième partie de thèse, une étude observationnelle de terrain visant à estimer pour la première fois en France la prévalence de la douleur aiguë/chronique chez les patients dépendants aux opioïdes. La

prévalence globale de la douleur chronique dans notre étude (33,2 %) était plus faible que ce qui est rapporté dans la littérature (129). Par ailleurs, notre étude n'a pas mis en évidence de différence significative de prévalence de la douleur chronique entre les patients traités par MTD ou BHD, en accord avec les données de la littérature (131). Cette étude présentait des limites, communes à toutes les études observationnelles de terrain, avec des problématiques, notamment d'ordre méthodologique, liées tout d'abord à la représentativité de l'échantillon sélectionné et à la généralisation des résultats à l'ensemble de la population.

Ainsi, nous avons proposé, toujours dans cette deuxième partie de thèse et de manière complémentaire, une méthodologie alternative, reposant sur l'utilisation de la méthode de capture-recapture appliquée aux bases de données du SNIIRAM. Cette méthode statistique inférentielle est couramment utilisée en écologie pour estimer la taille d'une population animale, mais elle a également été déclinée de manière large en épidémiologie humaine depuis plusieurs années. En effet, plusieurs études ont déjà utilisé cette méthode dans le but d'estimer la prévalence d'un certain nombre de pathologies telles que le diabète, le cancer, etc. Très récemment, cette méthode a permis d'estimer la prévalence de la douleur chronique dont neuropathique en population générale, néanmoins, elle n'a jamais été appliquée à la pathologie douloureuse chronique dans la population des patients dépendants aux opioïdes. Cette méthode a démontré son intérêt majeur, compte tenu non seulement de la rapidité et de la fiabilité des estimations obtenues, mais également de la facilité de sa mise en œuvre et de son coût moindre comparativement aux études ou enquêtes de terrain classiques, tout en s'affranchissant de leurs limites en termes de représentativité et de généralisabilité. Les perspectives vont s'articuler autour de quatre objectifs : 1/ la réplique de la méthode capture-recapture à d'autres contextes douloureux chroniques chez les patients MSO avec en particulier l'estimation de la prévalence de la douleur neuropathique pour laquelle il n'existe au mieux que très peu de données dans cette population, 2/ cette approche pourrait être couplée à une étude de terrain complémentaire visant à estimer la prévalence de la douleur neuropathique à partir du DN4, un questionnaire de dépistage simple validé, 3/ il sera intéressant de réaliser de nouvelles études épidémiologiques à partir des données du SNIIRAM, basées sur le développement et la mise en place d'une nouvelle classification internationale des maladies (11<sup>ème</sup> version disponible depuis juin 2018), dans laquelle apparaît une nouvelle classification pragmatique de la douleur chronique en sept sous-groupes, issue de la collaboration entre l'IASP et l'OMS, qui permettra d'aller encore plus loin pour les études futures sur base de données, notamment dans la précision en distinguant la douleur chronique primitive (en cinq entités) et la douleur chronique secondaire (en 6 catégories) (217,218), 4/ enfin, il serait intéressant de mener une réflexion autour de l'intérêt de ces

méthodes de capture-recapture en tant que véritables outils de surveillance et d'évaluation épidémiologique à part entière.

Enfin, face à la prévalence élevée de douleur chronique dans cette population et face à la complexité de la prise en charge pharmacologique à laquelle s'ajoute un contexte spécifique « d'opiophobie » de la part des prescripteurs, il semble indispensable de connaître les pratiques de prescriptions d'antalgiques dans cette population de patients dépendants aux opioïdes et douloureux. Le travail réalisé dans cette troisième partie de thèse à partir des données exhaustives du SNIIRAM nous a permis de décrire les profils pharmaco-thérapeutiques de prescriptions des antalgiques (opioïdes et non opioïdes) en vie réelle chez ces patients, comparativement à la population générale. En effet, dans un contexte actuel de prise en charge non optimale de la douleur chez les patients dépendants aux opioïdes dus à diverses raisons supposées ou réelles, il est pertinent et nécessaire de déterminer individuellement leur niveau de prise en charge antalgique afin d'améliorer à l'échelon de la population la prise en charge des patients. L'exhaustivité des données du SNIIRAM est un atout majeur permettant ainsi de connaître, avec une grande précision, l'intégralité des prescriptions médicamenteuses remboursées de l'ensemble des patients dépendants aux opioïdes en France. Nous avons pu montrer dans cette dernière partie de thèse une prescription d'antalgiques opioïdes presque 3 fois moins importante chez les patients dépendants aux opioïdes et douloureux comparativement à une population contrôle de patients non dépendants et douloureux (selon les mêmes critères de sélection). Ce déséquilibre de prise en charge pharmacologique de la douleur interpelle et incite à nourrir une réflexion autour de 1/ l'amélioration de l'éducation thérapeutique du patient sur la problématique de la gestion de la douleur et 2/ l'enrichissement de la formation des médecins afin de dissiper les réticences potentielles de prescriptions d'antalgiques opioïdes dans cette population, attitudes souvent alimentées par des idées fausses. De plus, il est essentiel d'encourager l'alliance thérapeutique dans cette population avec une approche multidisciplinaire regroupant les addictologues, les médecins de la douleur, les psychiatres et les médecins généralistes, évoluant ainsi vers une prise en charge personnalisée des patients. A partir de ce travail initial, une perspective d'enrichissement de ces résultats est prévue : identifier une cohorte de patients dépendants douloureux à partir des codes CIM-10 à travers l'exploitation des données exhaustives du SNIIRAM et estimer la proportion de patients non traités par un antalgique et comparer les traitements reçus lors d'une prise en charge en centre de la douleur ou à l'hôpital. Enfin, dans une perspective plus large qui va au-delà de ce travail de thèse, il existe un besoin important de rédaction et de mise à disposition de recommandations officielles qui

permettraient de guider les médecins en termes de stratégies pratiques de prise en charge pharmacologique de la douleur chez les patients dépendants aux opioïdes.



---

## **BIBLIOGRAPHIE**

---



1. Goodman A. Addiction: definition and implications. *British Journal of Addiction*. 1990;85(11):1403-8.
2. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). *European Drug Report*. 2019; [cité 7 juin 2019]; Disponible sur: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2019>
3. Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S. Psychosocial combined with agonist maintenance treatments versus agonist maintenance treatments alone for treatment of opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 5 oct 2011;(10):CD004147.
4. De Ducla M, Gagnon A, Mucchielli A, Robinet S, Vellay A. [Follow-up of opioid addicts treated with high-dose buprenorphine in a health care network. National retrospective study. Experience of French general physicians]. *Ann Med Interne (Paris)*. avr 2000;151 Suppl A:A27-32.
5. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 6 févr 2014;(2):CD002207.
6. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 8 juill 2009;(3):CD002209.
7. Gowing L, Farrell M, Bornemann R, Sullivan L, Ali R. Substitution treatment of injecting opioid users for prevention of HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 16 avr 2008;(2):CD004145.
8. Sorensen JL, Copeland AL. Drug abuse treatment as an HIV prevention strategy: a review. *Drug Alcohol Depend*. 1 avr 2000;59(1):17-31.
9. Dolan KA, Shearer J, White B, Zhou J, Kaldor J, Wodak AD. Four-year follow-up of imprisoned male heroin users and methadone treatment: mortality, re-incarceration and hepatitis C infection. *Addiction*. juin 2005;100(6):820-8.
10. Larance B, Degenhardt L, Lintzeris N, Winstock A, Mattick R. Definitions related to the use of pharmaceutical opioids: extramedical use, diversion, non-adherence and aberrant medication-related behaviours. *Drug Alcohol Rev*. mai 2011;30(3):236-45.
11. Sansone RA, Sansone LA. Doctor shopping: a phenomenon of many themes. *Innov Clin Neurosci*. nov 2012;9(11-12):42-6.
12. Smith SM, Dart RC, Katz NP, Paillard F, Adams EH, Comer SD, et al. Classification and definition of misuse, abuse, and related events in clinical trials: ACTION systematic review and recommendations. *Pain*. nov 2013;154(11):2287-96.
13. Reimer J, Wright N, Somaini L, Roncero C, Maremmani I, McKeganey N, et al. The Impact of Misuse and Diversion of Opioid Substitution Treatment Medicines: Evidence Review and Expert Consensus. *Eur Addict Res*. 2016;22(2):99-106.
14. Dunn KE, Brooner RK, Clark MR. Severity and interference of chronic pain in methadone-maintained outpatients. *Pain Med*. sept 2014;15(9):1540-8.



15. Voon P, Hayashi K, Milloy M-J, Nguyen P, Wood E, Montaner J, et al. Pain Among High-Risk Patients on Methadone Maintenance Treatment. *J Pain*. sept 2015;16(9):887-94.
16. Rosenblum A, Joseph H, Fong C, Kipnis S, Cleland C, Portenoy RK. Prevalence and characteristics of chronic pain among chemically dependent patients in methadone maintenance and residential treatment facilities. *JAMA*. 14 mai 2003;289(18):2370-8.
17. Nordmann S, Vilotitch A, Lions C, Michel L, Mora M, Spire B, et al. Pain in methadone patients: Time to address undertreatment and suicide risk (ANRS-Methaville trial). *PLoS ONE*. 2017;12(5):e0176288.
18. Hines S, Theodorou S, Williamson A, Fong D, Curry K. Management of acute pain in methadone maintenance therapy in-patients. *Drug Alcohol Rev*. sept 2008;27(5):519-23.
19. Cooper S, Robison AJ, Mazei-Robison MS. Reward Circuitry in Addiction. *Neurotherapeutics*. juill 2017;14(3):687-97.
20. Koob GF, Volkow ND. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *Lancet Psychiatry*. août 2016;3(8):760-73.
21. Koob GF, Le Moal M. Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science*. 3 oct 1997;278(5335):52-8.
22. Nestler EJ. Is there a common molecular pathway for addiction? *Nature Neuroscience*. nov 2005;8(11):1445.
23. Olds J, Milner P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol*. déc 1954;47(6):419-27.
24. Wise RA, Bozarth MA. Action of drugs of abuse on brain reward systems: an update with specific attention to opiates. *Pharmacol Biochem Behav*. août 1982;17(2):239-43.
25. Wise RA, Rompre PP. Brain dopamine and reward. *Annu Rev Psychol*. 1989;40:191-225.
26. Herz A. Opioid reward mechanisms: a key role in drug abuse? *Can J Physiol Pharmacol*. 1 mars 1998;76(3):252-8.
27. Maldonado R. Le système opioïde endogène et l'addiction aux drogues. *Ann Pharm Fr*. janv 2010;68(1):3-11.
28. Hirose N, Murakawa K, Takada K, Oi Y, Suzuki T, Nagase H, et al. Interactions among mu- and delta-opioid receptors, especially putative delta1- and delta2-opioid receptors, promote dopamine release in the nucleus accumbens. *Neuroscience*. 2005;135(1):213-25.
29. Yoshida Y, Koide S, Hirose N, Takada K, Tomiyama K, Koshikawa N, et al. Fentanyl increases dopamine release in rat nucleus accumbens: involvement of mesolimbic mu- and delta-2-opioid receptors. *Neuroscience*. 1999;92(4):1357-65.
30. Johnson SW, North RA. Opioids excite dopamine neurons by hyperpolarization of local interneurons. *J Neurosci*. févr 1992;12(2):483-8.

31. Mucha RF, Millan MJ, Herz A. Aversive properties of naloxone in non-dependent (naive) rats may involve blockade of central beta-endorphin. *Psychopharmacology (Berl)*. 1985;86(3):281-5.
32. Bals-Kubik R, Shippenberg TS, Herz A. Involvement of central mu and delta opioid receptors in mediating the reinforcing effects of beta-endorphin in the rat. *Eur J Pharmacol*. 3 janv 1990;175(1):63-9.
33. Bals-Kubik R, Herz A, Shippenberg TS. Evidence that the aversive effects of opioid antagonists and kappa-agonists are centrally mediated. *Psychopharmacology (Berl)*. 1989;98(2):203-6.
34. Spanagel R, Herz A, Shippenberg TS. Opposing tonically active endogenous opioid systems modulate the mesolimbic dopaminergic pathway. *Proc Natl Acad Sci USA*. 15 mars 1992;89(6):2046-50.
35. Chefer VI, Shippenberg TS. Augmentation of morphine-induced sensitization but reduction in morphine tolerance and reward in delta-opioid receptor knockout mice. *Neuropsychopharmacology*. mars 2009;34(4):887-98.
36. Floresco SB. The nucleus accumbens: an interface between cognition, emotion, and action. *Annu Rev Psychol*. 3 janv 2015;66:25-52.
37. Tassin J-P, Lanteri C, Salomon L. [Uncoupling between noradrenergic and serotonergic neurons: As a mechanism for drug addiction]. *Med Sci (Paris)*. oct 2006;22(10):798-800.
38. Pavuluri M, Volpe K, Yuen A. Nucleus Accumbens and Its Role in Reward and Emotional Circuitry: A Potential Hot Mess in Substance Use and Emotional Disorders. 2017;4 (1): 52-70.
39. Ritchie H, Roser M. Substance Use. *Our World in Data* [Internet]. 16 mars 2018 [cité 7 juin 2019]; Disponible sur: <https://ourworldindata.org/substance-use>
40. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). France Country Drug Report. 2019 [cité 7 juin 2019]; Disponible sur: [http://www.emcdda.europa.eu/countries/drug-reports/2019/france\\_en](http://www.emcdda.europa.eu/countries/drug-reports/2019/france_en)
41. Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT). tableau de bord annuel « Traitements de substitution aux opioïdes » Mise à jour 2019. 2019;19. Disponible sur : <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/TabTSO190308.pdf>
42. Garrido MJ, Trocóniz IF. Methadone: a review of its pharmacokinetic/pharmacodynamic properties. *J Pharmacol Toxicol Methods*. oct 1999;42(2):61-6.
43. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM). AMM chlorhydrate de méthadone [Internet]. 1995 [cité 21 mai 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=61144346>
44. Circulaire DGS/DHOS n°2002-57 [Internet]. 2002 [cité 21 mai 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2002/02-08/a0080670.htm>

45. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM). AMM méthadone gélule [Internet]. 2007 [cité 21 mai 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=67296909>
46. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et de la Santé (ANSM). Méthadone gélule-Mentions légales. 2008; [cité 21 mai 2019]; Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/content/download/14089/169482/version/1/file/lp080401\\_mentions.pdf](https://www.ansm.sante.fr/content/download/14089/169482/version/1/file/lp080401_mentions.pdf)
47. Walsh SL, Eissenberg T. The clinical pharmacology of buprenorphine: extrapolating from the laboratory to the clinic. *Drug Alcohol Depend.* 21 mai 2003;70(2 Suppl):S13-27.
48. Agence Nationale de Sécurité des Produits de Santé (ANSM). AMM buprénorphine [Internet]. 1995 [cité 21 mai 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=63025935>
49. European Medicine Agency. Suboxone [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 21 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/suboxone>
50. Base de données publique des médicaments. SUBOXONE 2mg/0,5mg. 25 sept 2006; [cité 21 mai 2019]; Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=63827255>
51. Base de données publique des médicaments. Suboxone 8mg/2mg. 26 sept 2006; [cité 21 mai 2019]; Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64381336>
52. Base de données publique des médicaments. RCP OROBUPRE. [cité 21 mai 2019]; Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=67776438>
53. Haute Autorité de Santé. Commission de transparence - OROBUPRE. 25 juill 2018; Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2877332](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2877332)
54. Dr Didier Touzeau. Buprénorphine à action prolongée, un nouveau souffle pour la prise en charge des usagers d'opioïdes ? *Le courrier des addictions* 2019; 21(3):11-5.
55. Johnson B, Richert T. Non-prescribed use of methadone and buprenorphine prior to opioid substitution treatment: lifetime prevalence, motives, and drug sources among people with opioid dependence in five Swedish cities. *Harm Reduct J.* 2 mai 2019;16(1):31.
56. Lofwall MR, Walsh SL. A review of buprenorphine diversion and misuse: the current evidence base and experiences from around the world. *J Addict Med.* oct 2014;8(5):315-26.
57. Soyka Michael. Buprenorphine Use and Risk of Abuse and Diversion. *Adv Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014; 3:145. DOI: 10.4172/2167-1052.1000145.
58. Chilcoat HD, Amick HR, Sherwood MR, Dunn KE. Buprenorphine in the United States: Motives for abuse, misuse, and diversion. *J Subst Abuse Treat.* sept 2019;104:148-57.

59. Casati A, Sedefov R, Pfeiffer-Gerschel T. Misuse of Medicines in the European Union: A Systematic Review of the Literature. *European Addiction Research*. 2012;18(5):228-45.
60. Alho H, Sinclair D, Vuori E, Holopainen A. Abuse liability of buprenorphine-naloxone tablets in untreated IV drug users. *Drug Alcohol Depend*. 17 avr 2007;88(1):75-8.
61. Bazazi AR, Yokell M, Fu JJ, Rich JD, Zaller ND. Illicit Use of Buprenorphine/Naloxone Among Injecting and Noninjecting Opioid Users. *J Addict Med*. sept 2011;5(3):175-80.
62. Cicero TJ, Ellis MS, Chilcoat HD. Understanding the use of diverted buprenorphine. *Drug Alcohol Depend*. janv 2018;193:117-23.
63. Duffy P, Baldwin H. The nature of methadone diversion in England: a Merseyside case study. *Harm Reduct J*. 13 janv 2012;9:3.
64. Moratti E, Kashanpour H, Lombardelli T, Maisto M. Intravenous misuse of buprenorphine: characteristics and extent among patients undergoing drug maintenance therapy. *Clin Drug Investig*. 2010;30 Suppl 1:3-11.
65. Schuman-Olivier Z, Albanese M, Nelson SE, Roland L, Puopolo F, Klinker L, et al. Self-treatment: illicit buprenorphine use by opioid-dependent treatment seekers. *J Subst Abuse Treat*. juill 2010;39(1):41-50.
66. Johnson B, Richert T. Diversion of methadone and buprenorphine from opioid substitution treatment: The importance of patients' attitudes and norms. *J Subst Abuse Treat*. juill 2015; 54:50-5.
67. Launonen E, Alho H, Kotovirta E, Wallace I, Simojoki K. Diversion of opioid maintenance treatment medications and predictors for diversion among Finnish maintenance treatment patients. *International Journal of Drug Policy* [Internet]. 2015 [cité 4 juin 2019]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0955395915000742>
68. Cicero TJ, Ellis MS, Surratt HL, Kurtz SP. Factors contributing to the rise of buprenorphine misuse: 2008–2013. *Drug and Alcohol Dependence*. sept 2014;142:98-104.
69. Dale O, Hoffer C, Sheffels P, Kharasch ED. Disposition of nasal, intravenous, and oral methadone in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. nov 2002;72(5):536-45.
70. Aitken CK, Higgs PG, Hellard ME. Buprenorphine injection in Melbourne, Australia--an update. *Drug Alcohol Rev*. mars 2008;27(2):197-9.
71. Jenkinson RA, Clark NC, Fry CL, Dobbin M. Buprenorphine diversion and injection in Melbourne, Australia: an emerging issue? *Addiction*. févr 2005;100(2):197-205.
72. Larance B, Mattick R, Ali R, Lintzeris N, Jenkinson R, White N, et al. Diversion and injection of buprenorphine-naloxone film two years post-introduction in Australia. *Drug Alcohol Rev*. janv 2016;35(1):83-91.
73. Hakansson A, Medvedeo A, Andersson M, Berglund M. Buprenorphine misuse among heroin and amphetamine users in Malmo, Sweden: purpose of misuse and route of administration. *Eur Addict Res*. 2007;13(4):207-15.

74. Moatti JP, Vlahov D, Feroni I, Perrin V, Obadia Y. Multiple access to sterile syringes for injection drug users: vending machines, needle exchange programs and legal pharmacy sales in Marseille, France. *Eur Addict Res.* mars 2001;7(1):40-5.
75. Obadia Y, Perrin V, Feroni I, Vlahov D, Moatti JP. Injecting misuse of buprenorphine among French drug users. *Addiction.* févr 2001;96(2):267-72.
76. Darke S, Ross J, Hall W. Prevalence and correlates of the injection of methadone syrup in Sydney, Australia. *Drug Alcohol Depend.* 11 déc 1996;43(3):191-8.
77. Humeniuk R, Ali R, McGregor C, Darke S. Prevalence and correlates of intravenous methadone syrup administration in Adelaide, Australia. *Addiction.* avr 2003;98(4):413-8.
78. Zhao JK, Kral AH, Wenger LD, Bluthenthal RN. Characteristics Associated with Nonmedical Methadone Use among People Who Inject Drugs in California. *Subst Use Misuse.* 14 oct 2019;1-10.
79. Larance B, Degenhardt L, Lintzeris N, Bell J, Winstock A, Dietze P, et al. Post-marketing surveillance of buprenorphine-naloxone in Australia: diversion, injection and adherence with supervised dosing. *Drug Alcohol Depend.* 1 nov 2011;118(2-3):265-73.
80. Auriacombe M, Fatséas M, Dubernet J, Daulouède J-P, Tignol J. French field experience with buprenorphine. *Am J Addict.* 2004;13 Suppl 1:S17-28.
81. Nordmann S, Frauger E, Pauly V, Orléans V, Pradel V, Mallaret M, et al. Misuse of buprenorphine maintenance treatment since introduction of its generic forms: OPPIDUM survey. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 1 févr 2012;21(2):184-90.
82. Lugoboni F, Zamboni L, Cibir M, Tamburin S, Gruppo InterSERT di Collaborazione Scientifica (GICS). Intravenous Misuse of Methadone, Buprenorphine and Buprenorphine-Naloxone in Patients Under Opioid Maintenance Treatment: A Cross-Sectional Multicentre Study. *Eur Addict Res.* 2019;25(1):10-9.
83. Roux P, Villes V, Blanche J, Bry D, Spire B, Feroni I, et al. Buprenorphine in primary care: Risk factors for treatment injection and implications for clinical management. *Drug and Alcohol Dependence.* 1 sept 2008;97(1-2):105-13.
84. Roux P, Villes V, Bry D, Spire B, Feroni I, Marcellin F, et al. Buprenorphine sniffing as a response to inadequate care in substituted patients: Results from the Subazur survey in south-eastern France. *Addictive Behaviors.* déc 2008;33(12):1625-9.
85. Vidal-Trecan G, Varescon I, Nabet N, Boissonnas A. Intravenous use of prescribed sublingual buprenorphine tablets by drug users receiving maintenance therapy in France. *Drug and Alcohol Dependence.* 1 mars 2003;69(2):175-81.
86. Thirion X, Barrau K, Micallef J, Haramburu F, Lowenstein W, Sanmarco JL. [Maintenance treatment for opioid dependence in care centers: the OPPIDUM program of the Evaluation and Information Centers for Drug Addiction]. *Ann Med Interne (Paris).* avr 2000;151 Suppl A:A10-17.
87. Cazorla C, Grenier de Cardenal D, Schuhmacher H, Thomas L, Wack A, May T, et al. [Infectious complications and misuse of high-dose buprenorphine]. *Presse Med.* 4 juin 2005;34(10):719-24.

88. Guichard A, Lert F, Calderon C, Gaigi H, Maguet O, Soletti J, et al. Illicit drug use and injection practices among drug users on methadone and buprenorphine maintenance treatment in France. *Addiction*. nov 2003;98(11):1585-97.
89. Launonen E, Wallace I, Kotovirta E, Alho H, Simojoki K. Factors associated with non-adherence and misuse of opioid maintenance treatment medications and intoxicating drugs among Finnish maintenance treatment patients. *Drug Alcohol Depend*. 1 mai 2016;162:227-35.
90. Chevalley AE, Besson J, Croquette-Krokar M, Davidson C, Dubois JA, Uehlinger C, et al. Prevalence of methadone injection in three Swiss cities. *Presse Med*. 18 juin 2005;34(11):776-80.
91. Lintzeris N, Lenné M, Ritter A. Methadone injecting in Australia: a tale of two cities. *Addiction*. août 1999;94(8):1175-8.
92. Judson G, Bird R, O'Connor P, Bevin T, Loan R, Schroder M, et al. Drug injecting in patients in New Zealand Methadone Maintenance Treatment programs: an anonymous survey. *Drug Alcohol Rev*. janv 2010;29(1):41-6.
93. Horyniak D, Dietze P, Larance B, Winstock A, Degenhardt L. The prevalence and correlates of buprenorphine inhalation amongst opioid substitution treatment (OST) clients in Australia. *International Journal of Drug Policy*. mars 2011;22(2):167-71.
94. Larance B, Lintzeris N, Ali R, Dietze P, Mattick R, Jenkinson R, et al. The diversion and injection of a buprenorphine-naloxone soluble film formulation. *Drug Alcohol Depend*. 1 mars 2014;136:21-7.
95. Amato P. Clinical experience with fortnightly buprenorphine/naloxone versus buprenorphine in Italy: preliminary observational data in an office-based setting. *Clin Drug Investig*. 2010;30 Suppl 1:33-9.
96. Vicknasingam B, Mazlan M, Schottenfeld RS, Chawarski MC. Injection of buprenorphine and buprenorphine/naloxone tablets in Malaysia. *Drug Alcohol Depend*. 1 sept 2010;111(1-2):44-9.
97. Bruce RD, Govindasamy S, Sylla L, Kamarulzaman A, Altice FL. Lack of reduction in buprenorphine injection after introduction of co-formulated buprenorphine/naloxone to the Malaysian market. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2009;35(2):68-72.
98. Winstock AR, Lea T, Sheridan J. Prevalence of diversion and injection of methadone and buprenorphine among clients receiving opioid treatment at community pharmacies in New South Wales, Australia. *Int J Drug Policy*. déc 2008;19(6):450-8.
99. Winstock AR, Lea T. Diversion and injection of methadone and buprenorphine among clients in public opioid treatment clinics in New South Wales, Australia. *Subst Use Misuse*. 2010;45(1-2):240-52.
100. Gwin Mitchell S, Kelly SM, Brown BS, Schacht Reisinger H, Peterson JA, Ruhf A, et al. Uses of diverted methadone and buprenorphine by opioid-addicted individuals in Baltimore, Maryland. *Am J Addict*. oct 2009;18(5):346-55.

101. Roche A, McCabe S, Smyth BP. Illicit methadone use and abuse in young people accessing treatment for opiate dependence. *Eur Addict Res.* 2008;14(4):219-25.
102. Davis WR, Johnson BD. Prescription opioid use, misuse, and diversion among street drug users in New York City. *Drug Alcohol Depend.* 1 janv 2008;92(1-3):267-76.
103. Reddon H, Ho J, DeBeck K, Milloy M-J, Liu Y, Dong H, et al. Increasing diversion of methadone in Vancouver, Canada, 2005–2015. *Journal of Substance Abuse Treatment.* 1 févr 2018;85:10-6.
104. Nordmann S, Pradel V, Lapeyre-Mestre M, Frauger E, Pauly V, Thirion X, et al. Doctor shopping reveals geographical variations in opioid abuse. *Pain Physician.* janv 2013;16(1):89-100.
105. Pauly V, Pradel V, Pourcel L, Nordmann S, Frauger E, Lapeyre-Mestre M, et al. Estimated magnitude of diversion and abuse of opioids relative to benzodiazepines in France. *Drug and Alcohol Dependence.* 1 nov 2012;126(1–2):13-20.
106. CEIP PACA Corse. OPPIDUM - Observatoire des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse. 2018; [cité 21 mai 2019]; Disponible sur: <http://www.addictovigilance.fr/oppidum>
107. Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT). Drogues et addictions, données essentielles - Édition 2019. [cité 21 mai 2019]; Disponible sur : <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/DADE2019.pdf>
108. CEIP Toulouse. OSIAP - Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus Possible. 2017; [cité 21 mai 2019]; Disponible sur: <http://www.addictovigilance.fr/osiap>
109. Cepeda MS, Fife D, Kihm MA, Mastrogiovanni G, Yuan Y. Comparison of the Risks of Shopping Behavior and Opioid Abuse Between Tapentadol and Oxycodone and Association of Shopping Behavior and Opioid Abuse. *Clin J Pain.* déc 2014;30(12):1051-6.
110. Cepeda MS, Fife D, Chow W, Mastrogiovanni G, Henderson SC. Opioid shopping behavior: how often, how soon, which drugs, and what payment method. *J Clin Pharmacol.* janv 2013;53(1):112-7.
111. Cepeda MS, Fife D, Vo L, Mastrogiovanni G, Yuan Y. Comparison of opioid doctor shopping for tapentadol and oxycodone: a cohort study. *J Pain.* 2013;14(2):158-64.
112. Chou Y-C, Shih S-F, Tsai W-D, Li CR, Xu K, Lee TS-H. Improvement of quality of life in methadone treatment patients in northern Taiwan: a follow-up study. *BMC Psychiatry.* 16 juill 2013;13:190.
113. Dhawan A, Chopra A. Does buprenorphine maintenance improve the quality of life of opioid users? *Indian J Med Res.* janv 2013;137(1):130-5.
114. Bezin J, Duong M, Lassalle R, Droz C, Pariente A, Blin P, et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* août 2017;26(8):954-62.

115. 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. *Addiction*. oct 2010;105(10):1776-82.
116. Edlund MJ, Martin BC, Fan M-Y, Devries A, Braden JB, Sullivan MD. Risks for opioid abuse and dependence among recipients of chronic opioid therapy: Results from the TROUP Study. *Drug Alcohol Depend*. 1 nov 2010;112(1-2):90-8.
117. Edlund MJ, Steffick D, Hudson T, Harris KM, Sullivan M. Risk factors for clinically recognized opioid abuse and dependence among veterans using opioids for chronic non-cancer pain. *PAIN*. juin 2007;129(3):355-62.
118. Henkel D. Unemployment and substance use: a review of the literature (1990-2010). *Curr Drug Abuse Rev*. mars 2011;4(1):4-27.
119. IASP. Part III: Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage" Classification of Chronic Pain, Second Edition, IASP Task Force on Taxonomy, edited by H. Merskey and N. Bogduk, IASP Press, Seattle. 1994.
120. Jamison RN, Kauffman J, Katz NP. Characteristics of Methadone Maintenance Patients with Chronic Pain. *Journal of Pain and Symptom Management*. janv 2000;19(1):53-62.
121. Rosenblum A JH. PRevalence and characteristics of chronic pain among chemically dependent patients in methadone maintenance and residential treatment facilities. *JAMA*. 14 mai 2003;289(18):2370-8.
122. Barry DT, Beitel M, Joshi D, Schottenfeld RS. Pain and substance-related pain-reduction behaviors among opioid dependent individuals seeking methadone maintenance treatment. *Am J Addict*. avr 2009;18(2):117-21.
123. Dhingra L, Masson C, Perlman DC, Seewald RM, Katz J, McKnight C, et al. Epidemiology of pain among outpatients in methadone maintenance treatment programs. *Drug Alcohol Depend*. 1 févr 2013;128(1-2):161-5.
124. Barry DT, Savant JD, Beitel M, Cutter CJ, Moore BA, Schottenfeld RS, et al. Pain and associated substance use among opioid dependent individuals seeking office-based treatment with buprenorphine-naloxone: a needs assessment study. *Am J Addict*. juin 2013;22(3):212-7.
125. Nielsen S, Larance B, Lintzeris N, Black E, Bruno R, Murnion B, et al. Correlates of pain in an in-treatment sample of opioid-dependent people. *Drug Alcohol Rev*. sept 2013;32(5):489-94.
126. Trafton JA, Oliva EM, Horst DA, Minkel JD, Humphreys K. Treatment needs associated with pain in substance use disorder patients: implications for concurrent treatment. *Drug Alcohol Depend*. 7 janv 2004;73(1):23-31.
127. Ilgen MA, Trafton JA, Humphreys K. Response to methadone maintenance treatment of opiate dependent patients with and without significant pain. *Drug Alcohol Depend*. 20 mai 2006;82(3):187-93.
128. Potter JS, Chakrabarti A, Domier CP, Hillhouse MP, Weiss RD, Ling W. Pain and continued opioid use in individuals receiving buprenorphine-naloxone for opioid



detoxification: secondary analyses from the Clinical Trials Network. *J Subst Abuse Treat.* juin 2010;38 Suppl 1:S80-86.

129. Tsui JI, Lira MC, Cheng DM, Winter MR, Alford DP, Liebschutz JM, et al. Chronic pain, craving, and illicit opioid use among patients receiving opioid agonist therapy. *Drug Alcohol Depend.* 1 sept 2016;166:26-31.
130. Glenn MC, Sohler NL, Starrels JL, Maradiaga J, Jost JJ, Arnsten JH, et al. Characteristics of methadone maintenance treatment patients prescribed opioid analgesics. *Subst Abus.* 2016;37(3):387-91.
131. Dunn KE, Finan PH, Tompkins DA, Fingerhood M, Strain EC. Characterizing pain and associated coping strategies in methadone and buprenorphine-maintained patients. *Drug Alcohol Depend.* 1 déc 2015;157:143-9.
132. Barry DT, Beitel M, Garnet B, Joshi D, Rosenblum A, Schottenfeld RS. Relations among psychopathology, substance use, and physical pain experiences in methadone-maintained patients. *J Clin Psychiatry.* sept 2009;70(9):1213-8.
133. Peles E, Schreiber S, Gordon J, Adelson M. Significantly higher methadone dose for methadone maintenance treatment (MMT) patients with chronic pain. *Pain.* févr 2005;113(3):340-6.
134. Stein MD, Herman DS, Bailey GL, Straus J, Anderson BJ, Uebelacker LA, et al. Chronic Pain and Depression Among Primary Care Patients Treated with Buprenorphine. *J Gen Intern Med.* juill 2015;30(7):935-41.
135. Dueñas M, Ojeda B, Salazar A, Mico JA, Failde I. A review of chronic pain impact on patients, their social environment and the health care system. *J Pain Res.* 2016;9:457-67.
136. Steingrimsdóttir ÓA, Landmark T, Macfarlane GJ, Nielsen CS. Defining chronic pain in epidemiological studies - a systematic review and meta-analysis. *Pain.* nov 2017;158(11):2092-2107.
137. Johannes CB, Le TK, Zhou X, Johnston JA, Dworkin RH. The Prevalence of Chronic Pain in United States Adults: Results of an Internet-Based Survey. *The Journal of Pain.* nov 2010;11(11):1230-9.
138. Nahin RL. Estimates of pain prevalence and severity in adults: United States, 2012. *J Pain.* août 2015;16(8):769-80.
139. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain.* mai 2006;10(4):287-333.
140. Schopflocher D, Taenzer P, Jovey R. The prevalence of chronic pain in Canada. *Pain Res Manag.* 2011;16(6):445-50.
141. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain.* juin 2008;136(3):380-7.

142. Barry DT, Cutter CJ, Beitel M, Kerns RD, Liong C, Schottenfeld RS. Psychiatric Disorders Among Patients Seeking Treatment for Co-Occurring Chronic Pain and Opioid Use Disorder. *J Clin Psychiatry*. oct 2016;77(10):1413-9.
143. Dennis BB, Bawor M, Naji L, Chan CK, Varenbut J, Paul J, et al. Impact of Chronic Pain on Treatment Prognosis for Patients with Opioid Use Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis. *Subst Abuse*. 2015;9:59-80.
144. Dennis BB, Bawor M, Paul J, Plater C, Pare G, Worster A, et al. Pain and Opioid Addiction: A Systematic Review and Evaluation of Pain Measurement in Patients with Opioid Dependence on Methadone Maintenance Treatment. *Curr Drug Abuse Rev*. 2016;9(1):49-60.
145. Hald A. A history of mathematical statistics from 1750 to 1930. New York: Wiley; 1998. 795 p. (Wiley series in probability and statistics).
146. Cochran WG. Laplace's Ratio Estimator. In: *Contributions to Survey Sampling and Applied Statistics* [Internet]. Elsevier; 1978 [cité 2 juin 2019]. p. 3-10. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780122047503500083>
147. Schnabel ZE. The Estimation of Total Fish Population of a Lake. *The American Mathematical Monthly*. juin 1938;45(6):348.
148. Fienberg SE. The Multiple Recapture Census for Closed Populations and Incomplete 2 k Contingency Tables. *Biometrika*. déc 1972;59(3):591.
149. Wittes J, Sidel VW. A generalization of the simple capture-recapture model with applications to epidemiological research. *J Chronic Dis*. août 1968;21(5):287-301.
150. Wittes JT. Applications of a Multinomial Capture-Recapture Model to Epidemiological Data. *Journal of the American Statistical Association*. mars 1974;69(345):93-7.
151. Hook E, Regal R. Capture-recapture methods. *The Lancet*. mars 1992;339(8795):742.
152. Hook EB, Regal RR. Capture-recapture methods in epidemiology: methods and limitations. *Epidemiol Rev*. 1995;17(2):243-64.
153. Capture-recapture and multiple-record systems estimation I: History and theoretical development. International Working Group for Disease Monitoring and Forecasting. *Am J Epidemiol*. 15 nov 1995;142(10):1047-58.
154. Capture-recapture and multiple-record systems estimation II: Applications in human diseases. International Working Group for Disease Monitoring and Forecasting. *Am J Epidemiol*. 15 nov 1995;142(10):1059-68.
155. Plouvier SD, Bernillon P, Ligier K, Theis D, Miquel P-H, Pasquier D, et al. Completeness of a newly implemented general cancer registry in northern France: Application of a three-source capture-recapture method. *Rev Epidemiol Sante Publique*. juill 2019; 67(4):239-245.
156. Törner A, Stokkeland K, Svensson Å, Dickman PW, Hultcrantz R, Montgomery S, et al. The underreporting of hepatocellular carcinoma to the cancer register and a log-linear model to estimate a more correct incidence. *Hepatology*. mars 2017;65(3):885-92.

157. Cameron CM, Coppel KJ, Fletcher DJ, Sharples KJ. Capture-recapture using multiple data sources: estimating the prevalence of diabetes. *Aust N Z J Public Health*. juin 2012;36(3):223-8.
158. Van Hest NAH, Grant AD, Smit F, Story A, Richardus JH. Estimating infectious diseases incidence: validity of capture–recapture analysis and truncated models for incomplete count data. *Epidemiology and Infection* [Internet]. janv 2008 [cité 7 sept 2017];136(01). Disponible sur: [http://www.journals.cambridge.org/abstract\\_S0950268807008254](http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0950268807008254)
159. Gimenez-Duran J, Galmes-Truyols A, Gonzalez-Cortijo T, Portell-Arbona M, Bosch-Isabel C, Vanrell-Berga JM, et al. Capture-recapture and anti-tuberculosis drug prescriptions, Balearic Islands, Spain, 2010-2012. *Int J Tuberc Lung Dis*. 01 2018;22(7):754-9.
160. Scublinsky D, Venarotti H, Citera G, Messina OD, Scheines E, Rillo O, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in Argentina: a capture-recapture study in a city of Buenos Aires province. *J Clin Rheumatol*. oct 2010;16(7):317-21.
161. Allen ST, O'Rourke A, White RH, Schneider KE, Kilkenny M, Sherman SG. Estimating the Number of People Who Inject Drugs in A Rural County in Appalachia. *Am J Public Health*. mars 2019;109(3):445-50.
162. Akkaya-Hocagil T, Hsu W-H, Sommerhalter K, McGarry C, Van Zutphen A. Utility of Capture-Recapture Methodology to Estimate Prevalence of Congenital Heart Defects Among Adolescents in 11 New York State Counties: 2008 to 2010. *Birth Defects Res*. 1 nov 2017;109(18):1423-9.
163. Waller M, Mishra GD, Dobson AJ. Estimating the prevalence of dementia using multiple linked administrative health records and capture-recapture methodology. *Emerg Themes Epidemiol*. 2017;14:3.
164. Rosenblum A, Parrino M, Schnoll SH, Fong C, Maxwell C, Cleland CM, et al. Prescription opioid abuse among enrollees into methadone maintenance treatment. *Drug and Alcohol Dependence*. 6 sept 2007;90(1):64-71.
165. Chenaf C, Delorme J, Delage N, Ardid D, Eschalier A, Authier N. Prevalence of chronic pain with or without neuropathic characteristics in France using the capture-recapture method: a population-based study. *Pain*. nov 2018;159(11):2394-402.
166. Regal RR, Hook EB. Goodness-of-fit based confidence intervals for estimates of the size of a closed population. *Stat Med*. sept 1984;3(3):287-91.
167. Chen M-H, Huang L, Ibrahim JG, Kim S. Bayesian Variable Selection and Computation for Generalized Linear Models with Conjugate Priors. *Bayesian Anal*. 1 juill 2008;3(3):585-614.
168. An Der Heiden M. RECAP: Stata module to perform capture-recapture analysis for three sources with Goodness-of-Fit based confidence intervals [Internet]. [cité 30 avr 2019]. Disponible sur: <https://ideas.repec.org/c/boc/bocode/s456859.html>
169. Peles E, Schreiber S, Gordon J, Adelson M. Significantly higher methadone dose for methadone maintenance treatment (MMT) patients with chronic pain. *Pain*. févr 2005;113(3):340-6.

170. Bartley EJ, Fillingim RB. Sex differences in pain: a brief review of clinical and experimental findings. *Br J Anaesth.* juill 2013;111(1):52-8.
171. Fillingim RB, King CD, Ribeiro-Dasilva MC, Rahim-Williams B, Riley JL. Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *J Pain.* mai 2009;10(5):447-85.
172. Rovner GS, Sunnerhagen KS, Björkdahl A, Gerdle B, Börsbo B, Johansson F, et al. Chronic pain and sex-differences; women accept and move, while men feel blue. *PLoS ONE.* 2017;12(4):e0175737.
173. Tsang A, Von Korff M, Lee S, Alonso J, Karam E, Angermeyer MC, et al. Common chronic pain conditions in developed and developing countries: gender and age differences and comorbidity with depression-anxiety disorders. *J Pain.* oct 2008;9(10):883-91.
174. Savage SR, Schofferman J. Pharmacological therapies of pain in drug and alcohol addictions. In: Miller N, Gold M, editors. *Pharmacological therapies for drug and alcohol addictions.* New York: Dekker; 1995. pp. 373–409.
175. Pan ZZ. Mechanisms of Opioid Tolerance. In: Zhuo M, éditeur. *Molecular Pain* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2007 [cité 5 août 2019]. p. 413-22. Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/978-0-387-75269-3\\_30](https://doi.org/10.1007/978-0-387-75269-3_30)
176. Roeckel L-A, Le Coz G-M, Gavériaux-Ruff C, Simonin F. Opioid-induced hyperalgesia: Cellular and molecular mechanisms. *Neuroscience.* 3 déc 2016;338:160-82.
177. Athanasos P, Ling W, Bochner F, White JM, Somogyi AA. Buprenorphine Maintenance Subjects Are Hyperalgesic and Have No Antinociceptive Response to a Very High Morphine Dose. *Pain Med.* janv 2019;20(1):119-28.
178. Doverty M, White JM, Somogyi AA, Bochner F, Ali R, Ling W. Hyperalgesic responses in methadone maintenance patients. *Pain.* 1 févr 2001;90(1-2):91-6.
179. Hay JL, White JM, Bochner F, Somogyi AA, Semple TJ, Rounsefell B. Hyperalgesia in opioid-managed chronic pain and opioid-dependent patients. *J Pain.* mars 2009;10(3):316-22.
180. Compton P, Canamar CP, Hillhouse M, Ling W. Hyperalgesia in heroin dependent patients and the effects of opioid substitution therapy. *J Pain.* avr 2012;13(4):401-9.
181. Compton P, Charuvastra VC, Kintaudi K, Ling W. Pain responses in methadone-maintained opioid abusers. *J Pain Symptom Manage.* oct 2000;20(4):237-45.
182. Compton P, Charuvastra VC, Ling W. Pain intolerance in opioid-maintained former opiate addicts: effect of long-acting maintenance agent. *Drug Alcohol Depend.* 1 juill 2001;63(2):139-46.
183. Richard N. Psychiatric and Psychological Morbidities of Chronic Pain. In: Abd-Elsayed A, éditeur. *Pain: A Review Guide* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [cité 27 août 2019]. p. 385-8. Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-99124-5\\_85](https://doi.org/10.1007/978-3-319-99124-5_85)

184. Benjamin S, Morris S, McBeth J, Macfarlane GJ, Silman AJ. The association between chronic widespread pain and mental disorder: a population-based study. *Arthritis Rheum.* mars 2000;43(3):561-7.
185. Pereira FG, França MH, de Paiva MCA, Andrade LH, Viana MC. Prevalence and clinical profile of chronic pain and its association with mental disorders. *Rev Saude Publica.* 17 nov 2017;51:96.
186. Finan PH, Goodin BR, Smith MT. The association of sleep and pain: An update and a path forward. *J Pain.* déc 2013;14(12):1539-52.
187. Haario P, Rahkonen O, Laaksonen M, Lahelma E, Lallukka T. Bidirectional associations between insomnia symptoms and unhealthy behaviours. *J Sleep Res.* févr 2013;22(1):89-95.
188. Burke CK, Peirce JM, Kidorf MS, Neubauer D, Punjabi NM, Stoller KB, et al. Sleep problems reported by patients entering opioid agonist treatment. *J Subst Abuse Treat.* oct 2008;35(3):328-33.
189. Breslau N, Roth T, Rosenthal L, Andreski P. Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults. *Biol Psychiatry.* 15 mars 1996;39(6):411-8.
190. Stein MD, Herman DS, Bishop S, Lessor JA, Weinstock M, Anthony J, et al. Sleep disturbances among methadone maintained patients. *J Subst Abuse Treat.* avr 2004;26(3):175-80.
191. Peles E, Schreiber S, Adelson M. Variables associated with perceived sleep disorders in methadone maintenance treatment (MMT) patients. *Drug Alcohol Depend.* 28 avr 2006;82(2):103-10.
192. Garnaat SL, Weisberg RB, Uebelacker LA, Herman DS, Bailey GL, Anderson BJ, et al. The overlap of sleep disturbance and depression in primary care patients treated with buprenorphine. *Subst Abuse.* déc 2017;38(4):450-4.
193. Dunn KE, Finan PH, Andrew Tompkins D, Strain EC. Frequency and correlates of sleep disturbance in methadone and buprenorphine-maintained patients. *Addict Behav.* janv 2018;76:8-14.
194. Berg KM, Arnsten JH, Sacajiu G, Karasz A. Providers' experiences treating chronic pain among opioid-dependent drug users. *J Gen Intern Med.* avr 2009;24(4):482-8.
195. Courty P, Authier N. Douleur chez les patients dépendants aux opiacés. *La Presse Médicale.* déc 2012;41(12):1221-5.
196. Bruce R MJ. 'Opiophobia' Past and Present [Internet]. 2012 [cité 10 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.practicalpainmanagement.com/treatments/pharmacological/opioids/opiophobia-past-present>
197. Morgan JP. American opiophobia: customary underutilization of opioid analgesics. *Adv Alcohol Subst Abuse.* Fall-1986 Winter 1985;5(1-2):163-73.

198. Motov SM, Khan AN. Problems and barriers of pain management in the emergency department: Are we ever going to get better? *J Pain Res.* 9 déc 2008;2:5-11.
199. Zenz M, Willweber-Strumpf A. Opiophobia and cancer pain in Europe. *Lancet.* 24 avr 1993;341(8852):1075-6.
200. Bennett DS, Carr DB. Opiophobia as a barrier to the treatment of pain. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2002;16(1):105-9.
201. Keller CE, Ashrafioun L, Neumann AM, Van Klein J, Fox CH, Blondell RD. Practices, perceptions, and concerns of primary care physicians about opioid dependence associated with the treatment of chronic pain. *Subst Abus.* 2012;33(2):103-13.
202. World Health Organization. Information sheet on opioid overdose [Internet]. WHO. 2018 [cité 6 août 2019]. Disponible sur: [http://www.who.int/substance\\_abuse/information-sheet/en/](http://www.who.int/substance_abuse/information-sheet/en/)
203. Compton WM, Boyle M, Wargo E. Prescription opioid abuse: Problems and responses. *Prev Med.* nov 2015;80:5-9.
204. Shei A, Rice JB, Kirson NY, Bodnar K, Birnbaum HG, Holly P, et al. Sources of prescription opioids among diagnosed opioid abusers. *Curr Med Res Opin.* avr 2015;31(4):779-84.
205. St Marie B. Health care experiences when pain and substance use disorder coexist: « just because i'm an addict doesn't mean i don't have pain ». *Pain Med.* déc 2014;15(12):2075-86.
206. Eyler ECH. Chronic and acute pain and pain management for patients in methadone maintenance treatment. *Am J Addict.* janv 2013;22(1):75-83.
207. Manguzzi E, Wainstein L, Desmeules J, Broers B. Gestion de la douleur aiguë chez les patients sous traitements de substitution aux opioïdes. *Revue Médicale Suisse* [Internet]. 2018 [cité 5 août 2019]; Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2018/RMS-N-612/Gestion-de-la-douleur-aigue-chez-les-patients-sous-traitements-de-substitution-aux-opioides>
208. Alford DP, Compton P, Samet JH. Acute pain management for patients receiving maintenance methadone or buprenorphine therapy. *Ann Intern Med.* 17 janv 2006;144(2):127-34.
209. Quinlan J, Cox F. Acute pain management in patients with drug dependence syndrome. *Pain Rep.* juill 2017;2(4):e611.
210. Victorri-Vigneau C, Guillou M, Bronnec M, Gérardin M, Louvigné C, Vandermersch F, et al. Prise en charge de la douleur aiguë chez le patients sous traitement de substitution. *Douleur Analg.* 2012;25:83-6.
211. Mialou M, Kauffmann J, Richard B, Llorca PM, Courty P, Authier N. Stratégies antalgiques et médicaments e de substitution aux opiacés. 2010;12:24-6.
212. Authier N, Llorca PM, Courty P. Soulager la douleur chez les patients dépendants aux opiacés. *Le courrier des addictions* 2008; 10(4):11-3.

213. Whitehead AJ, Dobscha SK, Morasco BJ, Ruimy S, Bussell C, Hauser P. Pain, substance use disorders and opioid analgesic prescription patterns in veterans with hepatitis C. *J Pain Symptom Manage*. juill 2008;36(1):39-45.
214. Brands B, Blake J, Sproule B, Gourlay D, Busto U. Prescription opioid abuse in patients presenting for methadone maintenance treatment. *Drug Alcohol Depend*. 7 févr 2004;73(2):199-207.
215. Fayaz A, Croft P, Langford RM, Donaldson LJ, Jones GT. Prevalence of chronic pain in the UK: a systematic review and meta-analysis of population studies. *BMJ Open*. 6 janv 2016;6(6):e010364.
216. Barry DT, Beitel M, Garnet B, Joshi D, Rosenblum A, Schottenfeld RS. Relations among psychopathology, substance use, and physical pain experiences in methadone-maintained patients. *J Clin Psychiatry*. sept 2009;70(9):1213-8.
217. Nicholas M, Vlaeyen JWS, Rief W, Barke A, Aziz Q, Benoliel R, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain. *Pain*. janv 2019;160(1):28-37.
218. Treede R-D, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*. juin 2015;156(6):1003-7.