



HAL
open science

Évaluation pharmacoépidémiologique des Troubles de l'usage du sulfate de morphine

Célian Bertin

► **To cite this version:**

Célian Bertin. Évaluation pharmacoépidémiologique des Troubles de l'usage du sulfate de morphine. Médecine humaine et pathologie. Université Clermont Auvergne [2017-2020], 2020. Français. NNT : 2020CLFAC016 . tel-03505890

HAL Id: tel-03505890

<https://theses.hal.science/tel-03505890>

Submitted on 1 Jan 2022

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, SANTÉ,
AGRONOMIE & ENVIRONNEMENT

THÈSE

Présentée pour l'obtention du grade de

DOCTEUR D'UNIVERSITÉ

Spécialité : neuropsychopharmacologie

Par **Célian BERTIN**

Né le 13/12/1986, à MOULINS (03)

Évaluation pharmacoépidémiologique des Troubles de l'usage du sulfate de morphine

Soutenue publiquement le **1^{er} juillet 2020**, devant la commission d'examen :

Rapporteurs : Pr Régis BORDET
Pr Marie TOURNIER

Examineur : Dr Hélène PEYRIÈRE

Directeur de thèse : Pr Nicolas AUTHIER

Membres invités : Pr Alain ESCHALIER
Pr Georges BROUSSE

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES DE LA VIE, SANTÉ,
AGRONOMIE & ENVIRONNEMENT

THÈSE

Présentée pour l'obtention du grade de

DOCTEUR D'UNIVERSITÉ

Spécialité : neuropsychopharmacologie

Par **Célian BERTIN**

Né le 13/12/1986, à MOULINS (03)

Évaluation pharmacoépidémiologique des Troubles de l'usage du sulfate de morphine

Soutenue publiquement le **1^{er} juillet 2020**, devant la commission d'examen :

Rapporteurs :	Pr Régis BORDET Pr Marie TOURNIER
Examineur :	Dr Hélène PEYRIÈRE
Directeur de thèse :	Pr Nicolas AUTHIER
Membres invités :	Pr Alain ESCHALIER Pr Georges BROUSSE

Remerciements

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Régis BORDET,
Madame le Professeur Marie TOURNIER,
Madame le Docteur Hélène PEYRIÈRE,
Monsieur le Professeur Alain ESCHALIER,
Monsieur le Professeur Georges BROUSSE,

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

À mon directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Nicolas AUTHIER

Merci Nicolas pour la confiance et le soutien permanent que vous m'avez accordés tout au long de ces années. Je vous suis sincèrement reconnaissant pour votre disponibilité et vos conseils toujours pertinents, que ce soit pour la réalisation de ce travail, ou les aspects cliniques de notre activité.

À l'UMR 1107 NEURO-DOL,

Monsieur le Professeur Denis ARDID

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

À mes collègues,

Je remercie l'ensemble des services de Pharmacologie médicale, de Douleur chronique, de l'Institut Analgesia et des Urgences psychiatriques.

Monsieur le Docteur Chouki CHENAF

Merci pour ta disponibilité, tes relectures, tes conseils et remarques toujours pertinentes. Ta bienveillance et ta gentillesse sont des qualités inestimables.

Monsieur le Docteur Frédéric LIBERT

Madame le Docteur Jessica DELORME

Madame le Docteur Christine FOURNIER-CHOMA

Merci pour votre soutien, vos conseils et votre bonne humeur quotidienne.

Madame le Docteur Pascale PICARD

Madame le Docteur Noémie DELAGE

Madame le Docteur Fabienne MARCAILLOU

Je vous remercie pour votre ouverture d'esprit et nos nombreux échanges cliniques et personnels qui m'enrichissent au quotidien. C'est un plaisir de travailler à vos côtés.

À mes amis,

Je me sais chanceux d'être entouré de personnes aussi bienveillantes, compréhensives et soutenantes que vous. Je vous remercie d'être présents à mes côtés, quelles que soient les circonstances.

À ma famille,

J'adresse une pensée particulière à mes parents et à ma sœur. Je vous remercie pour votre soutien indéfectible tout au long de mes études. Merci pour votre écoute et vos conseils avisés. Vous m'avez permis de m'épanouir et de devenir la personne que je suis, je vous en serai éternellement reconnaissant. Merci.

Résumé

La prescription d'antalgiques opioïdes a fortement augmenté ces dix dernières années dans la plupart des pays industrialisés. Cette inflation s'est logiquement accompagnée d'un accroissement des complications iatrogènes de ces molécules, aux premiers rangs desquels les problématiques de dépendance, de trouble de l'usage, d'intoxications involontaires et parfois de décès. La France paraît, à l'heure actuelle, globalement préservée de ce qui est désormais qualifié de « crise des opioïdes », grâce à sa réglementation stricte sur la prescription et la délivrance de ces molécules, dont la plupart sont classées comme stupéfiants. Toutefois, le dernier rapport (2019) « *État des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques* » de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, pointe l'existence de signaux d'alerte sur un opioïde spécifique : « le sulfate de morphine est l'antalgique opioïde fort le plus consommé en ville et ayant le taux de notifications le plus important ; en particulier la spécialité Skénan[®] qui représente 81 % des notifications ». Ces alertes ciblaient particulièrement deux populations de patients, auxquels les deux premières parties de ce travail de recherche vont se consacrer.

La première partie de ce travail s'est attachée à évaluer l'usage de sulfate de morphine hors Autorisation de Mise sur le Marché dans un contexte de trouble de l'usage d'opioïdes comme médicament de substitution alternatif aux traitements conventionnels (buprénorphine ou méthadone), ou en remplacement de l'héroïne. La prévalence de cet usage alternatif restait méconnue, tout comme les caractéristiques sociodémographiques et sanitaires de ces patients et les complications auxquels cet usage pouvait les exposer. L'évaluation de ces risques revêt une importance particulière, la galénique à libération prolongée du Skénan[®] étant décrite par les études antérieures comme fréquemment altérée pour être injectée par voie intraveineuse, majorant les risques de surdose et de complications infectieuses, mais aussi thrombotiques. L'utilisation d'approches pharmacoépidémiologiques sur bases de données exhaustives de remboursements de l'Assurance Maladie a permis de montrer que l'usage régulier de morphine, à la manière d'un médicament de substitution, ne concernait qu'une minorité de patients (1,0 %), rapporté à l'ensemble de ceux concernés par un trouble de l'usage d'opioïde. Toutefois, ces usagers encourraient un risque de surdose dans l'année suivant l'instauration de la morphine 3,8 et 2 fois supérieur aux témoins qui débutaient, respectivement, de la buprénorphine ou de la méthadone. Les risques de décès, de mésusage, et d'infections bactériennes étaient aussi augmentés, tandis que leur situation sociale et sanitaire générale paraissait plus précaire, avec des comorbidités accrues par rapport aux témoins.

La deuxième partie de ce manuscrit s'est consacrée aux patients souffrant de douleurs chroniques, recevant des prescriptions régulières et persistantes de sulfate de morphine oral dans ce contexte. Les données de pharmacovigilance indiquent qu'un certain nombre d'entre eux ont développé un trouble de l'usage d'opioïdes secondaire iatrogène au sulfate de morphine, pouvant s'accompagner d'intoxications involontaires. En l'absence de données françaises concernant la prévalence des surdoses et troubles de l'usage de morphine chez les patients douloureux chroniques avec et sans dépendance aux opioïdes, nous avons conduit une étude pharmacoépidémiologique dont nous avons comparé les résultats avec ceux de témoins dépendants non-douloureux. En France, en 2015, 16 665 patients douloureux chroniques bénéficiant de délivrances régulières de sulfate de morphine ont été identifiés, parmi lesquels 905, soit 5,4 %, présentaient un trouble de l'usage d'opioïdes comorbide à leurs douleurs. Chez ces derniers, la prévalence des hospitalisations pour surdoses était 6 fois supérieure à celles des patients douloureux non-dépendants et 2 fois supérieure à celles des témoins non-douloureux dépendants. Les caractéristiques sociales et sanitaires de ces patients douloureux dépendants étaient à l'interface entre celles des douloureux non-dépendants, moins précaires, et des dépendants non-douloureux, plus défavorisés.

Appuyée par les résultats des deux premiers volets de ce manuscrit, la troisième partie a tenté de définir les contours de ce que pourrait être un trouble spécifique de l'usage d'opioïdes prescrits, et les aspects par lesquels il se détache du diagnostic, plus général, de trouble de l'usage d'opioïde. Nous avons ensuite tenté de poser les bases d'une démarche de soins qualifiée « d'holistique », qui dépasserait l'approche catégorielle conventionnelle au profit d'une prise en compte dimensionnelle de ces pathologies chroniques. Les soins auraient alors pour finalité la recherche d'une amélioration globale de la qualité de vie du patient, plutôt que celle, souvent vaine, de la rémission complète des symptômes. Enrichie de l'ensemble des résultats présentés dans ce travail, cette troisième partie s'est conclue sur les messages de prévention et les mesures de réduction des risques et des dommages les plus adaptés aux différentes comorbidités et complications auxquelles les usagers de sulfate de morphine se confrontent.

En conclusion, ce travail a permis de mieux caractériser les patients souffrant d'un trouble de l'usage de sulfate de morphine avec ou sans douleur chronique associée, d'en identifier les risques secondaires et de faire des propositions de prise en charge globale qui intègrent notamment le respect du bénéfice-risque des antalgiques opioïdes, le repérage des patients avec un comportement de mésusage et la réduction des risques et des dommages associés, dont celui de surdose.

Mots-clés : trouble de l'usage d'opioïdes, sulfate de morphine, persistance, iatrogène, mésusage, abus, surdose, injection intraveineuse, douleur chronique, pharmacoépidémiologie, recommandations, soins holistiques, prévention, réduction des risques et des dommages.

Abstract

Opioid analgesic prescriptions have increased significantly over the past decade in most industrialized countries. This inflation has logically been accompanied by an increase in complications related to the iatrogenicity of these drugs, primarily problems of dependence, use disorders, unintentional intoxication and, in some cases, death. Today, France appears to have been spared from what is now called the ‘opioid crisis’, due to its strict regulations on the prescription and dispensing of these drugs, which are mostly classified as narcotics. However, the latest report (2019): ‘Use and Abuse of Opioid Analgesics’ from the National Agency for the Safety of Medicines and Health Products: ‘Morphine sulfate is the most consumed strong opioid analgesic supplied by high street pharmacies, and has the highest rate of notifications, in particular concerning the product Skénan[®] which represents 81% of notifications.’ These alerts particularly targeted two patient populations, to which the first two parts of this research work will be focused.

The first part of this work focused on evaluating the use of morphine sulfate outside the scope of the Marketing Authorization in the context of opioid use disorders as an alternative to conventional treatments (buprenorphine or methadone), or as a replacement for heroin. The prevalence of this alternative use remained unknown, as did the sociodemographic and health characteristics of these patients and the complications to which this use could expose them. The assessment of these risks is of particular importance, as the sustained-release galenic form of Skénan[®] has been described by previous studies as frequently altered to be injected intravenously, increasing the risks of overdoses and infectious as well as thrombotic complications. The use of pharmacoepidemiological approaches based on exhaustive French health insurance reimbursement databases has shown that regular use of morphine, as a substitution therapy, concerned only a minority of patients (1.0%) out of all those affected by opioid use disorders. However, these users would be at 3.8- and 2.0-times greater risk of overdose within one year after starting morphine than controls who started buprenorphine or methadone, respectively. The risks of death, misuse, and bacterial infections were also increased, while their overall social and health status appeared more vulnerable, with increased comorbidities compared to controls.

The second part of this manuscript was focused on patients suffering from chronic pain, receiving regular and persistent oral morphine sulfate prescriptions in this context. Pharmacovigilance data indicate that a number of them have developed opioid use disorders secondary to morphine sulfate iatrogenicity, which may be accompanied by unintentional intoxication. In the absence of French data concerning the prevalence of overdoses and morphine use disorders in chronic pain patients with and without opioid dependence, we conducted a pharmacoepidemiological study comparing the results with those of non-pain dependent controls. In the absence of French data concerning the prevalence of overdoses and morphine use disorders in chronic pain patients with and without opioid dependence, we conducted a pharmacoepidemiological study comparing the results with those of non-pain dependent controls. In France, in 2015, 16,665 chronic pain patients benefiting from regular morphine sulfate dispensing were identified, of whom 905, i.e. 5.4%, presented an opioid use disorder comorbid to their pain. Among the latter, the prevalence of overdose hospitalizations was 6.0-times higher than that of pain non-dependent patients and twice that of pain dependent controls. The social and health characteristics of these pain-dependent patients were at the interface between those of the painful non-dependent, less vulnerable, and the painless non-dependent, more deprived.

Supported by the results of the first two parts of this manuscript, the third part attempted to define the outlines of what a specific prescribed opioid use disorder might be, and the aspects by which it differs from the more general diagnosis of opioids use disorder. We then attempted to establish the basis for a ‘holistic’ approach to care, which would move beyond the conventional categorical approach to a dimensional consideration of these chronic conditions. The aim of care would then be to seek an overall improvement in the patient’s quality of life, rather than the often-vain quest for complete remission of symptoms. Enriched by all the results presented in this work, this third part concluded with prevention messages and risk and harm reduction measures best suited to the various comorbidities and complications faced by morphine sulfate users.

In conclusion, this work has made it possible to better characterize patients suffering from a morphine sulfate use disorder with or without associated chronic pain, to identify the secondary risks and to make proposals for global management that include respecting the risk-benefit of opioid analgesics, identifying patients with misuse behavior and reducing the risks and associated damage, including that of overdoses.

Keywords: opioid use disorder, morphine sulfate, persistent, iatrogenic, misuse, abuse, overdose, intravenous injection, chronic pain, pharmacoepidemiology, guidelines, holistic care, prevention, risk and harm reduction.

Liste des contributions scientifiques

Articles originaux publiés

Bertin C, Zerhouni O, Perriot J, de Chazeron I, Brousse G, Flaudias V. *Relationship between Tobacco Craving and Quality of Life among French Students: Results of a Cross-Sectional Study*. *Substance Use & Misuse*, 2018;53(6):942-948. doi:10.1080/10826084.2017.1385634.

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

Flaudias V, Teisseidre F, De Chazeron I, Chalmeton M, **Bertin C**, Izaute M, Chakroun-Baggioni N, Brousse G, Maurage P. *A multi-dimensional evaluation of craving and impulsivity among people admitted for alcohol-related problems in emergency department*. *Psychiatry Research*, 2019;272:569-571. doi:10.1016/j.psychres.2018.12.118

Bertin C, Delorme J, Riquelme M, Peyriere H, Brousse G, Eschalier A, Ardid D, Chenaf C, Authier N. *Risk assessment in off-label morphine sulfate use in a population-based retrospective cohort of opioid-dependent patients*. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2019. doi.org/10.1111/bcp.14082.

Busserolles J, Lolignier S, Kerckhove N, **Bertin C**, Authier N, Eschalier A. *Opioid replacement: From mu receptor (MOR, MOP, MOPR) to new targets*. *Pharmacology & Therapeutics*. 2020. doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107519.

Articles originaux soumis ou à soumettre

Bertin C, Delage N, Rolland B, Pennel L, Fatseas M, Delorme J, Chenaf C, Authier N. *Analgesic opioid use disorders in chronic pain patients: a holistic approach for a tailored management*. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews's* (sur invitation), en révision.

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

Bertin C, Delorme J, Barreau M, Brousse G, Eschalier A, Ardid D, Chenaf C, Authier N. *Oral morphine as opioid maintenance treatment: A French nationwide pharmacoepidemiological study*. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, soumis.

Bertin C, Chenaf C, Delorme J, Brousse G, Richard D, Authier N. *Effect of dissolution and filtration on morphine content of injections prepared from slow-release oral morphine capsule*. *Drug and Alcohol Dependence*, à soumettre.

Cuménal M, Selvy M, Kerckhove N, **Bertin C**, Morez M, Courteix C, Busserolles J, Balayssac D. *The safety of medications used to treat peripheral neuropathies, part 2 (Opioids, lidocaine, cannabinoids, capsaicin, botulinic toxin and memantine): Systematic review of double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trials*. *Expert opinion on drug safety* (sur invitation), à soumettre.

Bertin C, Delorme J, Libert F, Eschalier A, Ardid D, Authier N, Chenaf C. *Prevalence and risk factors of oral morphine overdose in patients treated for chronic pain: Pharmacoepidemiological analysis of comprehensive French health data*, à soumettre.

Articles originaux publiés des journaux français

Bertin C, Delorme J, Riquelme M, Brousse G, Chenaf C, Authier N. *Risque d'abus et d'overdose lors de l'usage hors AMM du sulfate de morphine en France*. La Lettre du Pharmacologue. 2017;31:127-9.

Delorme J, **Bertin C**, Riquelme M, Chenaf C, Delage N, Authier N. *Patients dépendants aux opioïdes et douloureux chroniques : moins de prescriptions d'antalgiques opioïdes ?* Le Courrier des Addictions. 2017;19:11-3.

Barreau M, Chenaf C, Kabore J-L, **Bertin C**, Delorme J, Riquelme M, Eschalier A, Ardid D, Delage N, Authier N. *Pharmacoépidémiologie de l'usage des antalgiques opioïdes en France*. La Lettre du Pharmacologue. 2017;31:110-2.

Bertin C, Chenaf C, Authier N. *Connaître les risques de mésusage pour une juste prescription des antalgiques opioïdes*. Alcoologie et Addictologie. 2019;41(3):227-231

Bertin C, Delorme J, Chenaf C, Authier N. *De l'aigu à la chronicité, dépendance et trouble de l'usage d'opioïdes prescrits*. Médecine de catastrophe (sur invitation). Accepté

Ouvrages scientifiques

Livre « *Médecine de la douleur pour les praticiens* ». Éditions Elsevier Masson, 2019, ISBN 978-2-294-76067-9 - Chapitre 30 - Addiction - Sous partie Addiction, mésusage - Titre : Mésusage des médicaments antalgiques opioïdes - Auteurs : **Bertin C**, Delage N, Authier N.

Communications orales

« *Comorbidités addictologiques associées aux douleurs chroniques* » - Espace Info Santé, CHU Estaing - Conférence grand public, Clermont-Ferrand, janvier 2020

« *Les complications de l'usage hors AMM du sulfate de morphine* » - Congrès ATHS - Colloque International "Addictions Toxicomanies Hépatites SIDA", Biarritz, octobre 2019

« *L'analyse des réseaux sociaux comme nouvel outil de pharmacosurveillance : à propos de la codéine* » - Congrès ATHS - Colloque International "Addictions Toxicomanies Hépatites SIDA", Biarritz, octobre 2019

« *What do internet data teach us about use and misuse of codeine?* » - Congrès SFPT - Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique, Lyon, juin 2019

« *L'analyse des réseaux sociaux comme nouvel outil de pharmacosurveillance : à propos de la codéine* » - Innovation contre la douleur, Institut Analgesia, Clermont-Ferrand, avril 2019

« *Comorbidités psychiatriques associées aux douleurs chroniques* » - Espace Info Santé, CHU Estaing - Conférence grand public, Clermont-Ferrand, janvier 2019

« *Usage et mésusage de la codéine : qu'en disent les usagers sur internet ?* » - 18e Congrès National de la Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur, Lille, novembre 2018

« *Risques associés à l'usage hors-AMM du sulfate de morphine* » - Réseau de Prévention des Addictions (RESPADD), Lyon, juin 2018.

« *Craving, tabagisme, et qualité de vie chez les étudiants de la région ARA* » - Journée de la Recherche Clinique, Centre Médico-Psychologique B, 2016

Communications affichées

« L'analyse des réseaux sociaux comme nouvel outil de pharmacosurveillance : à propos de la codéine » - **Bertin C**, Authier N. - Congrès ATHS - Colloque International "Addictions Toxicomanies Hépatites SIDA", 2019

« Assessment of codeine use disorder weak signals on social networks » - Congrès Albatros, 2019 - **Bertin C**, Authier N.

« Évaluation du mésusage et des risques associés des médicaments opioïdes en France : à propos de la codéine » - **Bertin C**, Authier N. - Journées de l'École Doctorale, 2019

« Douleur chronique et sante sexuelle : résultats d'un questionnaire explorant les besoins et attentes de 100 patients douloureux chroniques au CETD de Clermont-Ferrand » - Marcaillou F, **Bertin C**, Poulet-Garcia S, Chandèze E, Bidar-Beauvallon A, Javerliat ML, Sentenac-Chaïb S, Delage N, Picard P, Authier N. - Congrès SFETD – Société Française d'Évaluation et Traitement de la Douleur, 2018

« Usage hors-AMM du sulfate de morphine - Évaluation des risques d'overdose et de détournement associés » - **Bertin C**, Delorme J, Brousse G, Peyriere H, Chenaf C, Authier N. - Congrès SFPT - Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique, 2018

« Usage hors-AMM du sulfate de morphine - Évaluation des risques d'overdose et de détournement associés » **Bertin C**, Delorme J, Brousse G, Peyriere H, Chenaf C, Authier N. - Congrès Albatros, 2018

« Usage hors-AMM du Sulfate de Morphine : Caractéristiques sociodémographiques et sanitaires des usagers » - **Bertin C**, Delorme J, Chenaf C, Authier N. - Congrès SFETD – Société Française d'Évaluation et Traitement de la Douleur, 2017

« Usage hors-AMM du Sulfate de Morphine : Évaluation des risques associés » - **Bertin C**, Delorme J, Chenaf C, Authier N. - Congrès SFETD – Société Française d'Évaluation et Traitement de la Douleur, 2017

« Usage hors-AMM du Sulfate de Morphine : Caractéristiques sociodémographiques et sanitaires des usagers » - **Bertin C**, Delorme J, Chenaf C, Authier N. - Congrès ATHS - Addictions Toxicomanies Hépatites SIDA, 2017

« Usage hors-AMM du Sulfate de Morphine : Évaluation des risques associés » - **Bertin C**, Delorme J, Chenaf C, Authier N. - Congrès ATHS - Addictions Toxicomanies Hépatites SIDA, 2017

« Qualité de vie et craving au tabac, quels liens ? » - **Bertin C**, Zerhouni O, Perriot J, Chakroun N, Brousse G, Flaudias V. - Congrès Encéphale, 2017

Participation à des groupes de travail nationaux

« *Bon usage du médicament antalgique, prévention et prise en charge des surdoses* » – Recommandations de bonnes pratiques professionnelles, Haute Autorité de Santé - **Chargé de projet**

« *Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: systematic review and French recommendations* » – SFETD / SFN - **Membre du groupe de relecture**

Liste des abréviations

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
ALD : Affection de Longue Durée
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
CIM-10 : Classification Internationale des Maladies – 10^e édition
CMU-c : Couverture Médicale Universelle complémentaire
CNAM-TS : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CSAPA : Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie
COWS : *Clinical Opiate Withdrawal Scale*
DS : Déviation Standard
DSB : Comportement de Doctor Shopping – *Doctor Shopping Behavior*
DSM : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux – *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*
EGB : Echantillon Généraliste des Bénéficiaires
EMCDDA : Observatoire européen des drogues et des toxicomanies – *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*
EMDR : Intégration neuro-émotionnelle par les mouvements oculaires – *Eye Movement Desensitization and Reprocessing*
HAS : Haute Autorité de Santé
HBV : Virus de l'Hépatite B – *Hepatitis B Virus*
HCV : Virus de l'Hépatite C – *Hepatitis C Virus*
HIV : Virus de l'Immunodéficience Humaine – *Human Immunodeficiency Virus*
IASP : Association Internationale pour l'Etude de la Douleur – *International Association for the Study of Pain*
95% IC : Intervalle de Confiance à 95 %
IDU : Usager de Drogue par voie Intraveineuse – *Injection Drug User*
IIQ : Intervalle InterQuartile
MS : Sulfate de Morphine – *Morphine Sulfate*
NMDA : N-Méthyl-D-Aspartate
OIH : Hyperalgésie Induite par les Opioïdes – *Opioid-Induced Hyperalgesia*
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OST : Médicament de Substitution aux Opioïdes – *Opioid Substitution Therapy*
ODU : Trouble de l'Usage d'Opioïdes – *Opioid Use Disorder*
PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
POUD : Trouble de l'Usage d'Opioïdes Prescrits – *Prescribed Opioid Use Disorder*
RDR : Réduction des Risques et des dommages
SNC : Système Nerveux Central
SNDS : Système National des Données de Santé
SNIIRAM : Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie
SROM : Morphine orale à libération prolongée – *Slow-Release Oral Morphine*

Table des matières

<i>INTRODUCTION GÉNÉRALE</i>	1
1. Les opioïdes	2
1.1. Classification des opioïdes	2
1.2. Indications des opioïdes prescrits	3
1.3. Effets indésirables des opioïdes.....	5
2. Problématique du sulfate de morphine	8
2.1. Population de patients souffrant d'un trouble de l'usage d'opioïdes	8
2.2. Population de patients souffrant de douleurs chroniques	9
3. Contexte de la recherche	9
<i>OBJECTIFS</i>	<i>11</i>
<i>PARTIE I Usage du sulfate de morphine en alternative aux OST oraux recommandés chez les patients présentant un OUD</i>	<i>13</i>
1. Physiopathologie de la dépendance et des troubles de l'usage d'opioïdes	15
2. Prise en charge des troubles de l'usage d'opioïdes	16
2.1. Stratégies de prise en charge	16
2.2. Épidémiologie.....	21
3. Le sulfate de morphine	22
3.1. Le sulfate de morphine comme alternative aux OST conventionnels	22
3.2. Usage de sulfate de morphine en alternative à l'héroïne	28
<i>Premier Article</i>	<i>31</i>
<i>Deuxième Article</i>	<i>57</i>
8. Conclusion des premiers et deuxièmes articles	74
9. L'usage de Skénan[®]	74
9.1. Enquête en ligne sur les pratiques d'injection intraveineuse de sulfate de morphine	75
9.2. L'injection de Skénan [®]	80
<i>Troisième Article</i>	<i>81</i>

<i>PARTIE II Complications liées à l'usage de sulfate de morphine pour l'antalgie de douleurs chroniques non cancéreuses</i>	97
1. Parcours de soins des patients souffrant de douleurs chroniques	99
2. Facteurs de persistance des douleurs	99
2.1. Épidémiologie des comorbidités psychiatriques en douleur chronique	100
2.2. Épidémiologie des comorbidités addictologiques en douleur chronique	101
2.3. Complications du POUD chez les patients douloureux chroniques	103
<i>Quatrième Article</i>	105
<i>PARTIE III Trouble de l'usage d'opioïdes prescrits, mesures de prévention et de réduction des risques et des dommages</i>	119
1. Phénotypage des usagers dépendants du Skénan®	121
2. Le trouble de l'usage d'antalgique opioïde prescrit	122
3. Prise en charge holistique	126
<i>Cinquième Article</i>	129
6. Prévention et réduction des risques et des dommages de l'usage régulier de MS	177
6.1. Mesures de prévention.....	177
6.2. Mesure de réduction des risques et des dommages	180
6.3. Galéniques anti-abus.....	182
<i>CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES</i>	183
<i>RÉFÉRENCES</i>	189
<i>ANNEXES</i>	211

Index des illustrations

Figure 1. Pyramide de la hiérarchie des normes en droit français	23
Figure 2. Diagramme de flux des patients inclus dans les groupes d'intérêt	34
Figure 3. Diagramme de flux des cohortes sulfate de morphine, buprénorphine et méthadone	60
Figure 4. Diagramme de flux de l'enquête sur l'injection de morphine orale	76
Figure 5. Répartition selon les différentes classes d'âges.....	77
Figure 6. Comparaison entre le type d'aiguille utilisé le plus fréquemment (A) et celui préféré par les usagers (B).....	77
Figure 7. Pourcentage de répondants par proposition.....	78
Figure 8. Matériel utilisé pour la dilution (A) et la filtration (B) du Skénan®	82
Figure 9. Protocole de mise en solution du Skénan®	83
Figure 10. Du bon usage au trouble de l'usage des antalgiques opioïdes, différentes trajectoires cliniques	103
Figure 11. Diagramme de flux des patients et témoins recevant régulièrement des délivrances de MS en 2015	110
Figure 12. Modèle de pathologie dimensionnelle à cinq valences.....	127

Index des tableaux

Tableau 1. Application des six critères pharmacologiques d'un médicament pour la substitution de la pharmacodépendance aux opioïdes, d'après Montastruc et al.	26
Tableau 2. Caractéristiques des patients inclus dans les groupes sulfate de morphine et témoins	35
Tableau 3. Caractéristiques des patients inclus dans les cohortes sulfate de morphine et témoins ...	61
Tableau 4. Moyenne des taux d'extraction de morphine dans les seringues, selon les variations des conditions de préparation	84
Tableau 5. Caractéristiques et complications des patients et témoins inclus	111
Tableau 6. Sélection des codes diagnostics, selon la 10e révision de la Classification Internationale des Maladies	117
Tableau 7. Validité des critères diagnostics du OUD appliqués au POUD	125
Tableau 8. Points saillants d'une prise en charge holistique.....	134
Tableau 9. Règles de bon usage de la prescription d'antalgiques opioïdes	179

INTRODUCTION GÉNÉRALE

L'usage d'antalgiques opioïdes a fortement augmenté ces dix dernières années dans la plupart des pays industrialisés [1–4]. C'est aux États-Unis que cette augmentation a été la plus visible, avec un quadruplement des prescriptions entre 1999 et 2012 [5]. De façon moins significative, cette tendance s'est retrouvée au Canada (+ 43 % entre 2005 et 2011), et dans certains pays d'Europe [6–8], comme au Royaume-Uni (+ 466,2 %) et en Allemagne (+ 37 %) entre 2000 et 2010 [9,10], ou aux Pays-Bas (+ 100 %) entre 2008 et 2017 [11].

Cette hausse des prescriptions d'opioïdes s'est logiquement accompagnée d'une augmentation des complications iatrogènes, aux premiers rangs desquels les problématiques de dépendance, de trouble de l'usage, d'intoxications involontaires et de décès qui peuvent parfois en découler [12].

La France n'a pas fait exception avec un doublement des prescriptions remboursées d'opioïdes dits « forts » entre 2004 et 2017, bien qu'une part de celles-ci puisse être considérée comme un relai entre opioïdes, suite au retrait progressif des spécialités contenant du dextropropoxyphène [1]. Toutefois, cette augmentation ne s'est pas accompagnée aussi nettement des complications retrouvées outre-Atlantique, permettant de penser que l'Hexagone reste à l'heure actuelle épargné par cette « crise des opioïdes », telle qu'elle est désormais nommée.

L'augmentation générale des délivrances d'opioïdes concernait majoritairement ceux dits « forts » qui devenaient prescrits pour l'antalgie de certaines douleurs chroniques non cancéreuses. Cette indication reste parfois controversée, voire déconseillée au long cours, en raison d'une balance bénéfice-risque jugée discutable [3,13].

Cette inflation des prescriptions et le débordement progressif des indications initiales des antalgiques opioïdes résultent d'une politique commerciale parfois agressive de l'industrie pharmaceutique, particulièrement en Amérique du Nord, conjuguée à la préoccupation croissante des praticiens pour la douleur de leurs patients, et leur volonté de la soulager [14].

En France, ceci s'est traduit, dès 1998, par une politique d'amélioration de la prise en charge de la douleur, notamment chronique. La Circulaire DGS/DH n° 98-586 du 24 septembre 1998 a défini les contours d'un plan de lutte contre la douleur articulé autour du développement de structures de santé et réseaux de soins dédiés, de la formation et de l'information des professionnels de santé sur l'évaluation et le traitement de la douleur, et la prise en compte de la demande du patient et l'information du public [15]. Bien qu'il soit désormais acquis que l'abord purement pharmacologique de la douleur est insuffisant, il n'en reste pas moins une pierre angulaire de la prise en charge, où les opioïdes occupent de longue date une place majeure [16].

1. Les opioïdes

La classe pharmacologique des opioïdes regroupe toutes les molécules qui présentent une affinité pour les récepteurs endogènes du même nom, principalement localisés au niveau central et périphérique. Il existe trois principaux récepteurs aux opioïdes, μ (ou MOP), κ (ou KOP) et δ (ou DOP), chacun présentant différents sous-types [16]. Un quatrième récepteur dit « nociceptif » (NOP), de découverte plus récente, a désormais rejoint cette classification [17]. Lorsqu'ils sont activés, tous participent plus ou moins fortement à l'action analgésique recherchée [18,19] ainsi qu'aux effets secondaires, pour la plupart considérés comme indésirables. Ces derniers seront abordés plus amplement dans la suite de ce travail.

L'intensité des effets analgésiques et indésirables varie selon la sélectivité du type et sous-type de récepteur pour les peptides opioïdes endogènes (enképhaline, dynorphine, endomorphine et orphanine) et exogènes [16]. La variation de puissance pharmacologique qui en résulte explique pourquoi la législation et les indications thérapeutiques diffèrent selon les molécules opioïdes, alors qu'elles exercent des effets communs.

1.1. Classification des opioïdes

Les molécules opioïdes se distinguent entre elles sur différents plans. Les composés dits « naturels » sont nommés « opiacés ». Ils dérivent de l'opium, extrait du pavot, dont la morphine est le principal alcaloïde. Les composés de « synthèse » sont produits par une succession de réactions chimiques et ne dérivent d'aucun composé naturellement présent dans l'opium.

Les opioïdes se répartissent ensuite selon leurs indications thérapeutiques, leur inscription dans la liste des substances classées comme stupéfiants et leurs caractéristiques pharmacologiques.

Le tramadol, la poudre d'opium, la codéine et la dihydrocodéine sont délivrés uniquement sur prescription médicale depuis juillet 2017, non renouvelables sauf mention contraire (conformément à la législation des médicaments dits « sur liste 1 » des substances vénéneuses). Ils sont indiqués comme antitussifs et/ou antalgiques. Dans cette seconde indication, ils sont catégorisés comme des opioïdes dits « faibles », ou de « palier 2 » selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), permettant l'antalgie des douleurs aiguës d'intensité modérée, non soulagées par la prise de paracétamol, auquel ils sont fréquemment associés, ou d'ibuprofène, seuls.

Les autres molécules opioïdes sont classées comme des stupéfiants, légaux ou non. La détention et la consommation d'opioïdes illégaux, héroïne et nouveaux opioïdes de synthèse, sont prohibées, et peuvent entraîner des poursuites judiciaires. Cette répression n'empêche néanmoins ni leur usage ni la survenue de complications associées.

Les opioïdes catégorisés comme stupéfiants (et assimilés) légaux sont disponibles sur prescription, pour des indications thérapeutiques précises, bien identifiées. L'encadrement légal de leur délivrance est plus strict que pour les médicaments « sur liste 1 » vus précédemment. La prescription doit être manuscrite ou informatique, mais obligatoirement rédigée sur ordonnance sécurisée, pour une durée maximale de 28 jours. Le nombre d'unités, de prises, le dosage et la durée doivent être indiqués en toutes lettres. Le patient reçoit la quantité exacte de traitement nécessaire pour couvrir la durée de la prescription, par fractions de 7 à 14 jours, sauf mention du prescripteur. Une nouvelle ordonnance ne peut être établie ou délivrée pendant une période déjà couverte par une précédente prescription, là encore sauf mention du prescripteur. Le nom du pharmacien dispensateur doit être mentionné sur l'ordonnance. Ces dispositions visent à éviter la surconsommation et/ou la revente des opioïdes délivrés.

Toutes ces molécules sont indiquées pour la prise en charge des douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de palier inférieur, en particulier d'origine cancéreuse. À ce titre, elles sont qualifiées d'opioïdes « forts », ou de « palier 3 » selon l'OMS, en rapport avec leur puissance pharmacologique supérieure aux molécules de palier inférieur. La plupart — morphine, fentanyl, oxycodone, hydromorphone, nalbuphine et péthidine — n'ont qu'une indication antalgique, tandis que la buprénorphine et la méthadone possèdent en outre une indication substitutive pour la prise en charge des troubles de l'usage d'opioïdes (*Opioid Use Disorder* – OUD) et sont plutôt utilisées dans ce contexte.

Les molécules évoquées précédemment peuvent enfin être classées selon leurs caractéristiques pharmacologiques. Bien que la majorité soit des agonistes purs des récepteurs aux opioïdes, certaines ont pour caractéristiques d'être agonistes partiels. Cette distinction peut être à l'origine d'interactions médicamenteuses aux conséquences cliniques graves, source d'inefficacité thérapeutique ou de précipitation d'un syndrome de sevrage aux opioïdes par blocage compétitif des récepteurs. En conséquence, l'association d'un agoniste partiel ou d'un antagoniste avec un agoniste pur des récepteurs aux opioïdes est contre-indiquée.

1.2. Indications des opioïdes prescrits

1.2.1. Opioïdes à visée antalgique

Comme indiqué précédemment, l'ensemble des molécules opioïdes présente une indication antalgique pour les douleurs modérées ou plus sévères et/ou résistantes. Ces douleurs sont majoritairement dites « aiguës », le plus souvent provoquées par un excès de nociception, c'est-à-dire résultant d'une stimulation excessive des récepteurs périphériques de la douleur. La douleur aiguë est un phénomène physiologique de signal d'alarme corporel, indiquant le risque ou la survenue d'une

lésion. Sa persistance est inférieure à trois mois, impliquant une prise en charge antalgique associée de courte durée.

Si les douleurs excèdent trois mois, elles prennent un caractère chronique, perdant la fonction d'alarme physiologique et devenant une pathologie en elle-même, indépendamment de son étiologie. La prévalence globale de la douleur chronique en population générale est estimée entre 19 et 32 % selon les études [20,21], variant fortement selon les définitions de la douleur chronique prises en référence [22].

Trois mécanismes peuvent être à l'origine des douleurs chroniques. Les douleurs par « excès de nociception » sont plus rares qu'en douleur aiguë. Elles résultent cette fois d'une stimulation persistante des nocicepteurs. Les douleurs dites « neuropathiques », qui résultent d'une lésion ou d'une maladie affectant le système somatosensoriel, sont retrouvées chez un quart des patients présentant des douleurs chroniques [23,24]. Le troisième mécanisme est celui des douleurs dites « nociplastiques », liées à une altération supposée des mécanismes de régulation de la nociception, malgré l'absence de lésions tissulaires objectives ou potentielles [25]. Ces différents mécanismes peuvent se combiner pour former des douleurs dites « mixtes ».

Les antalgiques opioïdes occupent une place de choix dans la prise en charge des douleurs aiguës et chroniques décrites précédemment. Nous ne développerons pas leurs indications précises dans les contextes de douleurs aiguës, ces dernières n'étant pas l'objet de ce travail. Concernant les douleurs chroniques, les antalgiques opioïdes ne sont pas systématiquement indiqués et leur emploi au long cours parfois remis en question [3,13]. Le mécanisme à l'origine des douleurs chroniques est au centre de la balance décisionnelle indiquant ou non leur prescription.

Les opioïdes forts sont indiqués dans certaines douleurs chroniques par excès de nociception, d'origine arthrosique ou lombaire, ainsi que pour les douleurs d'origine neuropathique. D'après les études, le soulagement qu'ils apportent ne paraît toutefois que modéré. Ils ne doivent donc être prescrits qu'après échec des traitements de première voire deuxième ligne, pour la durée la plus brève possible, et une posologie qui ne devrait dépasser 150 mg d'équivalent morphine orale par jour qu'après avis d'un spécialiste [16,26,27]. Concernant les douleurs nociplastiques, notamment fibromyalgiques, ainsi que pour les migraines et céphalées, aucune preuve n'est faite des bénéfices d'une analgie par opioïdes au long cours. Dans ce contexte, il est recommandé de ne pas utiliser cette classe pharmacologique [26].

L'action analgésique des opioïdes découle d'une double action, directe et indirecte. L'activation des récepteurs aux opioïdes, particulièrement MOP, va stimuler indirectement les voies inhibitrices descendantes de la douleur qui vont agir sur la substance grise périaqueducule et le noyau réticulé paragigantocellulaire du tronc cérébral. Ces derniers vont alors fortement activer les neurones

inhibiteurs descendants de la douleur réduisant la transmission nociceptive, de la périphérie jusqu'au thalamus. En parallèle, les opioïdes endo et exogènes peuvent exercer une action directe au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière et des neurones afférents aux nocicepteurs périphériques, afin de réduire la transmission nociceptive à leurs niveaux [16].

1.2.2. *Opioïdes indiqués comme médicaments de substitution*

Outre leur potentiel antalgique, deux opioïdes disponibles pour la voie orale, la buprénorphine et la méthadone, sont plus particulièrement connus pour leur indication validée comme médicaments de substitution aux opioïdes (*Opioid substitution therapy – OST*), prescrits pour la prise en charge d'un OUD.

Ce diagnostic est apparu dans la 5^e et dernière version du *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM)* et revêt trois niveaux de sévérités (léger, modéré, sévère) [28,29]. Il englobe les notions catégorielles d'abus et de dépendance de la 4^e édition révisée du DSM. Les troubles étaient alors classés par substance et devaient répondre à des critères diagnostiques stricts [30,31]. Cette évolution correspond mieux au continuum constaté en clinique, qui se centre non pas sur l'existence d'une « addiction à une substance », mais sur l'usage qui en est fait, de gravité croissante selon le nombre de critères cliniques cotés.

Une étude d'impact a montré la persistance de la validité clinique des diagnostics antérieurs à la modification nosographique du DSM, avec une sous-estimation des diagnostics pour certaines molécules, dont les antalgiques opioïdes [32]. Ceci serait lié à l'absence de cotation de critères cliniques moins facilement objectivables pour ces molécules, notamment le craving. Ce concept, défini comme un besoin intense et irréprensible de consommer la substance, est désormais considéré comme un facteur d'importance de persistance de l'usage et du risque de rechute [33].

Le cadre de soins recommandé du OUD répond aux principes généraux de toute pathologie chronique. L'ensemble des dimensions potentiellement impactées par la pathologie doivent être prises en considération, incluant les potentielles comorbidités, fréquentes chez ces patients [34,35]. Bien que cette démarche de soins soit nécessairement pluridisciplinaire [36], associant des approches pharmacologiques, non pharmacologiques et sociales, il est le plus souvent impossible de s'exonérer de la prescription d'un traitement médicamenteux visant à substituer l'opioïde mésusé. Ces principes de prise en charge seront plus amplement développés dans la suite de ce travail.

1.3. **Effets indésirables des opioïdes**

L'ensemble des effets indésirables résulte d'une activation des récepteurs MOP, KOP, DOP et NOP par les molécules opioïdes. Ils sont donc communs à cette classe pharmacologique, bien

qu'inconstamment retrouvés, car d'intensité variable selon les molécules et les individus. Certaines molécules présentent des effets additionnels, liés à leur activation d'autres voies que celle des opioïdes, qui ne seront pas détaillés dans ce travail. Citons tout de même le tramadol, qui active le système sérotoninergique, noradrénergique et dopaminergique, et la méthadone, qui présente une action sur les récepteurs à l'acide N-méthyl-D-aspartique (NMDA), pouvant avoir un intérêt pour la prise en charge de la douleur chronique [16].

Bien qu'il n'apparaisse pas de synthèse consensuelle sur les effets spécifiquement produits par chaque type et sous-type de récepteurs, une revue non exhaustive de la littérature [16,18,37–40] permet de rassembler les données suivantes à propos de leurs principaux effets :

- MOP est considéré comme le récepteur principal du système opioïde. Il porte la majorité de l'action analgésique et sa stimulation répétée serait à l'origine de la tolérance et dépendance physique aux opioïdes. Son activation réduirait la motilité du tractus intestinal entraînant les problèmes de constipation fréquemment décrits, et participerait à la désensibilisation des centres respiratoires à l'hypercapnie et à l'abolition du réflexe de toux. Ces derniers effets ont pour conséquence de réduire la fréquence respiratoire, favorisant le risque de dépression respiratoire et pouvant être majorés par l'usage concomitant de molécules les favorisant, comme l'alcool ou les benzodiazépines [41].

En outre, MOP interagirait avec le système de récompense par la libération de dopamine au niveau du noyau accumbens et l'inhibition de l'activité GABAergique au niveau de l'aire tegmentale ventrale. Ces actions seraient à l'origine de l'effet renforçateur favorisant la répétition et le maintien de l'usage d'opioïdes dans le temps. Ils interviendraient aussi dans les mécanismes d'adaptation au stress, avec une valence anxiolytique. Enfin, MOP serait à la source des effets nooanaleptiques (stimulation de la vigilance), psychoanaleptiques (stimulation psychique) et euphorisants décrits par certains patients, favorisant l'usage hédonique de ces molécules.

- DOP présenterait des effets thymoanaleptiques (stimulation de l'humeur) et anxiolytiques similaires, mais réduits par rapport au MOP. Il serait aussi impliqué dans les phénomènes d'installation d'une dépendance physique aux opioïdes.
- KOP présenterait des effets indésirables en miroir des deux récepteurs précédents. Il serait pourvoyeur d'effets dysphoriques et psychotomimétiques (imitation des symptômes psychotiques). Il majorerait la réponse au stress et serait impliqué dans les effets de somnolence et d'altération de la conscience parfois décrits avec les opioïdes.
- NOP présenterait quant à lui des effets psychoanaleptiques, psychodysleptiques (perturbation qualitative de l'activité mentale) et anorexigènes. Sa stimulation répétée participerait au

phénomène de tolérance aux opioïdes par une action de « down-regulation » sur le système opioïde endogène. Son implication dans les phénomènes d'hyperalgésie induite par les opioïdes (*Opioid-Induced Hyperalgésia* – OIH) est suspectée.

Tous ces récepteurs ne fonctionnent pas isolément, mais en lien avec l'ensemble des autres circuits cérébraux. Par cet intermédiaire, ils participent à l'émergence de nombreux effets indésirables autres que ceux exposés ici. Certains de ces effets sont liés à la stimulation répétée des récepteurs. En conséquence, ils n'apparaissent ou ne se majorent que lorsque l'usage d'opioïde se prolonge.

La dépendance physique résulte d'un processus physiologique lié à la tolérance progressive de l'organisme. Il s'agit d'un mécanisme adaptatif visant à rétablir l'homéostasie de l'organisme, en intégrant la substance exogène auquel il est régulièrement exposé. La conséquence indirecte est une perte progressive d'efficacité du traitement, nécessitant d'accroître ses posologies pour retrouver l'effet escompté [42,43].

En cas de retrait brutal de la molécule, le nouvel équilibre trouvé par l'organisme est de nouveau déstabilisé, entraînant l'apparition d'un syndrome de sevrage, autre effet indésirable fréquent des opioïdes. Ce dernier comporte des symptômes physiques et psychologiques désagréables, qui peuvent en eux-mêmes amener le sujet à maintenir sa consommation pour éviter leur apparition. Ces facteurs de persistance de l'usage d'opioïde seront développés dans la suite de ce travail. Ils peuvent conduire à augmenter la consommation de la substance au-delà de la dose tolérée par l'organisme, entraînant un risque d'intoxication involontaire, ou surdose, potentiellement létale. Cliniquement, cette complication grave se traduit par une triade clinique associant un myosis, une altération de la conscience et une dépression respiratoire [41].

D'autres effets indésirables moins courants existent, parmi lesquels l'hyperalgésie induite par les opioïdes. L'hyperalgésie est définie comme le fait de percevoir une douleur anormalement amplifiée en réponse à un stimulus douloureux. Dans le contexte présent, il s'agit d'une manifestation iatrogène consistant en une sensibilité accrue à la douleur pour certains patients qui reçoivent régulièrement des opioïdes [44]. La physiopathologie de cette complication reste actuellement mal élucidée. Elle ne doit pas être confondue avec le phénomène de tolérance, dont elle se distingue cliniquement par une réduction plus rapide de l'efficacité antalgique et se conclut souvent par une intensité douloureuse supérieure, généralement plus diffuse que celle rapportée initialement [45–47]. Bien qu'il n'existe pas de prise en charge réellement codifiée, le soulagement est le plus fréquemment obtenu par la rotation vers un autre opioïde et la réduction des posologies administrées [48].

Quelle que soit l'indication, le bénéfice est toujours à considérer en regard des effets indésirables. Concernant les opioïdes prescrits au long cours, il s'agit en premier lieu des risques de dépendance

physique et de troubles de l'usage. Ces derniers ne pouvant être dissociés des risques d'intoxication involontaire. Ces différentes problématiques seront développées plus amplement dans la suite de ce manuscrit.

2. Problématique du sulfate de morphine

Le mésusage des différents antalgiques opioïdes énoncés précédemment, avec les complications qui y sont associées, sont des réalités qu'affrontent désormais la majorité des pays industrialisés [49]. La France paraît, à l'heure actuelle, préservée de cette problématique, grâce à sa réglementation stricte concernant la régulation de la publicité faite par l'industrie pharmaceutique, ainsi que sur la prescription et la délivrance des molécules opioïdes, dont la plupart sont classées comme stupéfiants [1].

Toutefois, d'après le dernier rapport « *État des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques* » de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), un opioïde particulier retient l'attention : « Le sulfate de morphine est l'antalgique opioïde fort le plus consommé en ville et ayant le taux de notifications le plus important ; en particulier la spécialité Skénan[®] qui représente 81 % des notifications » [2]. En effet, les dispositifs nationaux de surveillance en vie réelle des médicaments ont signalé l'existence de signaux de pharmaco- et addictovigilance centrés sur une forme spécifique de sulfate de morphine (*Morphine sulfate* – MS) à libération prolongée, qui concernent plus particulièrement deux populations de patients.

2.1. Population de patients souffrant d'un trouble de l'usage d'opioïdes

Cette première population concerne les patients souffrant d'un OUD qui consommeraient du Skénan[®], notamment à ses plus forts dosages (100 et 200 mg), en dehors de son indication antalgique [50]. Ce mésusage aurait deux finalités potentielles : 1- comme médicament de substitution aux opioïdes (*Opioid Substitution Therapy* – OST) alternatif aux deux seules molécules (buprénorphine et méthadone) indiquées pour traiter un OUD, soit 2- à la recherche d'un effet psychoactif, en remplacement de l'héroïne. Les patients justifient ces mésusages par une intolérance ou une inefficacité ressentie des OST validés, notamment car dénués d'effets psychoactifs, et/ou de leur voie d'administration, et/ou une plus grande facilité d'accès et une constance de la qualité du MS comparé à l'héroïne. La morphine mésusée provient de prescriptions médicales délivrées en pharmacie, et d'achat au marché noir [51].

D'après les études de terrain et sur bases de données médico-administratives portant sur les usagers de MS, il apparaît que ces derniers sont fréquemment des injecteurs de drogue (*Injection drug user* – IDU) par voie intraveineuse [52–54]. À cette fin, le Skénan[®] est broyé, mis en solution, puis

filtré, avant d'être injecté. Cette pratique apparaît comme répandue et relativement ancienne, tant pour une finalité substitutive qu'en alternative à l'héroïne, malgré des risques potentiels de surdose, de décès et d'infections réels [52]. Selon la méthode de préparation et de filtration suivie par l'IDU, les quantités de morphine peuvent varier d'une préparation injectable à l'autre. Cette variabilité favorise le risque d'intoxication involontaire du patient et peut conduire le praticien à des erreurs d'appréciation des posologies à prescrire en cas de rotation vers un OST validé.

2.2. Population de patients souffrant de douleurs chroniques

La deuxième population est celle des patients souffrant de douleurs chroniques, quelle qu'en soit l'étiologie, ayant développé une dépendance au MS qui leur est prescrit à visée antalgique [2]. Cette population serait plus réduite que la précédente, à l'origine de 16,2 % des notifications spontanées de pharmacodépendance ou d'abus transmises à l'ANSM entre 2013 et 2016. Toutefois, il est intéressant de constater que le nombre de ces déclarations a doublé par rapport à l'enquête précédente (1996 à 2013), où la proportion de notifications dans cette population n'était que de 7,2 % [2]. Dans ce contexte de dépendance iatrogène associée à la prise en charge de douleurs chroniques, la voie d'administration n'est pas rapportée comme détournée.

3. Contexte de la recherche

La prévalence du trouble de l'usage de MS, les complications qui y sont associées, et les caractéristiques des patients des deux populations concernées restent mal connues. Afin de fournir des données concernant ces différents points, ce travail de thèse va s'articuler autour de trois axes :

- 1- Évaluer la prévalence du mésusage de MS chez les patients souffrant d'un OUD, décrire les caractéristiques de cette population ainsi que les risques auxquels elle s'expose ;
- 2- Évaluer les complications associées à l'usage de MS prescrit dans un contexte de douleurs chroniques, particulièrement concernant le risque d'intoxication involontaire ;
- 3- Définir, à l'aide des résultats des deux premières parties, la notion de trouble de l'usage d'opioïde prescrit (*Prescription Opioid Use Disorder* – POUD), réfléchir à la notion de prise en charge holistique de ces patients complexes, ainsi qu'aux mesures de réduction des risques pour chacune de ces deux populations de patients.

Cette thèse s'appuiera largement sur l'exploitation du Système National des Données de Santé (SNDS) [55,56]. Cette base, créée le 19 janvier 2016 dans le cadre de la loi de modernisation du système de santé, est une des plus volumineuses au monde. Elle est administrée par la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAM-TS) et centralise les données de

santé de ses bénéficiaires. Elle permet notamment de chaîner les données du Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM), qui correspond aux données de remboursements des prestations de soins (médicaments, dispositifs médicaux, biologie, imagerie...), aux données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI), qui recueille l'ensemble des données d'hospitalisations dans les établissements de santé publics et privés.

Ces données sont disponibles en libre accès de manière agrégée, ou à des fins de recherche sur autorisation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) pour la base exhaustive ou celle échantillonnée.

La base dite « exhaustive », le SNDS à proprement parler, couvre 98,8 % de la population française et met à disposition l'intégralité des données de santé évoquées précédemment. Les patients inclus y figurent pour une durée minimale de trois ans, au-delà de laquelle ils peuvent être exclus s'ils n'ont pas perçu de remboursements de soins de santé. L'accès aux données est le plus souvent accordé pour quatre ans, mais potentiellement extensible après accord. Ces limites temporelles rendent complexe le suivi longitudinal des patients à partir de la base exhaustive.

La création de la base échantillonnée, l'Échantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB), est venue en conséquence à la limite exposée précédemment. Cette base est représentative au 1/97^{ème} de la population affiliée à l'Assurance Maladie française (environ 700 000 patients à ce jour). Son historique de données est permanent sur les vingt dernières années, afin de pallier le manque de profondeur de la base exhaustive et facilite la réalisation d'études longitudinales. En contrepartie, le nombre réduit de patients qui y figure ne permet pas d'obtenir une puissance suffisante pour l'étude de problématiques de faible prévalence.

En conséquence, ce travail de thèse reposera sur l'exploitation des données exhaustives du SNDS, favorisant le nombre de patients au détriment de la profondeur de leurs données.

OBJECTIFS

Ce travail de thèse va s'articuler autour de trois objectifs :

- Le premier objectif va s'attacher à l'étude des usagers de MS dans un contexte de OUD. Nous nous appuyerons sur des données pharmacoépidémiologiques exploitant les données exhaustives du SNDS, selon deux approches :
 - L'estimation de la prévalence annuelle du mésusage de MS en 2015.
 - L'évaluation de l'incidence à un an des complications relatives à l'abus, au mésusage et au détournement de la voie d'administration, en comparaison avec des témoins traités par un OST conventionnel.
 - Une étude en conditions réelles visant à déterminer les doses authentiquement injectées par ces patients usagers de MS par voie intraveineuse, en s'attachant à reproduire leurs méthodologies de dissolution.
- Le deuxième objectif sera d'évaluer les complications auxquelles s'exposent les patients douloureux chroniques devenus dépendants du MS qui leur est prescrit. Nous nous appuyerons sur une approche de pharmacoépidémiologie à partir des données exhaustives du SNDS pour évaluer la prévalence annuelle des intoxications involontaires dans cette population, sur l'année 2015, en comparaison avec des témoins dépendants non-douloureux et douloureux non-dépendants.
- Le troisième objectif sera d'évaluer la pertinence d'une définition spécifique au POUD, selon les éléments qui le distinguent du OUD, en nous appuyant sur les résultats des objectifs précédents et une revue des données de la littérature, d'ouvrir une réflexion sur l'intérêt d'une prise en charge holistique de ces patients chroniques et sur les principes de réduction des risques associés à l'usage de MS dans ces populations concernées par les signaux d'addicto- et pharmacovigilance.

PARTIE I

Usage du sulfate de morphine en alternative aux OST oraux recommandés chez les patients présentant un OUD

1. Physiopathologie de la dépendance et des troubles de l'usage d'opioïdes

L'utilisation chronique d'opioïdes, licites ou non, peut entraîner différentes problématiques, qui varient essentiellement selon l'individu, la durée de l'exposition, l'importance des doses administrées et les caractéristiques pharmacologiques de la molécule.

Les problématiques de dépendance physique qui accompagnent fréquemment l'usage chronique d'opioïdes résultent d'un mécanisme physiologique adaptatif de l'organisme qui va chercher à rétablir son homéostasie en intégrant la substance exogène qui lui est soumise de façon répétée et prolongée. La dépendance physique se traduit cliniquement par la nécessité de maintenir les prises d'opioïdes pour éviter l'apparition d'un syndrome de sevrage. Ce dernier est caractérisé par l'association d'un cortège de symptômes dits « de manque » : bâillements avec rhinorrhées et larmoiements, arthralgies et myalgies diffuses accompagnées de crampes musculaires, désordres digestifs, frissons et tremblement des extrémités, hyperhidrose, irritabilité accompagnée d'agitation, d'anxiété et d'insomnie [57,58].

Certains patients peuvent développer une addiction aux opioïdes, définie comme un trouble chronique caractérisé par des conduites compulsives de recherche et consommation d'opioïdes accompagnées d'une perte de contrôle vis-à-vis de leur usage malgré les problèmes socioprofessionnels et personnels qu'il entraîne, et l'émergence de perturbations thymiques.

D'un point de vue diagnostique, ces notions de dépendance et d'addiction ont été englobées sous la dénomination unique de trouble de l'usage de substances. En 2013, le DSM-5 a combiné en une seule entité ce qui était jusqu'alors conceptualisé comme deux troubles distincts et hiérarchisés, l'abus de substances et la dépendance aux substances [29,31]. Ce nouveau diagnostic de trouble de l'usage de substances étant assorti d'une gradation de la problématique allant de légère, à modérée puis sévère, en fonction du nombre de critères de gravité retrouvés [59].

Appliqué aux opioïdes, le diagnostic de trouble de l'usage d'opioïde (OUD) correspond mieux à la réalité clinique, en incluant notamment la notion de « craving », qui se caractérise par le désir irrépressible de consommer la substance [28,33].

L'un des principaux objectifs de la recherche sur les troubles de l'usage de substance a été d'essayer de comprendre les changements moléculaires, cellulaires et des circuits neurobiologiques qui sont impliqués dans la transition entre la consommation occasionnelle et contrôlée de la substance puis la perte de contrôle vis-à-vis de sa consommation avec la dépendance chronique qui s'y associe [60]. Cette compréhension a permis de comprendre pourquoi tous les usagers d'opioïdes ne développaient pas un trouble de l'usage, en montrant que ce dernier, à l'image d'autres troubles chroniques, est fortement influencé par les variabilités interindividuelles innées et acquises [61].

De fait, les mécanismes neurobiologiques sur lesquels le circuit de la récompense repose sont nécessairement complexes, faisant intervenir différentes zones du système nerveux central (SNC) et de multiples neurotransmetteurs, et se superposent à des concepts psychologiques, dont le renforcement conditionné ou saillance motivationnelle [59,62,63]. Il peut être conceptualisé selon un cycle récurrent de trois principales étapes [59,63,64] :

- L'usage, à l'origine d'un renforcement conditionné positif, par les effets hédoniques que la substance induit, mais aussi négatif, par la réduction de la douleur qu'elle permet ;
- Le sevrage, où les effets désagréables du « manque » peuvent participer à la persistance de l'usage afin d'éviter leur apparition ou permettre leur disparition, renvoyant aussi vers un comportement de renforcement négatif ;
- Les ruminations concernant la substance et sa consommation, dont le craving fait partie, fréquemment déclenchées par des facteurs environnementaux et émotionnels.

Cette amélioration de la connaissance du circuit de la récompense a permis une meilleure compréhension des facteurs favorisant l'émergence, la persistance et la rechute des troubles de l'usage de substance. Ces avancées se sont traduites par une amélioration du dépistage et de la prise en charge des patients concernés.

2. Prise en charge des troubles de l'usage d'opioïdes

2.1. Stratégies de prise en charge

La physiopathologie du OUD est identique pour tous les patients, que leur opioïde soit licite ou illicite, délivré sur prescription ou acheté au marché noir, utilisé à visée toxicomaniaque ou pour l'antalgie de douleurs chroniques. Dans tous les cas, le système de récompense est impliqué et la prise en charge du trouble de l'usage est similaire.

Nous verrons dans la suite de ce travail que les comorbidités dont souffrent ces patients peuvent différer, créant cette fois des divergences entre les prises en charge, dont l'approche holistique permet de s'affranchir.

2.1.1. Principes généraux

La prise en charge du OUD vise à réduire, puis éliminer progressivement les comportements d'usages aberrants de substances opioïdes, sources de potentielles complications graves, tout en limitant l'apparition de symptômes de sevrage. Pour ce faire, différentes stratégies thérapeutiques peuvent être proposées : 1- sevrage brutal ou 2- progressif, 3- rotation vers un autre opioïde de

pharmacocinétique longue puis sevrage progressif, ou 4- rotation vers un opioïde de substitution validé, maintenu au long cours.

Ces différentes options doivent être présentées au patient, afin que celle retenue résulte d'une décision médicale partagée, favorisant l'alliance thérapeutique et l'adhésion aux soins. Toutefois, le thérapeute peut choisir d'en privilégier une, selon le contexte et son expérience clinique. Par exemple, une rotation vers un opioïde de substitution sera le plus souvent proposée d'emblée face à l'usage d'opioïdes à visée toxicomaniaque, tandis qu'un sevrage progressif pourra être proposé en première intention face à une dépendance physique isolée à des opioïdes prescrits initialement à visée antalgique.

Dans tous les cas, il est primordial que le patient soit informé de la perte rapide de tolérance à ces molécules et du risque de surdosage involontaire en cas de reprise des opioïdes à des doses similaires à celles précédant le sevrage [65–67]. Dans ce contexte, la prescription d'un kit de secours à la naloxone, antidote de l'intoxication aux opioïdes, permet de limiter les risques et de réduire la mortalité par surdose [68,69].

La recherche minutieuse des antécédents médicaux du patient est impérative en début de prise en charge, en n'omettant pas les comorbidités psychiatriques et addictologiques potentielles. Ces dernières peuvent interférer avec le traitement du patient voire provoquer une rechute. Elles doivent donc aussi bénéficier d'un accompagnement thérapeutique adapté. À cette fin, le recours à des outils validés d'évaluation de ces comorbidités peut être pertinent [70].

2.1.2. Sevrage brutal

La gestion pharmacologique des différents symptômes du syndrome de sevrage aux opioïdes est bien documentée [71–74] :

- L'hypertension, l'agitation, les sueurs et les tremblements des extrémités peuvent être apaisés par l'utilisation de clonidine, un agoniste alpha-2 adrénergique [75] ;
- Les symptômes digestifs peuvent être soulagés par l'usage d'antiémétiques, comme le métoclopramide, d'antidiarrhéiques, tels que le racécadotril, ou d'antispasmodiques, comme le phloroglucinol ;
- Les troubles du sommeil, et particulièrement les problématiques d'insomnie peuvent être traités en favorisant le recours aux molécules réputées non addictogènes, au coucher, comme la mélatonine, les antihistaminiques, certains antipsychotiques atypiques ou antidépresseurs

tricycliques et tétracycliques sédatifs (par exemple, amitriptyline, nortriptyline, mirtazapine ou miansérine). Ces molécules présentent un risque de dépendance réduit en comparaison avec les benzodiazépines et dérivés [76,77] ;

- Les myalgies et arthralgies peuvent être traitées par du paracétamol, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou des myorelaxants, en évitant au possible l'emploi de benzodiazépines.

Ces molécules doivent être utilisées à leur posologie minimale efficace, sur la période la plus brève possible, en respectant leurs contre-indications.

Cependant, d'un point de vue fonctionnel, un sevrage brutal ou induit par un antagoniste, même sous sédation, n'est pas recommandé [78,79]. Le OUD dont souffrent ces patients est fréquemment favorisé par l'existence de pathologies comorbides, notamment psychiatriques, ou de problématiques sociales sous-jacentes [80]. Le sevrage brutal ne permet pas de prendre en charge ces comorbidités, que les opioïdes pouvaient initialement soulager. Il en découle un risque de rechute des consommations, associé à un risque majeur de surdose, de report vers l'achat au marché noir d'opioïdes ou d'autres substances illicites (cannabis, héroïne, psychostimulants...) ou licites (alcool, tabac...), mais aussi de décompensation des comorbidités préexistantes, avec une recrudescence des troubles anxieux, une résurgence d'idées suicidaires avec un risque de passage à l'acte, et un rebond des troubles du sommeil [81]. De plus, certains symptômes de sevrage peuvent persister plusieurs mois après la réduction des opioïdes, comme le craving, entraînant un risque de rechute différé.

Tous ces éléments suggèrent que la stratégie rapide devrait être évitée en situation courante et réservée aux rares cas urgents, en favorisant un sevrage plus progressif, coordonné entre les soignants et l'entourage du patient [66,67,73,80,82].

2.1.3. Sevrage progressif

Le retrait progressif des analgésiques opioïdes est la stratégie empirique la plus courante lorsque le trouble de l'usage est centré sur un antalgique opioïde prescrit. Toutefois, elle perd en pertinence face à un patient qui décrit un craving, avec une dépendance psychologique à la substance dans un contexte de pathologie comorbide non prise en charge. Cette stratégie doit être appliquée sous surveillance médicale et doit tenir compte des comorbidités potentielles.

Si cette stratégie est retenue, la réduction des opioïdes prescrits doit être lente et planifiée, en collaboration avec le médecin traitant [83]. Le patient doit être informé des symptômes cliniques de sevrage qu'il pourrait ressentir lors de la diminution progressive du traitement. Ces symptômes peuvent apparaître pendant la phase de décroissance et perdurer quelque temps après le sevrage [73].

Il est pertinent de les monitorer à l'aide d'échelles validées, comme la Clinical Opioid Withdrawal Scale (COWS), qui permettent d'être exhaustif dans le recueil de ces signes cliniques et, si nécessaire, réduire la vitesse de décroissance afin de respecter la tolérance du patient [58,84]. Il n'existe, à notre connaissance, aucun protocole de sevrage progressif validé.

Dans notre pratique clinique, nous proposons au patient de débiter par une conversion des opioïdes à libération immédiate vers une galénique d'action prolongée, afin de réduire l'effet de pic plasmatique et d'espacer les prises. En effet, il a été reconnu que les caractéristiques pharmacocinétiques, notamment l'obtention rapide des concentrations plasmatiques maximales de la substance, étaient fortement impliquées dans le processus de développement des troubles de l'usage [85].

Par la suite, nous proposons un protocole de sevrage progressif de l'opioïde à libération prolongée, avec un premier objectif de réduction de 50 % à trois mois, puis un sevrage complet au cours des trois mois suivants. D'autres protocoles utilisent des taux de décroissance différents, allant de 10 % de la dose quotidienne totale tous les jours, à 10 % de la dose quotidienne totale toutes les une à deux semaines [86]. Il faut noter que tous ces protocoles mettent en avant le fait de favoriser une vitesse de décroissance adaptée à la tolérance du patient, permettant une stabilisation ou une ré-augmentation transitoire des posologies en cas de difficultés.

En cas d'échec du sevrage progressif, il est primordial d'évaluer les facteurs qui ont pu entraver sa réussite, notamment l'existence de potentielles comorbidités associées non prises en charge. Dans ce contexte, il faut envisager le recours aux deux stratégies décrites *infra*, qui impliquent la rotation vers un opioïde à longue demi-vie validé comme OST, dont l'arrêt pourrait à terme être plus aisé.

2.1.4. Rotation transitoire vers un OST en cas d'échec d'un sevrage progressif

En cas d'échec du sevrage progressif, les opioïdes initiaux peuvent être remplacés par des alternatives à demi-vie prolongée, qui sont le plus souvent des opioïdes recommandés pour la gestion des OUD. Dans ce deuxième cas, les molécules appropriées sont la buprénorphine (combinée ou non à la naloxone, à visée anti-mésusage) et la méthadone [87,88]. La liaison prolongée de ces deux molécules aux récepteurs aux opioïdes empêche l'apparition des symptômes de sevrage. En l'absence de connaissance précise de la dose d'opioïde que le patient s'auto-administre, et de règles d'opio-équivalence avec les OST, l'instauration de buprénorphine ou de méthadone doit se faire par titration progressive.

La buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs aux opioïdes, initialement commercialisée à visée antalgique. Cette caractéristique pharmacologique impose, avant son introduction, un bref

sevrage de l'opioïde initial durant 24 à 36 heures. Sans cette précaution, le patient s'expose à la survenue d'un syndrome de sevrage iatrogène, souvent mal toléré et délétère pour la relation thérapeutique. La buprénorphine a pour avantage de présenter un effet plateau au-delà duquel elle ne provoque pas d'altération de la fonction respiratoire, ce qui limite le risque d'intoxication involontaire [89]. Cet effet plateau paraît ne limiter que le risque de dépression respiratoire, sans amputer l'efficacité antalgique de la molécule [90–92]. La combinaison buprénorphine-naloxone a été développée afin de réduire le risque de détournement de la voie d'administration. En effet, la naloxone ne devient biodisponible que lorsque le comprimé est sniffé ou injecté, et s'oppose alors à l'effet agoniste de la buprénorphine par blocage compétitif des récepteurs aux opioïdes [93].

La méthadone est un agoniste complet des récepteurs aux opioïdes. Cette propriété pharmacologique permet son introduction en parallèle de l'usage d'autres opioïdes (hors agonistes partiels) sans risquer de précipiter un syndrome de sevrage. Toutefois, la méthadone ne présente pas d'effet plateau concernant le risque de dépression respiratoire comme la buprénorphine. En conséquence, il est indispensable d'introduire cette molécule à faible posologie, puis de la titrer lentement pour éviter tout risque de surdosage, ce qui se traduit par la maxime « Start low, go slow » [87,94]. En outre, une surveillance cardiaque s'impose lorsque l'on dépasse certaines posologies (120 mg par jour), un risque de troubles du rythme par allongement de l'intervalle QT ayant été décrit [95–97].

Après équilibration de l'un ou l'autre de ces opioïdes à demi-vie prolongée, leur sevrage progressif peut être proposé au patient. Plus ce sevrage est lent, plus les chances de succès paraissent importantes [79,98]. En cas d'échec, la poursuite du traitement opioïde d'action prolongée peut être envisagée [99].

2.1.5. Traitement au long cours par un OST

En cas d'échec des stratégies précédemment décrites, ou si le patient présente des comorbidités qui interfèrent avec la bonne réalisation d'un sevrage des opioïdes, un traitement d'entretien au long cours par les OST présentés dans la stratégie précédente peut être indiqué. Ces traitements permettent à la fois d'éviter la survenue de la symptomatologie de sevrage, de réduire le craving que certains patients peuvent ressentir, et limiter le risque de rechute. Un traitement d'entretien par OST permettrait de réduire les effets des opioïdes, particulièrement ceux à libération immédiate, sur le système de récompense. L'administration au long cours ferait intervenir des mécanismes physiologiques de tolérance, et tolérance croisée aux opioïdes, qui désensibiliseraient l'organisme vis-à-vis des effets psychoactifs de ces molécules, favorisant le contrôle de l'utilisateur vis-à-vis de leur usage [100].

Il a été démontré qu'une prescription d'OST, conforme aux recommandations et règles de bon usage, améliore la rétention dans les soins, la qualité de vie perçue, et favorise la réduction de l'usage d'opioïdes illicites et de ses complications, au premier rang desquelles les surdoses [100–102].

Le trouble de l'usage de substances est une pathologie dont le caractère chronique est désormais acquis. En tant que telle, la prise en charge doit tenir compte des facteurs de vulnérabilité individuels et environnementaux et ne pas se limiter à la pharmacothérapie, bien qu'elle occupe une place essentielle dans les soins [61].

2.2. Épidémiologie

2.2.1. OUD

Les données internationales rapportent une prévalence globale mondiale des troubles de l'usage de substances illicites (cannabis, cocaïne, amphétamine, opioïdes et autres molécules prohibées) d'environ 0,9 %, en 2017, soit approximativement 73 millions de personnes [103]. Dans 55,5 % des cas, soit pour 40,5 millions d'individus, la substance concernée est un opioïde. L'évolution de la prévalence d'usage toutes substances confondues a été multipliée par 1,3 entre 1997 et 2017, et par 1,5 pour les opioïdes, qui est la molécule qui enregistre la plus forte augmentation sur ces vingt dernières années, suivie du cannabis.

En Europe, les données publiées par l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (EMCDDA) montrent que les troubles de l'usage d'opioïdes concernent 0,4 % de la population d'adultes entre 15 et 64 ans, soit 1,3 million d'individus, en 2017 [4,103]. Cette prévalence est hétérogène selon les pays, inférieure à 1 cas pour 1 000 habitants en Hongrie à plus de 8 cas pour 1 000 habitants au Royaume-Uni. Les cinq pays d'Europe les plus peuplés — Allemagne, Espagne, France, Italie et Royaume-Uni — concentrent 62 % de la population européenne et comptent 77 % du nombre estimé de consommateurs concernés par un OUD.

La France appartient donc aux pays comptant le plus d'usagers souffrant d'un OUD, avec une prévalence d'usage de 5,2 pour 1 000 habitants (15-64 ans) [103,104]. Les estimations portent à environ 210 000 (95% IC : [18 000 – 240 000]) le nombre de personnes concernées.

2.2.2. OST

Dans son dernier rapport européen, l'EMCDDA estime à 662 000 le nombre de patients recevant un OST pour la prise en charge de leur OUD, soit environ la moitié des usagers concernés, en 2017 [4]. Ce chiffre, en diminution continue depuis 2010, est en ré-augmentation (+ 4 %) depuis 2016. La

France compterait 27,2 % de ces patients, avec une estimation portant à 180 000 usagers recevant au moins une prescription d'OST en 2019 [105].

Ce rapport souligne aussi les disparités existantes entre les différents pays de l'Union européenne, où seuls neuf pays présentent des niveaux de couverture en OST supérieurs à 50 % de leur population. La France présente le meilleur taux de couverture d'Europe, avec la possibilité de proposer une prise en charge par OST à environ 85 % des patients concernés par un OUD. Cette disparité intra-européenne peut s'expliquer par les différences réglementaires qui s'appliquent sur la prescription et la délivrance des OST.

D'après les données portant sur l'ensemble des pays européens [4], les patients recevant un OST étaient à 75 % des hommes, entre 40 et 44 ans. Soixante-trois pour cent des patients recevaient de la méthadone et 34 % de la buprénorphine. D'autres molécules étaient plus rarement prescrites, comme la morphine à libération prolongée (2 %), et la diacétylmorphine (ou héroïne médicalisée, <1 %). Les taux de rétention étaient plutôt prolongés avec ces traitements, plus de la moitié des patients traités les recevant depuis au moins cinq ans. Huit pays européens, dont la France, présentaient un ratio de prescription différent, favorisant la buprénorphine (environ 60 %) par rapport à la méthadone (environ 40 %).

Ces différences peuvent s'expliquer par le fait que la France a été pionnière dans l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la buprénorphine dans le OUD, dès 1996, alors que ce fut la méthadone dans la plupart des autres pays européens. D'autre part, en France, le cadre légal permettant la prescription et la délivrance de buprénorphine est plus souple que celui de la méthadone, notamment grâce à son profil plus sécuritaire [104]. Le rapport de l'EMCDDA ne fait pas mention, concernant la France, d'usage d'autres opioïdes à des fins substitutives.

3. Le sulfate de morphine

Comme il en avait été fait mention dans l'introduction de ce travail, différentes alertes émanant des dispositifs d'addictovigilance et de pharmacosurveillance [50,53,54,104,106,107] ont rapporté une utilisation de MS dans un contexte de OUD, avec deux finalités distinctes.

3.1. Le sulfate de morphine comme alternative aux OST conventionnels

Une minorité d'usagers utiliserait cet opioïde en alternative aux OST validés pour la prise en charge substitutive d'un OUD. Ces derniers déclarent ne pas être suffisamment soulagés par les prescriptions de buprénorphine ou de méthadone. Certains patients, injecteurs de drogues par voie intraveineuse, sont eux non soulagés par la voie d'administration, uniquement orale, des OST, et voient dans le MS

la possibilité d'obtenir un agoniste opioïde dont ils peuvent plus facilement détourner la galénique pour la rendre injectable.

Dans ce contexte, le MS répond aux mêmes règles de prescription et délivrance que les OST conventionnels, sans en avoir le cadrage législatif. La recevabilité de ses prescriptions repose alors uniquement sur une note d'information DGS/685 du 27 juin 1996 [108] (voir Annexe 1), émanant du Docteur GIRARD, Directeur Général de la Santé entre 1986 et 1997, qui vient compléter la *Circulaire DGS/SP3/95 n°29 du 31 mars 1995 relative au traitement de substitution pour les toxicomanes dépendants majeurs aux opiacés* [109].

Cette note, communément appelée « *Lettre Girard* », ouvre la possibilité à l'usage de MS à visée substitutive « *à titre exceptionnel, en cas de nécessité thérapeutique (contre-indications, inadaptation des traitements à la méthadone et au Subutex® aux besoins des patients), lorsque l'état du patient l'impose, la prescription de médicaments utilisant le sulfate de morphine à des seules fins de substitution, peut être poursuivie après concertation entre le médecin traitant et le médecin-conseil, conformément aux dispositions de l'article L 324-1 du code de la sécurité sociale* ».

Différentes remarques sont à effectuer concernant la valeur de ce texte :

- Tout d'abord, il se situe tout en bas de la *Hiérarchie des normes*, qui représente sous une forme synthétique de pyramide, la hiérarchie des normes juridiques françaises les unes par rapport aux autres. La Constitution figure au sommet de cette représentation (Figure 1) ;

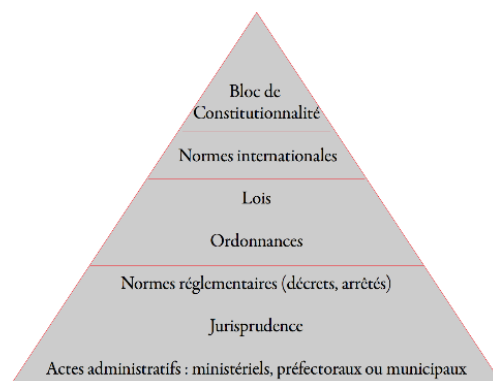


Figure 1. Pyramide de la hiérarchie des normes en droit français [62]

- Son absence de publication au Journal Officiel et/ou de figuration sur le site internet public de diffusion du droit national (legifrance.gouv.fr), ce qui lui retire toute notion contraignante ;
- Il ne prévoit que la poursuite de l'usage de MS dans un contexte de substitution, et non son instauration ;

- Cette poursuite n'était que transitoire, tolérée que jusqu'au 30 juin 1996 pour un texte daté du 27 juin 1996, suite à quoi un usage « à titre exceptionnel » est évoqué ;
- Il impose un cadre de soins précis à cet usage à titre exceptionnel de MS « substitutif », dont l'accord du médecin-conseil de l'Assurance Maladie, qui n'est pas toujours respecté [110].

Malgré les nombreuses limites de cette note d'information, elle a le mérite d'évoquer officiellement cet usage autre qu'antalgique du MS, et de proposer un encadrement similaire à celui des autres OST afin de le sécuriser au mieux et limiter les risques d'abus et de complications iatrogènes.

En conséquence, d'après cet écrit, le MS doit être prescrit après accord du médecin-conseil afin d'être délivré au patient en pharmacie d'officine, comme tout OST. Dans ce contexte, il est cohérent de considérer que l'usage, assorti des prescriptions et délivrances de MS, soit aussi régulier que celui d'un OST conventionnel.

Cette indication alternative du MS pour le soin d'un OUD s'entend d'autant mieux qu'il a fait l'objet d'essais cliniques qui ont conduit à sa validation comme OST dans d'autres pays d'Europe, comme en Autriche (1998), Slovénie (2005), Slovaquie (2005), Bulgarie (2006), ou encore Luxembourg (2006) [111]. Les données de la littérature concernant l'usage de MS à libération prolongée (*Slow-release oral morphine* – SROM) comme traitement du OUD présentent toutefois des conclusions hétérogènes :

- Jegu et al. (2011), dans une première revue systématique de la littérature sur le sujet, met en évidence une amélioration de la qualité de vie, une réduction des symptômes de manque, assortie d'une réduction du craving et des consommations parallèles de drogues [111]. Toutefois, elle souligne que les études prises en compte dans cette revue sont dénuées de groupe contrôle par OST conventionnels, ne permettant pas de positionner le SROM comme alternative à la méthadone, molécule dont il est le plus proche pharmacologiquement ;
- Une revue Cochrane de 2013 [112], dont les critères d'inclusions stricts ne retiennent que trois des 1702 études identifiées initialement, conclut à l'absence de preuves suffisantes pour évaluer correctement la pertinence du SROM à visée substitutive, malgré quelques signaux faibles en faveur d'une réduction de l'usage concomitant d'opioïdes illicites et une légère amélioration des symptômes dépressifs ;
- Une revue récente de la littérature de Klimas et al. (2019) avec méta-analyse des essais contrôlés sur l'usage de SROM à visée substitutive conclut de façon plus positive [113]. À la lumière des études qu'elle a incluses, cette méta-analyse suggère que le SROM serait généralement aussi efficace que la méthadone concernant la rétention du patient dans les soins,

la réduction de l'usage concomitant d'héroïne et celle du craving. Là encore, cette revue pondère ses résultats en soulignant que les essais cliniques inclus étaient de qualité faible à modérée.

Cette succession de trois revues en moins de dix ans souligne l'intérêt porté à cette thématique de l'usage du SROM à visée substitutive, qui peut potentiellement s'expliquer par l'impasse thérapeutique dans laquelle se retrouvent prescripteurs et patients lorsque ces derniers ne peuvent être soulagés par les OST conventionnels.

La synthèse des résultats des essais cliniques conduits pour évaluer l'efficacité du SROM comme OST montre la nécessité de recourir à des posologies importantes de morphine orale lorsqu'on souhaite l'administrer à des fins substitutives [111]. Les résultats de la méta-analyse de Klimas et al. rapportent une posologie quotidienne moyenne de 506,8 mg de SROM, et de 67,2 mg de méthadone [113]. Ces posologies sont conformes à celles retrouvées en France pour le MS utilisé dans un contexte de OUD et pour la méthadone [53,114]. Malgré ces fortes posologies, la tolérance au MS n'était pas inférieure à celle de la méthadone.

L'ensemble de ces résultats, confronté à la réalité de certains patients non soulagés par les OST conventionnels pour lesquels nous sommes face à une impasse thérapeutique, conduit légitimement à s'interroger sur la possibilité de recourir à du MS à libération prolongée, à visée substitutive.

L'équipe de Montastruc et al. a défini, en 2003, six critères jugés indispensables pour qu'une molécule puisse être considérée comme un OST recevable [115] :

- Critère 1 : « Avoir les mêmes propriétés pharmacodynamiques que le produit à substituer » ;
- Critère 2 : « Avoir une durée d'action longue (minimum 24 heures, ne nécessitant pas plusieurs prises par jour) de façon à éviter les fluctuations d'effets et en particulier les signes et symptômes de manque » ;
- Critère 3 : « Générer peu d'euphorie et avoir peu d'effet renforçateur pour le produit lui-même et les autres drogues » ;
- Critère 4 : « S'administrer par voie orale ou sublinguale et ne pas comporter d'attrait particulier pour les autres voies, en particulier intraveineuse » ;
- Critère 5 : « Avoir une AMM dans cette indication, établie d'un dossier d'enregistrement comportant à la fois des données d'activité thérapeutique (essais cliniques comparatifs) et de sécurité clinique » ;
- Critère 6 : « Être compatible avec une qualité de vie sociale satisfaisante ».

Ces six critères ont été appliqués aux opioïdes de substitution, ainsi qu’au SROM (Tableau 1) :

Tableau 1. Application des six critères pharmacologiques d’un médicament pour la substitution de la pharmacodépendance aux opioïdes, d’après Montastruc et al. [115]

Critères	Méthadone	Buprénorphine	SROM
1. Pharmacodynamie de type opioïde	+	+	+
2. Durée d’action \geq 24 heures	+	+	-
3. Peu d’euphorie et non renforçateur	+	+	-
4. Voie d’administration	+	-	-
5. Avoir une Autorisation de Mise sur le Marché	+	+	-
6. Qualité de vie sociale	+/-	+/-	+/-

SROM : Sulfate de morphine à libération prolongée

On peut constater qu’aucune des trois molécules ne satisfait strictement aux critères proposés par Montastruc et al., y compris celles validées comme OST. La valeur de ces six critères ne doit donc être considérée que comme indicative. Néanmoins, ils peuvent être vus comme une source de réflexion afin d’envisager les améliorations qui permettraient de considérer le SROM comme un OST. Bien qu’évoquées dans l’étude de Montastruc et al., ces réflexions méritent d’être complétées.

Le critère 2 est d’ordre pharmacocinétique. Un OST doit avoir une durée d’action la plus prolongée possible, afin de limiter les prises à, idéalement, une unique administration quotidienne. Cette réduction du nombre de prises permet à l’usager de se détacher de l’usage répété de la substance et d’éviter l’alternance d’effets de pics et de décroissance qui favorisent la pharmacodépendance et l’apparition du syndrome de sevrage [85]. Le recours à un SROM d’action prolongée sur 24 heures permettrait de valider les conditions du critère 2 en faveur d’un usage comme OST.

Cette présentation galénique est la plus fréquemment utilisée dans les essais cliniques évaluant le SROM comme OST [116–122] et possède même une AMM dans cette indication dans plusieurs pays, comme en Suisse, Autriche, Royaume-Uni ou encore Australie [112,119,123,124]. L’utilisation d’une forme de SROM à libération sur 24 heures à visée substitutive est donc possible, tant que les règles de bon usage sont respectées et la formulation galénique non altérée. Cette formulation n’est toutefois pas disponible en France, où seules des formes sur 12 heures sont commercialisées.

Le critère 3 renvoie aux effets centraux des opioïdes, particulièrement à l’effet « flash », lié à un passage rapide de la barrière hémato-encéphalique, à l’origine d’effets psychotropes renforçateurs. Ces effets centraux sont liés à la classe pharmacologique des opioïdes, il n’est donc pas possible de s’en départir totalement, que ce soit pour le SROM ou les OST conventionnels. Toutefois, comme

pour le critère précédent, le recours à une forme à libération prolongée permet de les atténuer et rend possible l'usage de SROM à des fins substitutives.

Le critère 4, comme le souligne la réflexion de Montastruc et al. sur le sujet, s'inscrit dans un cadre de réduction des risques, en privilégiant la voie d'administration la moins à risque de complications iatrogènes. Un deuxième enjeu est de trouver une formulation galénique qui permette de dissocier la prise et les effets ressentis, afin de réduire les effets renforçateurs vus dans les critères précédents. Ces raisons expliquent pourquoi la voie orale est privilégiée pour les OST conventionnels. Le SROM étant formulé pour la voie orale, il pourrait remplir ce critère.

Ceci suppose là encore que la voie d'administration et les règles de bon usage soient respectées, ce qui ne paraît pas évident d'après les données de pharmaco- et addictovigilance françaises où le MS est décrit comme injecté par 71 à 93 % des usagers [52–54,107]. Certains patients décrivent un usage par voie intraveineuse de SROM, qui s'impose face à leur impossibilité d'abandonner la pratique des injections intraveineuses. Ce mode de consommation peut être considéré comme une dépendance comportementale en elle-même, non soulagée par la voie orale des OST conventionnels. À cette fin, les usagers altèrent la galénique orale à libération prolongée pour obtenir une solution injectable. Cette pratique disqualifie le SROM concernant la validation des critères 2 et 3 permettant de considérer une molécule comme OST.

Le critère 5 fait *de facto* défaut étant donné que la prescription de SROM à visée substitutive n'était pas prévue dans le Résumé des Caractéristiques du Produit lors de l'attribution de son AMM. C'est justement la finalité des essais cliniques et études de terrains que de fournir suffisamment d'informations concernant les bénéfices et risques du traitement dans une indication autre que celle pour laquelle il a été commercialisé, afin de demander, si cela s'avère pertinent, une extension des recommandations d'usage.

À titre d'illustration, lors de leur commercialisation, il n'était pas recommandé que le Néo-Codion[®] (codéine 15 mg, à visée antitussive) et le Temgesic[®] (buprénorphine 0,2 mg, à visée antalgique) soient utilisés à visée substitutive. L'évaluation de ces molécules pour cet usage a interdit cette indication pour le premier et l'a adoubée pour le second dont l'affinité pour le récepteur opioïde MOP et la longue demi-vie d'élimination se sont avérées plus compatibles avec les objectifs d'un OST. Il s'en est suivi la commercialisation de comprimés de plus forts dosages, correspondant mieux à l'indication substitutive, et de galéniques anti-abus, limitant les risques associés au contexte de prescription comme OST.

L'ensemble de ces éléments permet de remettre en perspective ces notions de critères. Il n'est pas forcément impératif qu'une molécule réponde à tous pour qu'elle constitue un OST pertinent.

Toutefois, l'évaluation des bénéfices et risques associés à son usage dans une autre indication que celle initialement validée est impérative, dans des conditions d'utilisation s'approchant au mieux des conditions réelles. Les nombreux essais cliniques, bien que de qualité discutable, conduits sur le SROM à visée substitutive en comparaison aux OST de référence montrent qu'il pourrait y avoir un bénéfice à son usage dans le OUD. Toutefois, la bonne tolérance rapportée se distingue des alertes émises par les dispositifs de surveillance des médicaments mis sur le marché. Ceci peut s'expliquer par le contexte « idéal » d'usage des médicaments lors des essais cliniques, où la délivrance et l'administration sont contrôlées [125]. Ce cadre disparaît lorsque le médicament est mis en condition réelle d'utilisation, où l'on peut assister à des prises concomitantes de plusieurs opioïdes majorant les effets indésirables, ou à l'altération de la voie d'administration, par impossibilité d'abandonner la pratique des injections intraveineuses ou pour expérimenter des effets qui n'étaient pas initialement souhaités.

3.2. Usage de sulfate de morphine en alternative à l'héroïne

Les effets dont il est fait mention au paragraphe précédent sont analogues à ceux expérimentés lors de la prise d'héroïne. Ces derniers dépendent de la dose auto-administrée, de la fréquence d'usage, du mode de consommation (injectée, sniffée, inhalée). Ils vont également varier selon l'individu qui la consomme, sa tolérance aux opioïdes, son état psychologique, ses attentes vis-à-vis du produit. Les effets immédiats consistent en une puissante euphorie accompagnée d'une analgésie physique et d'une anxiolyse, d'une altération de l'acuité sensorielle, de la réponse aux stimuli extérieurs, du jugement, de la concentration et de la mémoire [126].

Ces effets psychoactifs ne sont pas souhaités lors de l'administration d'un opioïde à visée substitutive, qui, à l'inverse, a pour objectif d'éviter leur survenue afin de permettre à l'individu de s'en détacher progressivement, sans ressentir de symptômes de manque. Ils sont donc quasi imperceptibles lorsque l'on a recours à un OST validé ou un MS à libération prolongée dont la galénique orale permet la suppression du pic plasmatique précoce, en permettant la persistance de concentrations plasmatiques stables sur 12 à 24 heures, selon le SROM utilisé.

Les rapports et études exploitant des données de terrains [50,53,54,106,107] rapportent toutefois un mésusage de SROM en alternative à l'héroïne. Comme pour l'usage substitutif injectable, les usagers ont recours à différentes méthodes pour obtenir une solution injectable par voie intraveineuse à partir de la galénique orale à libération prolongée. Le MS viendrait en remplacement, ou en supplément des consommations d'héroïne ou d'OST conventionnels. Les usagers expliquent que le MS injecté produit des effets similaires à ceux de l'héroïne, avec une réduction des risques associés grâce à une pseudo-stabilité des doses auto-administrées et l'absence de produits de coupe. Cette pratique peut

aussi compléter les prises d'OST conventionnels pour les patients qui ne sont pas suffisamment soulagés par ces traitements ou qui ne peuvent se libérer des effets psychoactifs des opioïdes. Dans ces contextes, l'usage de MS serait plus irrégulier, car dissocié de la démarche de soins du OUD, et s'inclurait dans le cadre d'une consommation toxicomaniaque d'opioïde.

L'ensemble des éléments exposés précédemment questionne sur le nombre de patients traités par MS dans un contexte de OUD, en alternative aux OST oraux validés ou à l'héroïne, ainsi que sur les potentielles complications auxquelles cet usage les expose.

Dans un premier volet de ce travail de thèse, et pour répondre à notre premier objectif, deux études de pharmacoépidémiologie exploitant les données exhaustives du SNDS ont été conduites afin d'estimer la prévalence annuelle du mésusage de MS, en 2015 et d'évaluer l'incidence à un an des complications relatives à l'abus, au mésusage et au détournement de la voie d'administration, en comparaison avec des témoins traités par un OST conventionnel, buprénorphine ou méthadone.

Premier Article

Oral morphine as opioid maintenance treatment: A French nationwide pharmacoepidemiological study

Célian Bertin, Jessica Delorme, Georges Brousse, Frédéric Libert, Alain Eschalier, Denis Ardid, Chouki Chenaf, Nicolas Authier

Soumis dans Pharmacoepidemiology and Drug safety

IF2018: 2,87 – Cat. C

4. Synthèse du premier article

4.1. Introduction

La France semble pour l'heure épargnée par la problématique de l'utilisation des opioïdes sur ordonnance, qui concerne désormais la plupart des pays industrialisés [127–135]. Cependant, les dispositifs nationaux de pharmacosurveillance ont signalé des cas d'abus de sulfate de morphine (MS), confirmés par l'exploitation de différentes données de terrain [50,52–54,106,107]. Certains patients souffrant d'un OUD utiliseraient du MS, régulièrement, en alternative aux médicaments de substitution aux opioïdes (OST) conventionnels, soit plus irrégulièrement, en alternative à l'héroïne.

Cette étude pharmacoépidémiologique observationnelle rétrospective exploitait les données exhaustives de remboursement de l'Assurance Maladie. L'objectif principal était d'évaluer la prévalence de l'utilisation de MS en 2015, dans ces deux populations d'utilisateurs présentant un OUD et recevant des prescriptions et délivrances de MS régulièrement ou irrégulièrement, sans douleur chronique associée. Les objectifs secondaires étaient de comparer leurs caractéristiques sociodémographiques et sanitaires à celle de témoins recevant un OST conventionnel, buprénorphine ou méthadone.

4.2. Matériel et méthode

4.2.1. Type d'étude

Cette étude descriptive transversale a analysé les données de patients (âge ≥ 15 ans) concernés par un OUD et recevant des délivrances de MS oral, de buprénorphine ou de méthadone, entre le 01/01/2015 et le 31/12/2015.

4.2.2. Source de données

L'ensemble des données ont été extraites du Système National des Données de Santé (SNDS), qui fournit des informations anonymes et exhaustives de trois ordres [55,56] :

- Sociodémographiques : année de naissance, date éventuelle de décès, sexe, affiliation à la couverture maladie universelle complémentaire (CMU-c), reconnaissance d'une pathologie chronique figurant sur la liste des 30 Affections de longue durée (ALD) qui ouvre droit au remboursement intégral des frais médicaux, etc. ;

- Médicales : codes diagnostics (selon la 10^e Classification internationale des maladies [CIM-10]) cotés à l'issue d'un séjour hospitalier, identifiants anonymes et spécialité des prescripteurs, etc. ;
- Pharmacologiques : substances et quantités dispensées en pharmacie de ville, dates des prescriptions et délivrances des médicaments, incluant les opioïdes, identifiants anonymes de la pharmacie dispensatrice, etc.

4.2.3. *Sélection des patients*

Les patients en situation de soins palliatifs ou souffrant d'un cancer ont été exclus, tout comme ceux présentant des douleurs chroniques. Les patients souffrant d'un OUD ont été identifiés par le fait :
1- d'avoir reçu des délivrances d'OST (buprénorphine ou méthadone) au moins une fois en 2015 ;
2- répondre à un/des codes CIM-10 spécifiques ou ALD en rapport avec un OUD.

4.2.4. *Définition de la notion de régularité*

Indépendamment de la substance, la notion de régularité des dispensations était définie comme l'existence d'un délai inférieur à 35 jours entre chaque délivrance, pendant au moins 90 jours consécutifs. Les patients qui répondaient à ces critères étaient considérés comme des usagers réguliers de la substance concernée, les autres étant considérés comme des usagers occasionnels, s'ils recevaient toutefois au moins deux délivrances en 2015.

4.2.5. *Définition de la notion de « doctor shopping »*

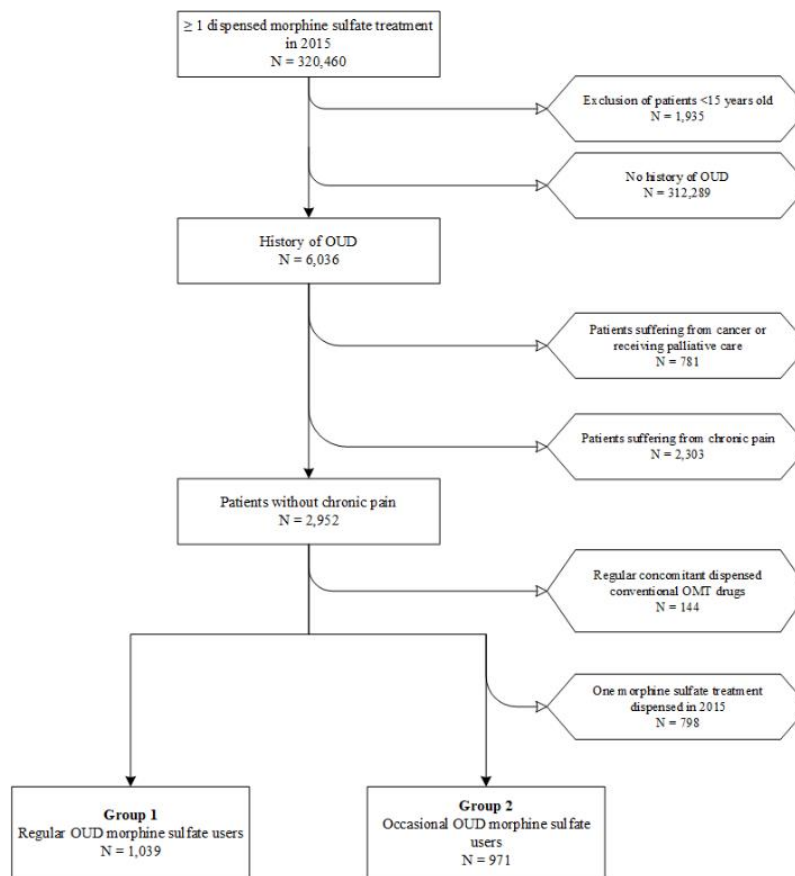
Le comportement de « doctor shopping » (*Doctor shopping behavior – DSB*) est un de nos critères d'évaluation secondaire permettant d'évaluer le nomadisme médical et pharmaceutique. Cette notion est définie selon Cepeda et al., comme la combinaison d'un chevauchement d'ordonnances d'au moins un jour, prescrites par au moins deux médecins distincts et délivrées dans au moins trois pharmacies différentes [136,137].

4.2.6. *Objectifs*

L'objectif principal de ce travail était d'évaluer la prévalence de l'usage de MS régulier (groupe 1) ou occasionnel (groupe 2) dans un contexte de OUD, hors douleurs chroniques. Deux groupes témoins d'usagers recevant régulièrement de la buprénorphine (groupe 3) ou de la méthadone (groupe 4) pour la prise en charge d'un OUD étaient constitués, afin de comparer leurs caractéristiques.

4.3. Résultats

Nous avons inclus 2 010 usagers de MS (1 039 réguliers et 971 occasionnels), 69 707 témoins usagers de buprénorphine et 32 216 de méthadone (Figure 2). La prévalence de l'usage régulier de MS, à la manière d'un OST, dans un contexte de OUD était de 1 % en France, en 2015, tandis que la prévalence globale de l'usage de MS (régulier et occasionnel) dans un contexte de OUD était de 1,9 %.



OUD: opioid use disorder; OMT: opioid maintenance treatment

Figure 2. Diagramme de flux des patients inclus dans les groupes d'intérêt

L'âge moyen des groupes MS était comparable à celui des témoins buprénorphine (40,6 ans, $p > 0,05$), légèrement supérieur aux témoins méthadone (37,7 ans, $p < 0,05$). La répartition des sexes était similaire entre les différents groupes, avec 4 hommes pour 1 femme.

Les usagers de MS présentaient une vulnérabilité sociale et sanitaire supérieure aux groupes témoins (Tableau 2). Un tiers des usagers de MS bénéficiaient de la CMU-c, marquant la précarité de leur condition sociale, contre un quart des témoins, ce qui n'est toutefois pas négligeable.

Les usagers de MS présentaient une précarité sanitaire accrue par rapport aux groupes témoins, avec des prévalences de surdoses, de décès, de doctor shopping et de complications associées à l'injection

intraveineuse plus élevées (Tableau 2). Ils souffraient aussi plus fréquemment de comorbidités psychiatriques et de trouble de l'usage d'alcool que les témoins ($p < 0,01$).

Tableau 2. Caractéristiques des patients inclus dans les groupes sulfate de morphine et témoins

	Regular OUD morphine sulfate users with OUD history	Occasional morphine sulfate users with OUD history	Regular HDB users with OUD history	Regular MTD users with OUD history	P-value
Group Number	1 N= 1,039	2 N= 971	4 N= 69,707	5 N= 36,216	
Mean age, years \pm SD	40.9 \pm 11.1	40.6 \pm 11,3	40.4 \pm 8.8	37.7 \pm 8.3	<.0001
Male sex, % (N)	72.3 (751)	77.3 (751)	79.3 (55,276)	75.9 (27,472)	<.0001
Low-income status (CMUc), % (N)	38.5 (400)	34.8 (338)	26.6 (18,563)	24.5 (8,865)	<.0001
Overdoses, % (N)	3.8 (39)	5.6 (54)	0.8 (551)	1.8 (665)	<.0001
Deaths, % (N)	0.3 (3)	0.8 (8)	0.1 (50)	0.1 (32)	<.0001
Doctor shopping, % (N)	19.8 (205)		3.9 (2,730)	0.6 (221)	
History of HIV, % (N)	3.5 (36)	3.1 (30)	1.4 (969)	1.6 (561)	<.0001
History of HBV, % (N)	0.8 (8)	1.8 (17)	0.5 (340)	0.4 (146)	<.0001
History of HCV, % (N)	21.4 (222)	17.1 (166)	9.4 (6,560)	10.1 (3,642)	<.0001
Bacterial infection, % (N)	8.0 (83)	7.8 (76)	2.3 (1,610)	2.2 (783)	<.0001
Thrombotic complication, % (N)	22.9 (238)	26.6 (258)	11.1 (7,723)	13.0 (4,722)	<.0001
History of psychiatric disorder (LTD-23), % (N)	30.7 (319)	27.9 (271)	17.0 (11,844)	20.9 (7,574)	<.0001
Alcohol abuse disorder, % (N)	23.8 (247)	30.7 (298)	15.5 (10,824)	15.8 (5,718)	<.0001
Opioid and BZD co-prescription (anxiolytic and hypnotic), % (N)	26.5 (275)	13.8 (134)	13.5 (9,413)	13.4 (4,868)	<.0001
Opioid and anxiolytic BZD co-prescription, % (N)	55.5 (577)	41.7 (405)	38.6 (26,874)	36.6 (13,249)	<.0001
Opioid and hypnotic BZD co-prescription, % (N)	35.3 (367)	21.0 (204)	20.8 (14,482)	21.0 (7,619)	<.0001
Cumulative daily dose, mg Median, [IQR]	422.9 [179.3-750.6]		8.0 [4.1-14.6]	48.0 [28.9-72.4]	
Co-prescription, % (N) Morphine sulfate + OMT \geq 3 episodes	18.4 (191)	27.9 (271)			

OUD: Opioid use disorder; HDB: High-dose buprenorphine; MTD: Methadone; SD: Standard deviation; N: Number; HIV: Human immunodeficiency virus; HBV: Hepatitis B virus; HCV: Hepatitis C virus; LTD: Affection de longue durée – condition qualified as long-term for which health costs are reimbursed; BZD: Benzodiazepine; IQR: Interquartile range; OMT: Opioid maintenance treatment

Parmi les MS utilisés dans un contexte de OUD, une présentation pharmaceutique paraissait très nettement plus prescrite que les autres. Le Skénan[®] figurait en effet sur 90,4 % des prescriptions dispensées aux usagers réguliers, et 84,5 % de celles destinées aux usagers occasionnels. Les doses cumulées médianes de MS prescrites aux usagers réguliers étaient de 422,9 mg par jour, émanant de praticiens de ville en médecine générale dans 83 % des cas.

4.4. Discussion et conclusion

La prévalence de l'usage régulier de MS, à la manière d'un OST, est évaluée à 1,0 % des patients concernés par un OUD, en France, en 2015.

Cette minorité d'usagers présente une vulnérabilité sociale et sanitaire plus importante, du fait de nombreuses comorbidités associées, que les témoins. Ces facteurs de gravité encouragent à orienter ces patients complexes vers des centres de soins en addictologie aptes à leur offrir une prise en charge pluridisciplinaire, plutôt qu'en soins primaires.

Si, dans des contextes spécifiques et exceptionnels, la prescription de MS est jugée plus pertinente que celle d'un OST conventionnel, elle doit impérativement être accompagnée d'une information précise du patient et de son entourage sur les risques de surdoses, assortie de la distribution de kits de naloxone d'urgence. Pour réduire les risques liés à la pratique répandue des injections intraveineuses de MS, ces usagers devraient systématiquement recevoir gracieusement des kits stériles d'injection,

adaptés à cette pratique, avec des seringues à grand volume et des filtres adéquats [107,138,139]. Toutefois, la mise à disposition d'un opioïde injectable à visée substitutive qui serait auto-administré sous contrôle médical paraîtrait plus pertinente que la prescription d'une galénique orale qui sera le plus souvent détournée. Ce cadre de soins permettrait d'améliorer les conditions d'asepsie en cas d'injection, favoriserait la prise en charge précoce des surdoses et la réduction de l'ensemble des risques évoqués dans cette étude, en promouvant l'accès aux soins de ces patients complexes.

5. Article original

Oral morphine as opioid maintenance treatment: A French nationwide pharmacoepidemiological study

Running title: Oral morphine as opioid maintenance treatment

Célian Bertin^{1,2,4*}, Jessica Delorme^{1,2}, Georges Brousse³, Frédéric Libert^{1,2}, Alain Eschalié^{1,4}, Denis Ardid^{1,4}, Chouki Chenaf^{1,2}, Nicolas Authier^{1,2,4}

¹ Université Clermont Auvergne, CHU Clermont-Ferrand, INSERM 1107, Neuro-Dol, Service de Pharmacologie médicale, Centres Addictovigilance et Pharmacovigilance, Centre Evaluation et Traitement de la Douleur, Clermont-Ferrand, France

² Observatoire Français des Médicaments Antalgiques (OFMA) / French monitoring center for analgesic drugs, Clermont-Ferrand, France.

³ Université Clermont Auvergne, CHU Clermont-Ferrand, EA7280, CIRCEA, Service de Psychiatrie-addictologie, Clermont-Ferrand, France

⁴ Institut Analgesia, Faculté de Médecine, Clermont-Ferrand, France

*** Corresponding author**

Célian Bertin

Service de Pharmacologie Médicale, BP-69, CHU Gabriel Montpied

58 Rue Montalembert, 63000 Clermont-Ferrand, France

Mail address: cbertin@chu-clermontferrand.fr

ORCID: 0000-0002-2393-7061

Key words

Opioid, morphine, substance abuse, misuse, overdose, opioid maintenance treatment

Five ‘take home’ messages or key points

1. In 2015, 2,010 non-painful patients with opioid use disorder (OUD) history received morphine dispensations.
2. Of these patients, 1039 were receiving morphine on a regular basis, without a break between deliveries. These ‘opioid maintenance treatment-like’ morphine users made up 1% of all patients managed for an OUD.
3. These morphine users were at greater risk of overdose, death, doctor shopping, and complications linked to drug abuse than controls.
4. These complications were less common among regular morphine users than occasional users.
5. One specific pharmaceutical product, named Skenan[®], represents more than 84% of the off-label use of morphine.

Prior postings and presentations

None

Funding

This study was part of the POMA project (Prescription Opioids Misuse Assessment in chronic pain patients), funded by the French National Agency for Medicines and Health Products Safety (ANSM: *Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé* – Grant number 20145013). The financial funder of this work played no role in the design and conduct of the study, or in the data collection, management, analysis, or interpretation. The funder had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Abstract

Purpose: France appears to have been spared from problematic prescription opioid use, which now concerns most industrialized countries. However, national health monitoring agencies have reported the misuse of morphine sulphate (MS), from painkilling to opioid use disorder (OUD). This study sought to assess the prevalence of MS use in 2015, among regular and occasional users suffering from OUD, and to compare their characteristics to those of controls receiving conventional opioid maintenance treatment (OMT), buprenorphine or methadone.

Methods: Data were extracted from the French exhaustive medical reimbursement database, covering the entire population. OUD non-chronic pain patients were divided into group 1 for regular (≤ 35 days between dispensing) and continuous (≥ 3 months) MS users in 2015, and group 2 for occasional or discontinuous users. Sociodemographic and health characteristics were collected and compared to OMT controls.

Results: We included 2,010 MS users (1,039 regular and 971 occasional), 69,707 buprenorphine and 32,216 methadone controls. There was a 1% prevalence of regular MS use in OMT patients. Age and gender ratios were similar between groups. The MS users were most vulnerable, with a higher prevalence of overdose, death, doctor shopping, and complications linked to intravenous drug use in these groups than in controls.

Conclusions: This is the first exhaustive pharmacoepidemiological study investigating the spread and consequences of MS use in OUD patients in France. This minority of users have poorer health condition, affected by numerous comorbidities and higher risk of complications compared to OMT controls, encouraging the strengthening of risk reduction measures intended for them.

INTRODUCTION

Problematic prescription opioid use is a reality for many industrialized countries [1-8]. France, due to its strict regulations on opioids, mostly considered to be narcotic drugs, remains relatively spared for the moment [9]. However, national pharmacosurveillance systems have reported the diversion of a specific pharmaceutical product containing morphine sulphate (MS) (named Skenan®), at its highest doses (100 and 200 mg), confirmed by field studies [10-14]. This analgesic is diverted by a minority of patients who use it either as an opioid medication therapy (OMT), alternative to the only two validated drugs (buprenorphine and methadone) for the treatment of opioid use disorder (OUD), or as an illicit drug replacement for heroin.

Prescribing as an alternative OMT may be justified when the patient reports intolerance or ineffectiveness of validated OMTs. This care framework should be identical to that of OMT, with regular medical prescriptions and dispensing in pharmacies. Heroin-alternative MS users report increased ease of access and quality consistency compared to heroin fluctuations [15]. The misused morphine then comes either from sporadic medical prescriptions dispensed in pharmacies or from the black market [10-12]. In addition to risks linked to opioids, notably overdose, there are also those associated with the route of administration. Either as a substitute or alternative to heroin, the MS oral formulation is usually dissolved to be injected intravenously [11,12].

In order to better assess the extent of alternative MS use, we have performed a retrospective observational pharmacoepidemiological study using the exhaustive database of the French nationwide healthcare system. The primary study objective was to assess the prevalence of regular and occasional MS use for OUD, compared to validated OSTs. The secondary objectives were to describe and compare sociodemographic characteristics and health consequences across groups.

METHODS

This transversal descriptive study analysed the data of OUD patients receiving oral MS, buprenorphine, or methadone, between 01/01/2015 and 31/12/2015. This study adhered to the RECORD-Pharmacoepidemiological recommendations [16-18].

Data source

Data were extracted from the French national system of health data (SNDS), often employed in public health and pharmacoepidemiological research. It covers 98.8% of the population, comprising exhaustive anonymous individual information on administrative, medical, and pharmacy data [19,20]. Anonymous identifiers link health reimbursement data, diagnostic codes from hospitalizations using the 10th revision of the international statistical classification of diseases (ICD-10), and the death registry. Administrative data provides sociodemographic information (birth year, gender, date of death, free complementary medical cover (CMUc) for low-income status, and any recognized chronic pathology from the list of 30

long-term/major diseases (LTD-30) that are guaranteed full reimbursement for any medical fees. Pharmacy data comprise anonymous pharmacy identifiers and exhaustive claims for all reimbursed drugs dispensed in pharmacies (substances and quantities supplied, dates of prescription and dispensation) including opioid drugs, enabling the daily dosage given to regular users to be calculated. Medical data comprise anonymous doctor identifier and the specialty of MS prescribers.

This study was approved for medical research by the French institute for health data privacy (INDS, n° 176) and the French national data protection commission (CNIL, n° 1946535). French law prohibits the authors from directly sharing the data used for this study, but access can be requested directly from INDS (website: <http://www.indsante.fr>).

Patient selection criteria

The criteria used for patient selection were validated through a previous study [21]. In accordance with OMT prescription recommendations, we included all men and women aged 15 years and over who had received MS, buprenorphine or methadone at least once in 2015. All patients suffering from cancer or receiving palliative care were excluded.

Drugs were identified by their ATC codes ('N02AA01' and 'N02AA51' for strong opioids, 'N07BC01' for buprenorphine, and 'N07BC02' for methadone) for each dispensation to determine frequency of use. All ICD-10 codes applied to select the patients are outlined in Table S1.

Table S1. International classification of diseases (10th revision) selection codes

1. OUD patients were identified as: having been dispensed buprenorphine or methadone at least once in 2015;
2. on the basis of hospital discharge reports or chronic conditions for OUD ICD-10 code.

Patients who received regular and concomitant OMT and MS prescription were excluded from the analysis due to the inability to link potential complications to either of the two opioids.

Patients with chronic pain were identified based on:

1. specific ICD-10 codes from hospital discharge reports or LTDs for chronic pain or rheumatic disorder for which MS is recommended in France [22];
2. identification of care given in pain clinics;
3. identification of continuous analgesic prescription, other than MS, for at least three months, considered as the management of chronic pain [23];
4. non-affiliation to the 'diagnosis related groups' who have undergone surgery, to exclude patients who have received MS for post-operative pain.

Principal assessment objective

The main objective is to assess the prevalence of regular off-label MS users. Non-chronic pain patients with OUD history who received at least once MS dispensation in 2015 were divided into two arms based on whether or not they received their MS regularly. Regularly was defined as receiving MS over at least 90 consecutive days, during which the treatment was regularly dispensed, *i.e.*, with less than 35 days between each pharmacy dispensation. This 35-day threshold corresponds to French legal restrictions on opioid drugs, which limit their prescription and dispensation to a maximum of 28 days, to which seven days were added in order to avoid recording a prescription discontinuation incorrectly. Patients who fulfilled these criteria were considered regular MS users. Others were considered occasional users if they were receiving at least two MS doses in 2015.

Group 1 comprised all OUD patients with regular MS use in 2015. Those who did not fulfil these regular-user criteria were included into Group 2. Groups 3 and 4 comprised all OUD control patients receiving regular OMT, *i.e.* buprenorphine or methadone, respectively.

Secondary assessment criteria

All administrative, medical and pharmaceutical data mentioned in ‘data source’ were extracted. Diagnosis and LTDs codes were extracted to identify unintentional opioid overdoses, human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), and the main infection complications described as potentially related to intravenous drug injection [24-27]. Arterial and venous thrombosis complications [28-30] and various data on comorbidities (severe chronic psychiatric pathologies (LTD-23), alcohol use disorders (by ICD-10 code and specific treatments [31], *i.e.* disulfiram, acamprosate, naltrexone, and nalmefene and benzodiazepine (anxiolytics and hypnotics) concomitant treatments) were additionally collected.

Doctor shopping behaviour (DSB) was defined as a combination of overlapping prescriptions for a specific drug from several different prescribers, dispensed in different pharmacies, to the same patient. This practice enables a patient to increase the amount of drugs he/she receives [32,33] and is typically associated with high levels of misuse and/or diversion [34-38]. In this study, the threshold defining a DSB was fixed as:

- at least one day of overlapping prescriptions;
- at least two different prescribing physicians;
- at least three different dispensing pharmacies during the study period.

These thresholds correspond to those established by previous studies assessing DSB scores for opioid analgesics, ensuring the comparability of results [39,40]. DSB is only measurable for regular substance use, and so is not applicable to the occasional MS group.

Statistical analyses

Categorical variables were expressed as frequencies and associated percentages, and as mean \pm standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR) for quantitative variables, according to their statistical distribution (normality assessed using the Shapiro-Wilk test). The comparison between groups was realized using the chi-squared test for categorical data or Fisher's test where appropriate, with a variance analysis for continuous variables or Kruskal-Wallis test if normality was rejected. All statistical analyses were conducted using SAS-9.3 software (SAS Institute, USA) and STATA-14.1 (StataCorp, USA).

RESULTS

Population description

Prevalence of use

From 1 January to 31 December 2015, 2,010 patients receiving MS in the context of OUD were included. Group 1 was made up of the 1,039 who regularly received MS, and Group 2 the 971 who received it occasionally (see flow chart, Fig. 1).

Fig. 1. Flow chart of patient selection for interest groups

OUD: opioid use disorder; OMT: opioid maintenance treatment

A total of 105,923 controls were included in the same period. Group 4 was made of the 69,707 patients treated with buprenorphine, and Group 5 the 36,216 on methadone (see flow chart in Fig. S1.).

Fig. S1. Flow chart of patient selection for control groups

The median follow-up time was 330 days (IQR[223-350]) for regular MS users, 327 days (IQR[185-343]) for buprenorphine controls and 326 days (IQR[182-350]) for methadone controls.

Sociodemographic characteristics (see Table 1)

MS patients were all of similar ages ($p=0.59$), comparable to buprenorphine controls ($p=0.13$ vs. Group 1; $p=0.46$ vs. Group 2), with a mean of 40.6 years across all three groups. Methadone controls had a lower mean age compared to the other groups (37.7 years).

All groups displayed the same gender ratio, four men to one woman, comparable between occasional MS users and buprenorphine ($p=0.16$) or methadone controls ($p=0.28$). Over a third of patients receiving MS were considered low-income, based on their CMUc status. The poverty level was comparable among MS users ($p=0.05$), higher than controls of which only a quarter benefited from CMUc.

Prevalence of overdose, death, and doctor shopping behaviour (see Table 1)

There were significant differences across all patient and control groups ($p < 0.01$) in terms of the prevalence of overdose. Occasional MS patients presented the highest prevalence, followed by regular users. The controls were less affected, particularly those taking buprenorphine.

The highest mortality rate was found for occasional MS users, with lower and comparable rates in the other groups ($p > 0.05$). DSB were significantly higher in regular MS users compared to controls ($p < 0.01$). As already described in the literature, buprenorphine controls exhibited significantly higher DSB prevalence than methadone users.

Prevalence of infection and thrombotic complications (see Table 1)

HIV prevalence was comparable across all MS users ($p = 0.46$), approximately double that of controls. HBV prevalence was significantly higher in occasional MS users than regular users ($p < 0.01$). HCV prevalence was different across MS users and control groups ($p < 0.01$), with the highest rate in the regular MS group. Although lower than that of regular users, HCV prevalence among occasional users was nonetheless significantly higher than that of controls. The prevalence of bacterial infections was similar between the MS groups ($p = 0.83$), between the control groups ($p = 0.19$) and 3.5 times higher in MS groups versus control groups. The prevalence of thrombotic complications was different across MS and control groups ($p < 0.01$), with higher prevalence in occasional than in regular MS users.

Associated comorbidities

MS users presented the highest prevalence of psychiatric comorbidities, similar rates in both regular and occasional users ($p = 0.1$). Alcohol use disorder was more common in occasional than in regular MS users ($p < 0.01$), twice more than in controls.

Prescription characteristics

The pharmaceutical product named Skenan[®], a sustained-release MS capsule, was ahead of the other prescribed forms featuring on 90.4% and 84.5% of prescriptions dispensed to regular and occasional MS users, respectively. The pharmaceutical product named Actiskenan[®], an immediate-release morphine capsule, was the second most common, featuring on 21.5% and 34.1% of prescriptions to regular and occasional MS users, respectively. The pharmaceutical product named Moscontin[®], an extended-release pill, came in third position, featuring in 4.3% and 2.8% of prescriptions dispensed to regular and occasional MS users, respectively.

Analysis of Skenan[®] prescriptions showed a preference for the highest unit doses in regular users, less so in occasional users. For Actiskenan[®], the dose distribution was more evenly distributed for regular users and low doses were more frequent in the occasional user group. Regular MS users presented a

median cumulated daily dose of 422.9 mg/day (IQR[179.3-750.6]), versus 8.0 mg/day (IQR[4.1-14.6]) for buprenorphine-treated controls and 48.0 mg/day for those on methadone.

The prescriptions mainly came from community medicine, at similar rates among MS patients (regular: 83.0% of prescriptions, occasional: 84.0%) and buprenorphine controls (81.6%), slightly less for methadone controls (63.8%), mainly from general practitioners (GPs) both for MS patients (regular: 98.2%, occasional: 97.4%) and both of control groups (98.1%). Psychiatrists were the second main prescribers accounting for less than 1.5% of prescriptions in each group. Occasional MS users more frequently received conventional OMT prescriptions (27.9%) alongside those of MS (≥ 3 prescriptions/year) than regular users (18.4%). MS regular users more frequently received benzodiazepines (anxiolytic and/or hypnotic) co-prescriptions, with rates comparable between occasional MS users and both buprenorphine ($p=0.79$) and methadone ($p=0.75$) controls.

DISCUSSION

In 2015, 2,010 patients in France with OUD history received MS prescription reimbursement. Of the 102,962 patients regularly receiving OMT (MS, buprenorphine or methadone), 1.0% ($n=1,039$) were regular prescribed MS users. The overall prevalence of MS use, both regular and occasional, was 1.9%.

Regarding complications, more overdoses were found among MS users than controls, particularly in occasional MS group. This finding seems to indicate that regular MS use reduces the overdose risk in regular compared to occasional users, possibly still heavy heroin users with less closely monitored health. This risk reduction occurs despite more frequent benzodiazepine co-prescriptions, possibly for psychiatric comorbidity, and/or alcohol use disorder [41-43], which, combined with opioids may increase respiratory depression and overdose risk [43,44].

All-cause mortality was low in all groups, although higher in MS users, probably partially due to their increased overdose rates. The regular MS users presented five-fold higher DSB prevalence than controls taking buprenorphine, a substance highly associated with DSB in France [45]. The low DSB in methadone controls was consistent with the literature, likely due to the strict monitoring rules imposed on its prescription and dispensing that limit diversion [46,47]. Previous studies have drawn links between DSB, overdose, and death [35,36,45,48], which could partially explain the increased risks in regular MS patients.

MS users had twice the intravenous injection complications as controls. The prevalence of thrombotic complications in this group was also double that of controls, leading us to suspect deficient filtration of excipients when dissolving the oral form for injection [26,28]. The prevalence of serious bacterial infections requiring hospitalization was four-fold that of controls in the MS groups. These findings confirm the diversion of oral forms previously described in field studies [10-12].

There were more psychiatric comorbidities in MS users, along with higher alcohol use disorder prevalence. The latter was more marked in occasional than in regular MS users. According to previous studies, this may be linked to their increased poverty [49-54]. Such comorbidities must thus be systematically investigated and managed in MS users by trained professionals, experienced with these dual disorders so common among patients in addiction centres.

These results show that MS prescription for OUD concerns a minority of patients, but exposes them to multiple increased risks. The implementation of a specific care, prescription and delivery framework would reduce the risk of infection complications, preventing overdose and associated mortality. This care framework should be flexible, so as not to scare off patients with the least stable lifestyles, often nomadic, changing prescriber depending on their current location. The main objective is to promote a regular 'OMT-like' prescription of MS, which appears to carry less risk than occasional use. In the absence of direct access to an addiction centre, it might be worthwhile to offer them graduated alternative care. The first level would begin with simply providing risk-reducing tools to involved GPs, or through a collaboration with an addiction centre. Secondly, MS users could be sent to the GP's addiction centre partner to receive multidisciplinary care. Direct, or indirect support through the GP, for the MS prescription by an addictology centre would limit the risk of exposing colleagues to the difficulties of caring for these complex patients and would encourage their entry into the multidisciplinary care they require.

Results on cumulated daily doses (only possible for regular users), confirmed that large MS doses were being taken, in line with already published data [7,8,10-12,55,56], exceeding those for chronic pain management. This could be a marker of early substance usage disorder [22], which should be a warning sign for prescribers. However, these high dosages are similar to those reported in clinical trials assessing the use of MS as an alternative OMT [57-63]. Improving the training of physicians in the identification of OUD and proper prescription rules would promote early detection of these patients and safer use of opioids.

These findings should be interpreted with consideration of the strengths and weaknesses inherent in all pharmacoepidemiological studies using databases. The main risk is that the included population does not resemble that typically encountered in clinical practice. The characteristics of the included patients and controls were similar between groups and consistent with previous field studies (age, gender ratio, low-income status), as were our findings on complications (viral and bacterial infections, DSB) and drug dosages [10-13,21,46]. This similarity validates our patient selection, despite a selective methodology, and shows the lack of influence of the impossibility to include the 10% patients receiving their OMT delivery in addiction centre rather than in pharmacies [10,11]. Finally, the SNDS database only provides diagnostic codes attributed on hospital discharge (≥ 24 h), excluding care provided by emergency

services, and we only had access to data on pharmacies dispensing, without details on black market sales. These missing data minimize the size of the groups and the risks to which they are exposed.

This study also presents significant strengths, notably its ability to recruit a large number of patients for assessing rare issues. This pharmacoepidemiologic approach is the only one that provides sufficient cohort sizes to provide reliable data at the population level, particularly for the patients described here, few in number and difficult to follow in conventional clinical studies.

This first pharmacoepidemiological study reports the prevalence of 1.0% off-label MS regular users in France in the context of an OUD disorder. The high vulnerability and associated comorbidities of these MS users encourage their referral to addiction centres, rather than a GP, to receive multidisciplinary care. If MS prescription for OUD is considered relevant, it should be accompanied by information on the overdose risks and the dispensing of emergency naloxone kits. To reduce the risks associated with the widespread practice of MS intravenous injection, these users should be systematically provided with free sterile injection kits, suitable for this practice, containing large-volume syringes and special filtering tools [12,64,65]. The availability of an injectable substitution opioid, self-administered under medical supervision, ensuring better aseptic conditions, would make it possible to reduce the risks discussed above by promoting access to care for these complex patients.

ACKNOWLEDGMENTS

Funding

This study was part of the POMA project (Prescription Opioids Misuse Assessment in chronic pain patients), funded by the French National Agency for Medicines and Health Products Safety (ANSM: *Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé* – Grant number 20145013). The financial funder of this work played no role in the design and conduct of the study, or in the data collection, management, analysis, or interpretation. The funder had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Declaration of competing interests

Célian Bertin, Jessica Delorme, Frédéric Libert, Alain Eschalier, Denis Ardid, Chouki Chenaf, and Nicolas Authier have no conflict of interest to declare.

REFERENCES

1. Fareed A, Stout S, Casarella J, Vayalapalli S, Cox J, Drexler K. Illicit Opioid Intoxication: Diagnosis and Treatment. *Subst Abuse Res Treat*. 2011 Apr 18;5:17–25.
2. Novak SP, Håkansson A, Martínez-Raga J, Reimer J, Krotki K, Varughese S. Nonmedical use of prescription drugs in the European Union. *BMC Psychiatry*. 2016 Aug 4;16:274.
3. Martins SS, Ghandour LA. Nonmedical use of prescription drugs in adolescents and young adults: not just a Western phenomenon. *World Psychiatry*. 2017 Feb 1;16(1):102–4.
4. Martins SS, Sampson L, Cerdá M, Galea S. Worldwide Prevalence and Trends in Unintentional Drug Overdose: A Systematic Review of the Literature. *Am J Public Health*. 2015 Oct 9;105(11):e29–49.
5. Lancet T. The opioid crisis in the USA: a public health emergency. *The Lancet*. 2017 Nov 4;390(10107):2016.
6. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. European Drug Report 2018: Trends and Developments [Internet]. Lisbon: EMCDDA; 2018 Jun p. 96. (European Drug Report). Available from: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2018> (Archived at <http://www.webcitation.org/77Ct6nNrs>)
7. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Commission des stupéfiants et psychotropes - Compte-rendu de séance n°7 [Internet]. 2014 Nov [cited 2018 Aug 14] p. 25. Available from: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/844d3a9c6337a567f5aaf647c65d0e04.pdf (Archived at <http://www.webcitation.org/71iOuLYOP>)
8. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Compte-rendu de la 83e réunion de la commission nationale des stupéfiants et des psychotropes [Internet]. Paris, France: ANSM; 2009 Apr [cited 2018 Aug 14] p. 19. Available from: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7bb0ea04db4b921b5cde23b177a3b548.pdf (Archived at <http://www.webcitation.org/71iOz2qoq>)
9. Chenaf C, Kaboré J-L, Delorme J, Pereira B, Mulliez A, Zenut M, et al. Prescription opioid analgesic use in France: Trends and impact on morbidity-mortality. *Eur J Pain Lond Engl*. 2019;23(1):124–34.
10. Peyriere H, Eiden C, Micallef J, Lapeyre-Mestre M, Faillie J-L, Blayac J-P. Slow-release oral morphine sulfate abuse: results of the postmarketing surveillance systems for psychoactive prescription drug abuse in France. *Eur Addict Res*. 2013;19(5):235–44.
11. Peyriere H, Nogue E, Eiden C, Frauger E, Charra M, Picot M-C, et al. Evidence of slow-release morphine sulfate abuse and diversion: epidemiological approaches in a French administrative area. *Fundam Clin Pharmacol*. 2016 Oct;30(5):466–75.
12. Cadet-Taïrou A, Gandilhon M. Morphine sulphate consumption by French drug users: Recent trends (2012-2013) [Internet]. Saint Denis: OFDT; 2014 Jul [cited 2018 Aug 14]. Available from: https://bdoc.ofdt.fr/doc_num.php?explnum_id=20011 (Archived at <http://www.webcitation.org/71iPBwMWQ>)

13. Lermenier-Jeannet A, Cadet-Taïrou A, Gautier S. CAARUD client profiles and practices in 2015 [Internet]. Saint-Denis: OFDT; 2017 Oct [cited 2018 Sep 4] p. 6. (Tendances). Report No.: 120. Available from: <https://en.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eftaalxa.pdf> (Archived at <http://www.webcitation.org/72BHVjJpl>)
14. Cadet-Taïrou A, Gandilhon M, Toufik A, Evrard I. Phénomènes émergents liés aux drogues en 2005 - Septième rapport national du dispositif TREND. OFDT [Internet]. Saint-Denis: OFDT; 2007 Jan [cited 2016 Dec 10]. Available from: <http://www.ofdt.fr/publications/collections/rapports/rapports-d-etudes/rapports-detudes-ofdt-parus-en-2007/phenomenes-emergents-lies-aux-drogues-en-2005-septieme-rapport-national-du-dispositif-trend-janvier-2007/> (Archived at www.webcitation.org/6w6KEplam)
15. Lahaie E, Cadet-Taïrou A. Héroïne - composition, prix, connaissances des usagers. mai 2014 - OFDT [Internet]. Saint Denis: OFDT; 2014 May [cited 2016 Dec 11]. Available from: <http://www.ofdt.fr/publications/collections/rapports/rapports-d-etudes/rapports-detudes-ofdt-parus-en-2014/heroine-composition-prix-connaissances-des-usagers-mai-2014/> (Archived at <http://www.webcitation.org/6w6KPLpG0>)
16. Benchimol EI, Smeeth L, Guttman A, Harron K, Moher D, Petersen I, et al. The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) Statement. *PLOS Med*. 2015 Oct 6;12(10):e1001885.
17. Nicholls SG, Quach P, Elm E von, Guttman A, Moher D, Petersen I, et al. The REporting of Studies Conducted Using Observational Routinely-Collected Health Data (RECORD) Statement: Methods for Arriving at Consensus and Developing Reporting Guidelines. *PLOS ONE*. 2015 May 12;10(5):e0125620.
18. Langan SM, Schmidt SA, Wing K, Ehrenstein V, Nicholls SG, Filion KB, et al. The reporting of studies conducted using observational routinely collected health data statement for pharmacoepidemiology (RECORD-PE). *BMJ*. 2018 Nov 14;363:k3532.
19. 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*. 26(8):954–62.
20. Tuppin P, Rudant J, Constantinou P, Gastaldi-Ménager C, Rachas A, de Roquefeuil L, et al. Value of a national administrative database to guide public decisions: From the système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) to the système national des données de santé (SNDS) in France. *Rev DÉpidémiologie Santé Publique*. 2017 Oct 1;65:S149–67.
21. Bertin C, Delorme J, Riquelme M, Peyrière H, Brousse G, Eschalier A, et al. 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;
22. Moisset X, Trouvin A-P, Tran V-T, Authier N, Vergne-Salle P, Piano V, et al. Utilisation des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse chez l'adulte. Recommandations françaises de bonne pratique clinique par consensus formalisé (SFETD). *Douleurs Eval - Diagn - Trait*. 2016 Jun;17(3):145–60.
23. 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*. 2018 Nov;159(11):2394–402.
24. Dally S, Thomas G, Danan M. Candidiasis in heroin abusers. *Br Med J Clin Res Ed*. 1983 Nov 19;287(6404):1549.

25. Tunkel AR, Pradhan SK. Central nervous system infections in injection drug users. *Infect Dis Clin.* 2002 Sep 1;16(3):589–605.
26. Brettle RP. Infection and injection drug use. *J Infect.* 1992 Sep 1;25(2):121–31.
27. Larney S, Peacock A, Mathers BM, Hickman M, Degenhardt L. A systematic review of injecting-related injury and disease among people who inject drugs. *Drug Alcohol Depend.* 2017 Feb 1;171:39–49.
28. Cornford CS, Mason JM, Inns F. Deep vein thromboses in users of opioid drugs: incidence, prevalence, and risk factors. *Br J Gen Pract.* 2011 Dec;61(593):e781–6.
29. Del Giudice P. Cutaneous complications of intravenous drug abuse. *Br J Dermatol.* 2004 Jan 1;150(1):1–10.
30. Kwiatkowska W, Knysz B, Gąsiorowski J, Witkiewicz W. Deep vein thrombosis of the lower limbs in intravenous drug users. *Postepy Hig Med Doswiadczalnej Online.* 2015 Apr 22;69:510–20.
31. Rolland B, Paille F, Gillet C, Rigaud A, Moirand R, Dano C, et al. Pharmacotherapy for Alcohol Dependence: The 2015 Recommendations of the French Alcohol Society, Issued in Partnership with the European Federation of Addiction Societies. *CNS Neurosci Ther.* 2016 Jan;22(1):25–37.
32. Cepeda MS, Fife D, Berwaerts J, Friedman A, Yuan Y, Mastrogiovanni G. Doctor shopping for medications used in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: shoppers often pay in cash and cross state lines. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2015 May 4;41(3):226–9.
33. Sansone RA, Sansone LA. Doctor Shopping. *Innov Clin Neurosci.* 2012;9(11–12):42–6.
34. 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 Apr 1;35(4):325–34.
35. Yang Z, Wilsey B, Bohm M, Weyrich M, Roy K, Ritley D, et al. Defining risk of prescription opioid overdose: pharmacy shopping and overlapping prescriptions among long-term opioid users in medicaid. *J Pain Off J Am Pain Soc.* 2015 May;16(5):445–53.
36. Peirce GL, Smith MJ, Abate MA, Halverson J. Doctor and pharmacy shopping for controlled substances. *Med Care.* 2012 Jun;50(6):494–500.
37. McDonald DC, Carlson KE. Estimating the Prevalence of Opioid Diversion by “Doctor Shoppers” in the United States. *PLoS ONE.* 2013 Jul 17;8(7).
38. Chenaf C, Kabore J-L, Delorme J, Pereira B, Mulliez A, Roche L, et al. Codeine Shopping Behavior in a Retrospective Cohort of Chronic Noncancer Pain Patients: Incidence and Risk Factors. *J Pain.* 2016 Dec 1;17(12):1291–301.
39. 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.* 2013 Jan;53(1):112–7.
40. 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 Feb 1;14(2):158–64.
41. Panes A, Lassalle R, Bernard M-A, Dureaud-Pournin C, Pariente A, Fourrier-Reglat A. Misuse of benzodiazepines in the French population: A cohort study in the Échantillon Généraliste de

- Bénéficiaires between 2007 and 2012. *Rev DÉpidémiologie Santé Publique*. 2016 May 1;64:S132–3.
42. Pradel V, Delga C, Rouby F, Micallef J, Lapeyre-Mestre M. Assessment of abuse potential of benzodiazepines from a prescription database using ‘doctor shopping’ as an indicator. *CNS Drugs*. 2010 Jul;24(7):611–20.
 43. Schmitz A. Benzodiazepine use, misuse, and abuse: A review. *Ment Health Clin*. 2016 May 1;6(3):120–6.
 44. White JM, Irvine RJ. Mechanisms of fatal opioid overdose. *Addiction*. 1999 Jul 1;94(7):961–72.
 45. Delorme J, Chenaf C, Kabore J-L, Pereira B, Mulliez A, Tremey A, et al. 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.
 46. Kernisant M, Delorme J, Kabore J-L, Brousse G, Laporte C, Zenut M, et al. Trend in buprenorphine and methadone shopping behavior in France from 2004 to 2014. *Presse Medicale Paris Fr 1983*. 2016 Dec;45.
 47. 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 Dec;19(6):450–8.
 48. King NB, Fraser V, Boikos C, Richardson R, Harper S. Determinants of Increased Opioid-Related Mortality in the United States and Canada, 1990–2013: A Systematic Review. *Am J Public Health*. 2014 Aug;104(8):e32–42.
 49. Hasin DS, Trautman KD, Miele GM, Samet S, Smith M, Endicott J. Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders (PRISM): reliability for substance abusers. *Am J Psychiatry*. 1996 Sep;153(9):1195–201.
 50. Miele GM, Trautman KD, Hasin DS. Assessing comorbid mental and substance-use disorders: a guide for clinical practice. *J Pract Psychiatry Behav Health*. 1996;5:272–282.
 51. Scott KM, Al-Hamzawi AO, Andrade LH, Borges G, Caldas-de-Almeida JM, Fiestas F, et al. Associations between subjective social status and DSM-IV mental disorders: Results from the World Mental Health Surveys. *JAMA Psychiatry*. 2014 Dec 1;71(12):1400–8.
 52. Keyes KM, Hasin DS. Socio-economic status and problem alcohol use: the positive relationship between income and the DSM-IV alcohol abuse diagnosis. *Addiction*. 2008 Jul 1;103(7):1120–30.
 53. Huckle T, You RQ, Casswell S. Socio-economic status predicts drinking patterns but not alcohol-related consequences independently. *Addiction*. 2010 Jul 1;105(7):1192–202.
 54. Dohrenwend BP, Levav I, Shrout PE, Schwartz S, Naveh G, Link BG, et al. Socioeconomic status and psychiatric disorders: the causation-selection issue. *Science*. 1992 Feb 21;255(5047):946–52.
 55. Peyriere H. Données d’addictovigilance : Usage du sulfate de morphine en tant que Traitement de Substitution aux Opiacés [Internet]. ANSM - Commission des Stupéfiants et psychotropes; 2018 Jun 21 [cited 2018 Aug 14]; Paris, France. Available from: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/20bf2a798aae384e64b3dd2ba75bf8c8.pdf (Archived at <http://www.webcitation.org/71iRrjsYX>)
 56. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Journée d’échange partenarial sur l’usage des antalgiques opioïdes en France [Internet]. 2017 May [cited

2018 Aug 14] p. 23. Available from: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7eeb7817c7212668cafbac08023063c8.pdf (Archived at <http://www.webcitation.org/71iQVK4B3>)

57. Beck T, Haasen C, Verthein U, Walcher S, Schuler C, Backmund M, et al. Maintenance treatment for opioid dependence with slow-release oral morphine: a randomized cross-over, non-inferiority study versus methadone. *Addiction*. 2014 Apr 1;109(4):617–26.
58. Eder H, Jagsch R, Kraigher D, Primorac A, Ebner N, Fischer G. Comparative study of the effectiveness of slow-release morphine and methadone for opioid maintenance therapy. *Addiction*. 2005 Aug 1;100(8):1101–9.
59. Hämmig R, Köhler W, Bonorden-Kleij K, Weber B, Lebentrau K, Berthel T, et al. Safety and tolerability of slow-release oral morphine versus methadone in the treatment of opioid dependence. *J Subst Abuse Treat*. 2014 Oct;47(4):275–81.
60. Kastelic A, Dubajic G, Strbad E. Slow-release oral morphine for maintenance treatment of opioid addicts intolerant to methadone or with inadequate withdrawal suppression. *Addiction*. 2008 Nov 1;103(11):1837–46.
61. Kraigher D, Jagsch R, Gombas W, Ortner R, Eder H, Primorac A, et al. Use of slow-release oral morphine for the treatment of opioid dependence. *Eur Addict Res*. 2005;11(3):145–51.
62. Kraigher D, Ortner R, Eder H, Schindler S, Fischer G. Slow-release morphine hydrochloride for maintenance therapy of opioid dependence. *Wien Klin Wochenschr*. 2002 Nov 30;114(21–22):904–10.
63. Winklbaaur B, Jagsch R, Ebner N, Thau K, Fischer G. Quality of life in patients receiving opioid maintenance therapy. A comparative study of slow-release morphine versus methadone treatment. *Eur Addict Res*. 2008;14(2):99–105.
64. Pfau G, Péquart C. Phénomènes émergents liés aux drogues : Tendances récentes sur les usages de drogues à Paris en 2015 [Internet]. OFDT; 2016 Nov [cited 2018 Aug 14] p. 80. (Tendances récentes et nouvelles drogues (TREND)). Available from: https://www.ofdt.fr/ofdt/fr/trend/idf_15.pdf (Archived at <http://www.webcitation.org/71iPfg8A4>)
65. Pfau G, Péquart C. Phénomènes émergents liés aux drogues : Tendances récentes sur les usages de drogues à Paris en 2013 [Internet]. 2015 Jan [cited 2018 Aug 14] p. 122. (Tendances récentes et nouvelles drogues (TREND)). Available from: https://www.ofdt.fr/ofdt/fr/trend/idf_13.pdf (Archived at <http://www.webcitation.org/71iPdSykE>)

TABLES

Table 1. Characteristics of patients included in the morphine sulphate and control groups

	Regular OUD morphine sulphate users with OUD history	Occasional morphine sulphate users with OUD history	Regular buprenorphine users with OUD history	Regular methadone users with OUD history	P-value
Group	1	2	4	5	
Number	N= 1,039	N= 971	N= 69,707	N= 36,216	
Mean age, years ± SD	40.9 ± 11.1	40.6 ± 11.3	40.4 ± 8.8	37.7 ± 8.3	<.0001
Male sex, % (N)	72.3 (751)	77.3 (751)	79.3 (55,276)	75.9 (27,472)	<.0001
Low-income status (CMUC), % (N)	38.5 (400)	34.8 (338)	26.6 (18,563)	24.5 (8,865)	<.0001
Overdoses, % (N)	3.8 (39)	5.6 (54)	0.8 (551)	1.8 (665)	<.0001
Deaths, % (N)	0.3 (3)	0.8 (8)	0.1 (50)	0.1 (32)	<.0001
Doctor shopping, % (N)	19.8 (205)		3.9 (2,730)	0.6 (221)	
History of HIV, % (N)	3.5 (36)	3.1 (30)	1.4 (969)	1.6 (561)	<.0001
History of HBV, % (N)	0.8 (8)	1.8 (17)	0.5 (340)	0.4 (146)	<.0001
History of HCV, % (N)	21.4 (222)	17.1 (166)	9.4 (6,560)	10.1 (3,642)	<.0001
Bacterial infection, % (N)	8.0 (83)	7.8 (76)	2.3 (1,610)	2.2 (783)	<.0001
Thrombotic complication, % (N)	22.9 (238)	26.6 (258)	11.1 (7,723)	13.0 (4,722)	<.0001
History of psychiatric disorder (LTD-23), % (N)	30.7 (319)	27.9 (271)	17.0 (11,844)	20.9 (7,574)	<.0001
Alcohol abuse disorder, % (N)	23.8 (247)	30.7 (298)	15.5 (10,824)	15.8 (5,718)	<.0001
Opioid and benzodiazepine co-prescription (anxiolytic and hypnotic), % (N)	26.5 (275)	13.8 (134)	13.5 (9,413)	13.4 (4,868)	<.0001
Opioid and anxiolytic benzodiazepine co-prescription, % (N)	55.5 (577)	41.7 (405)	38.6 (26,874)	36.6 (13,249)	<.0001
Opioid and hypnotic benzodiazepine co-prescription, % (N)	35.3 (367)	21.0 (204)	20.8 (14,482)	21.0 (7,619)	<.0001
Cumulative daily dose, mg median, [IQR]	422.9 [179.3-750.6]		8.0 [4.1-14.6]	48.0 [28.9-72.4]	
Co-prescription, % (N) morphine sulphate + OMT ≥ 3 episodes	18.4 (191)	27.9 (271)			

OUD: Opioid use disorder; SD: Standard deviation; N: Number; HIV: Human immunodeficiency virus; HBV: Hepatitis B virus; HCV: Hepatitis C virus; LTD: *Affection de longue durée* - condition qualified as long-term for which health costs are reimbursed; IQR: Interquartile range; OMT: Opioid maintenance treatment

FIGURE

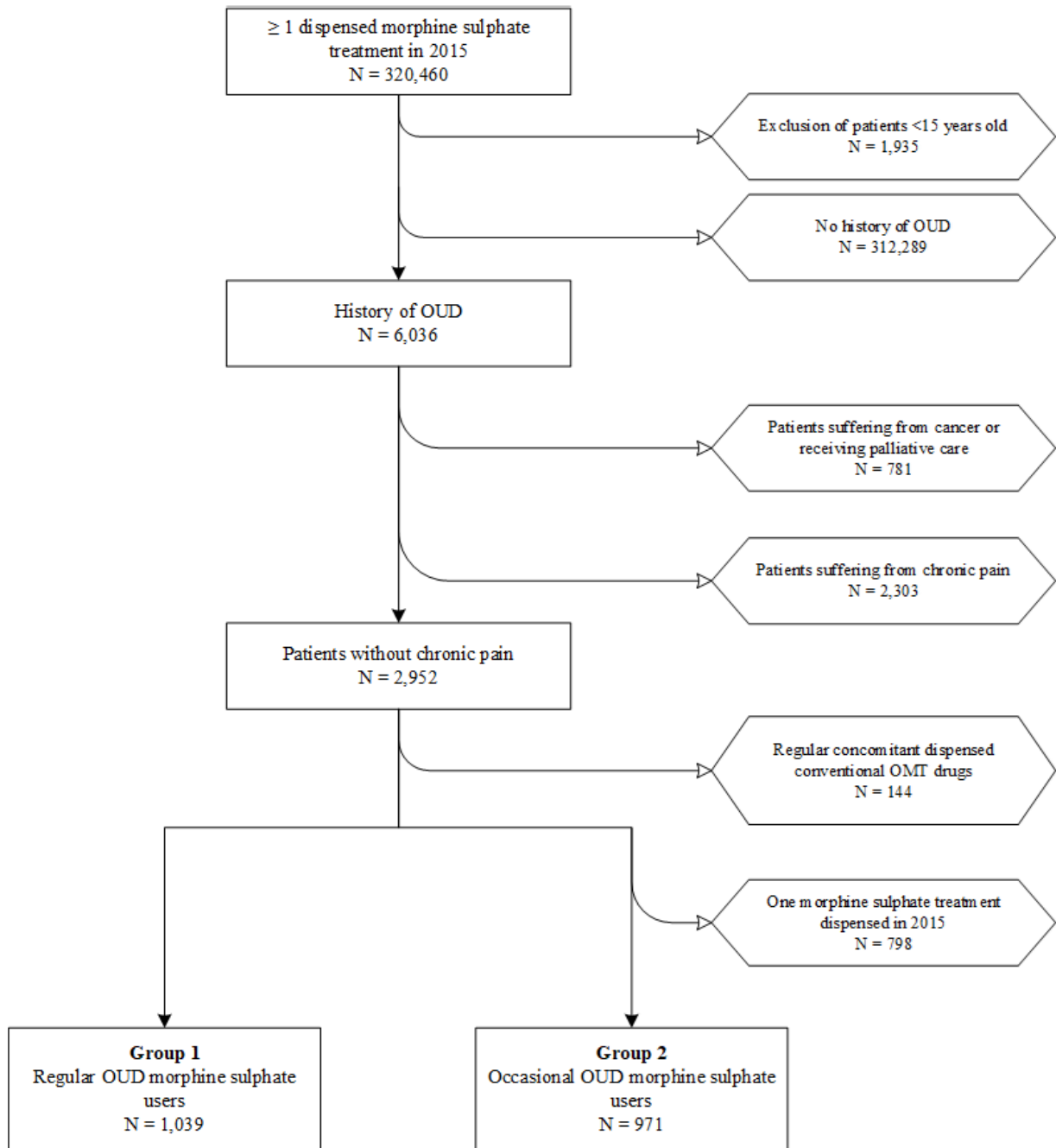


Fig. 1. Flow chart of patient selection for interest groups

ODU: opioid use disorder; OMT: opioid maintenance treatment

SUPPLEMENTARY FILES

S1 Table. International classification of diseases (10th revision) selection codes

	ICD-10 category	ICD-10 codes
Selection of cancer and palliative care	Malignant neoplasms	C
	In situ tumors	D0
	Palliative care	Z515
Selection of chronic pain patients	Chronic pain	R521, R522
	Rheumatologic pain condition	M16, M17, M47, M50, M51, M431, M992, M993, M994, M995
Selection of opioid use disorder patients	Opioid-related disorder	F11
Selection of infectious complications	Human immunodeficiency virus	B20, B21, B22, B23, B24, R75, Z21
	Hepatitis B virus	B16, B180, B181
	Hepatitis C virus	B182, B171
	Cutaneous abscesses	L02, L08, M65
	Phlegmon and cellulitis	L03
	Nasal septum abscess	J340
	Infective endocarditis	I330
	Candida meningitis	B375
	Candida endocarditis	B376
	Candida sepsis	B377
	Other sepsis	A41
	Spondylodiskitis	M463
	Intracranial and intraspinal abscesses	G06
	Endophthalmitis	H440
Selection of thrombotic complications	Venous phlebitis and thrombophlebitis	I80
	Venous post-thrombotic syndrome	I870
	Embolism and venous thrombosis	I828, I829
	Venous disease	I878, I879
	Embolism and arterial thrombosis of the upper limbs	I742
	Embolism and arterial thrombosis of the lower limbs	I743
	Embolism and arterial thrombosis of the distal arteries	I744
	Embolism and arterial thrombosis	I748, I749
Selection of overdose-related hospitalizations	Unintentional opioid intoxication	X42, T400, T401, T402, T403, T404, T406
Selection of alcohol dependence	Alcohol-related disorders	F10

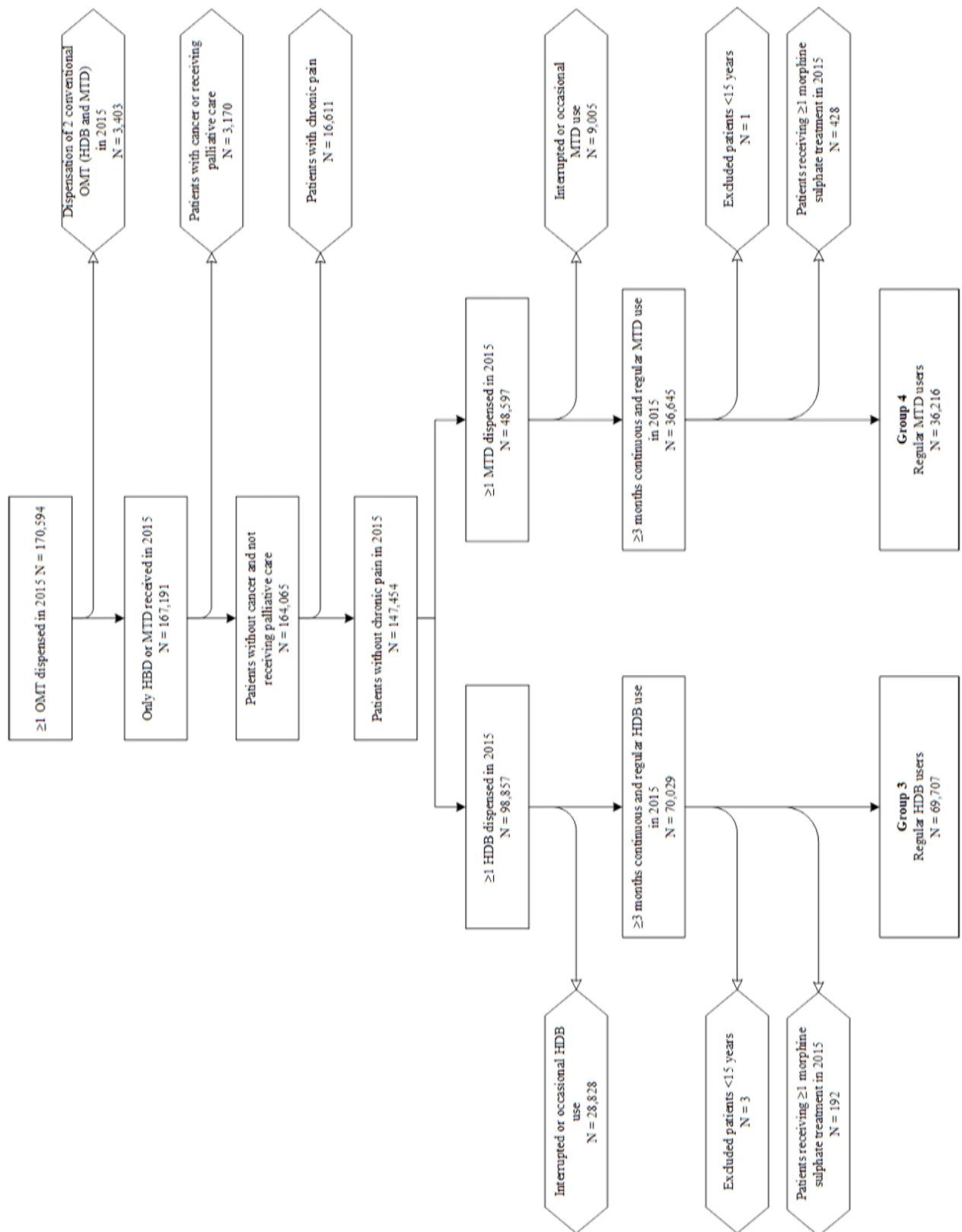


Fig. S1. Flow chart of patient selection for control groups

HDB: buprenorphine; MTD: methadone; OMT: opioid maintenance treatment

Deuxième Article

Risk assessment of using off-label morphine sulfate in a population-based retrospective cohort of opioid-dependent patients

Célian Bertin, Jessica Delorme, Marie Riquelme, Hélène Peyrière, Georges Brousse,
Alain Eschalier, Denis Ardid, Chouki Chenaf, Nicolas Authier

Br J Clin Pharmacol. 2019;1–11.

<https://doi.org/10.1111/bcp.14082>

IF2018: 3,87 – Cat. B

6. Synthèse du deuxième article

6.1. Introduction

Plusieurs études d'addictovigilance et pharmacosurveillance ont décrit l'existence d'une utilisation à des fins autres que celles recommandées de sulfate de morphine (MS) [50,52–54,106,107]. Cet antalgique opioïde serait utilisé par des patients souffrant de troubles de l'usage d'opioïde (OUD) en alternative aux traitements de substitution (OST) conventionnels (buprénorphine ou méthadone). Cette étude vise à comparer l'incidence des intoxications involontaires, ou surdoses, liées aux opioïdes chez des usagers concernés par un OUD, dans l'année suivant la première prescription de MS, en comparaison à des témoins recevant de la buprénorphine ou de la méthadone.

6.2. Matériel et méthode

6.2.1. Type d'étude

Cette étude séquentielle rétrospective de cohorte a analysé les données de patients (âge ≥ 15 ans) concernés par un OUD et recevant des délivrances régulières de MS oral, de buprénorphine ou de méthadone, entre le 1er avril 2012 et le 31 décembre 2014. Les patients étaient suivis pendant une durée d'un an après leur inclusion, avec une date de fin maximale au 31 décembre 2015.

6.2.2. Source de données

L'ensemble des données ont été extraites du Système National des Données de Santé (SNDS), qui fournit des informations anonymes et exhaustives d'ordre sociodémographiques, médicales et pharmacologiques [55,56].

6.2.3. Sélection des patients

Les patients en situation de soins palliatifs ou souffrant d'un cancer ont été exclus, tout comme ceux présentant des douleurs chroniques.

Les patients souffrant d'un OUD ont été identifiés par le fait : 1- d'avoir reçu des délivrances d'OST (buprénorphine ou méthadone) au moins une fois sur la période étudiée ; 2- répondre à un/des codes CIM-10 spécifiques ou ALD en rapport avec un OUD.

Les utilisateurs réguliers de MS exempts de douleurs chroniques et de OUD d'après nos critères ont été soumis à une analyse plus approfondie. Les usagers les plus jeunes (≤ 37 ans) recevant les doses les plus élevées (≥ 550 mg/jour) présentaient un profil de patients souffrant de OUD plutôt que de douleurs chroniques, appuyé par les données d'une précédente étude de terrain française [54]. En

conséquence, ils ont été considérés comme souffrant de OUD et recevant du MS dans ce contexte et inclus dans la cohorte idoine (Figure 3).

6.2.4. Définition de la notion de régularité

Indépendamment de la substance, la notion de régularité des dispensations était définie comme l'existence d'un délai inférieur à 35 jours entre chaque délivrance, pendant au moins 90 jours consécutifs. Les patients qui répondaient à ces critères étaient considérés comme des usagers réguliers de la substance concernée. Les autres, considérés comme des usagers occasionnels ou irréguliers, ont été exclus.

6.2.5. Définition de la notion de « doctor shopping »

Le « doctor shopping » est un de nos critères d'évaluation secondaire permettant d'évaluer le nomadisme médical et pharmaceutique. Cette notion est définie selon Cepeda et al., comme la combinaison d'un chevauchement d'ordonnances d'au moins un jour, prescrites par au moins deux médecins différents et délivrées dans au moins trois pharmacies distinctes [136,137].

6.2.6. Objectifs

L'objectif principal de ce travail était d'évaluer l'incidence des surdoses dans l'année suivant l'initiation de l'usage de MS régulier dans un contexte de OUD, hors douleurs chroniques (cohorte 1), en comparaison avec deux cohortes témoins initiant un traitement régulier par buprénorphine (cohorte 2) ou méthadone (cohorte 3).

Les objectifs secondaires étaient de comparer l'incidence à un an des décès toutes causes confondues, du comportement de doctor shopping et des complications suspectées d'être liées aux injections intraveineuses (séroconversion au virus de l'hépatite C (HCV), infections bactériennes et complications thrombotiques), entre ces trois cohortes.

6.3. Résultats

Sur la période étudiée, 1 075 patients souffrant de OUD, recevant du MS régulièrement sans douleur chronique associée ont été inclus, contre, respectivement, 20 834 et 9 778 témoins dans les cohortes buprénorphine et méthadone (Figure 3).

La situation sociale et sanitaire générale des usagers de MS est plus précaire, avec des comorbidités accrues par rapport aux témoins (Tableau 3).

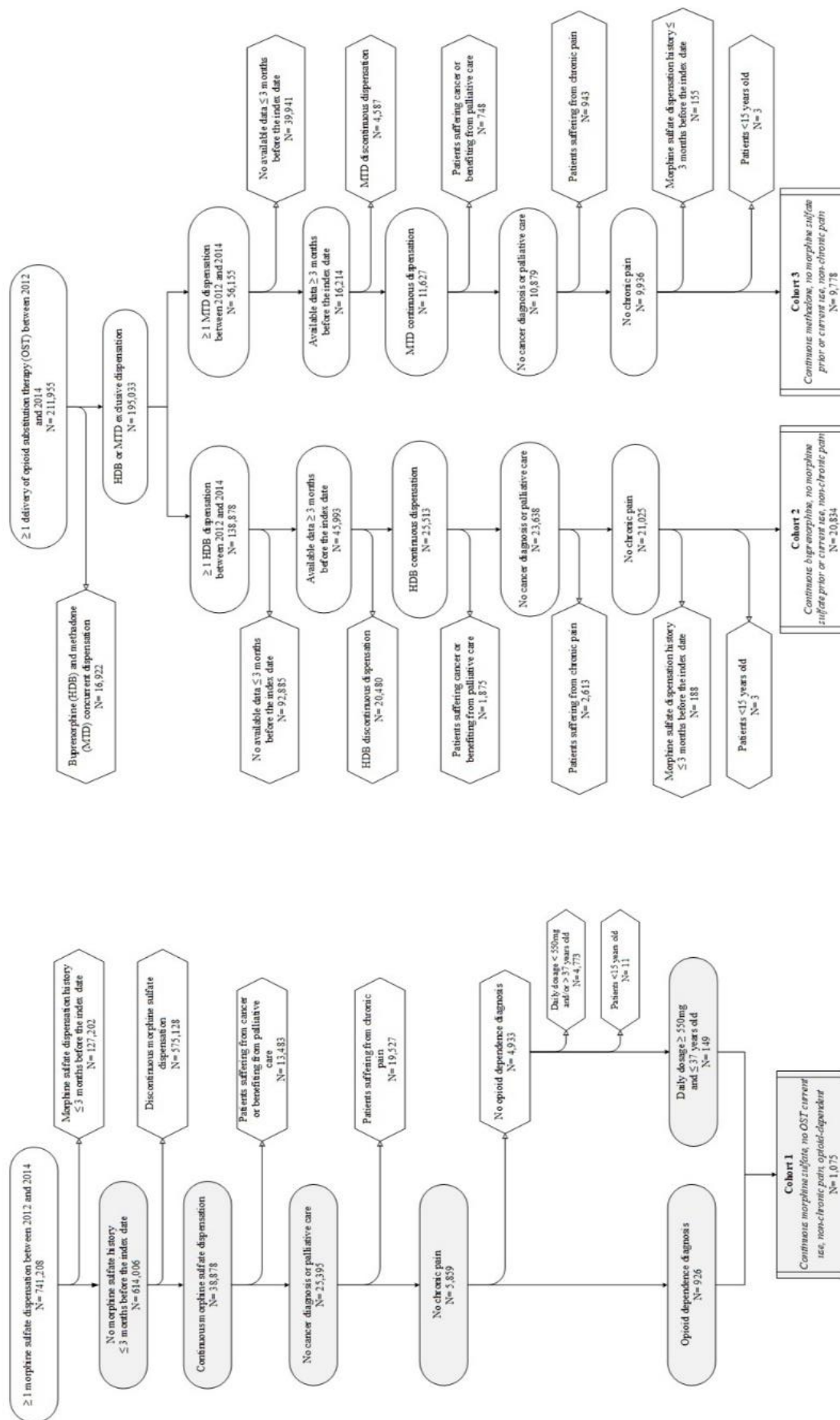


Figure 3. Diagramme de flux des cohortes sulfate de morphine, buprénorphine et méthadone

Tableau 3. Caractéristiques des patients inclus dans les cohortes sulfate de morphine et témoins

	Cohort 1 Continuous morphine sulfate, no OST current use, opioid- dependent N= 1,075	Cohort 2 Continuous buprenorphine, no morphine sulfate prior or current use N= 20,834	Cohort 3 Continuous methadone, no morphine sulfate prior or current use N= 9,778	P-value
Age, year				
Mean ± SD	34.7 ± 8.7	34.5 ± 9.1	33.5 ± 8.2	<.0001
Gender, % (N)				
Male	76.6 (823)	79.0 (16,453)	71.8 (7,018)	<.0001
Low-income status, % (N)	44.3 (476)	26.7 (5,556)	24.2 (2,361)	<.0001
History of HIV, % (N)	2.0 (21)	0.5 (100)	0.6 (58)	<.0001
History of HBV, % (N)	0.8 (9)	0.2 (49)	0.3 (25)	<.0001
History of HCV, % (N)	13.4 (144)	3.5 (724)	4.9 (479)	<.0001
Mental health disorders, % (N)	19.7 (212)	9.0 (1,873)	9.6 (938)	<.0001
Alcohol dependence, % (N)	18.1 (194)	9.4 (1,958)	7.0 (687)	<.0001
Concurrent benzodiazepines prescription, % (N)	22.1 (238)	28.6 (5,961)	27.6 (2,698)	<.0001
Median daily dose, mg [IQR]	553.0 [250.1-881.0]	9.5 [5.4-16.6]	46.7 [30.2-68.2]	<.0001
Median length of treatment, days [IQR]	234.0 [142.0-436.0]	259.0 [148.0-503.0]	451.5 [233.0-787.0]	<.0001

OST: Opioid substitution therapy; SD: Standard deviation; HIV: Human immunodeficiency virus; HBV: Hepatitis B virus; HCV: Hepatitis C virus; IQR: Interquartile range

L'incidence des intoxications involontaires était 3,8 ($p < 0,01$ [95% IC : 2,1-6,8]) et 2,0 ($p = 0,02$ [95% IC : 1,1-3,6]) fois supérieure dans la cohorte MS en comparaison aux témoins, respectivement, buprénorphine et méthadone.

L'incidence des décès était 9,1 ($p < 0,01$ [95% IC : 3,2-25,9]) et 3,9 ($p < 0,01$ [95% IC : 1,4-10,7]) plus élevée dans la cohorte MS que dans celles des témoins, respectivement, buprénorphine et méthadone. Hormis les risques de la séroconversion au HCV et la survenue de complications thrombotiques artérielles et/ou veineuses, les incidences des autres risques évalués (décès, comportement de doctor shopping, et complications bactériennes) étaient significativement accrues dans la cohorte MS par rapport aux témoins recevant un OST conventionnel.

6.4. Discussion et conclusion

Cette première étude pharmacoépidémiologique nationale française sur données de santé exhaustives révèle un risque accru de surdose, de décès, de comportement de doctor shopping et d'infections bactériennes dans l'année qui suit l'instauration d'un traitement par MS plutôt que par un OST conventionnel, chez les patients souffrant de OUD sans douleur chronique associée. Ces résultats remettent en question la pertinence de la prescription de MS comme OST alternatif, au moins dans les conditions actuelles, du fait de l'augmentation des risques associés en comparaison avec les témoins recevant de la buprénorphine ou de la méthadone.

L'augmentation des risques de surdoses et décès associés au MS, prise dans le contexte mondial de crise des opioïdes, doit attirer la vigilance des prescripteurs et rappeler que le recours au MS à des fins substitutives nécessite de rester un traitement de troisième ligne, administré uniquement après échec ou intolérance majeure aux OST validés, soit la buprénorphine et la méthadone. Pour limiter les risques de complications et mésusages, il paraît pertinent que la prescription de MS ne puisse être envisagée qu'après validation d'un protocole de soins co-signé par le médecin-conseil de l'Assurance maladie, dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire, réalisée dans des centres spécialisés en addictologie plutôt qu'en soins primaires. Enfin, ces résultats soulèvent la question de pouvoir proposer une substitution injectable adaptée à cette minorité d'utilisateurs, plus sûre qu'une formulation galénique orale détournée, à auto-administrer par le patient sous surveillance médicale, notamment dans des salles de consommation à moindre risque ou des structures formées à l'accompagnement de la réduction des risques liés à l'injection.

7. Article original


Received: 4 August 2018 | Revised: 2 May 2019 | Accepted: 19 July 2019

DOI: 10.1111/bcp.14082

ORIGINAL ARTICLE



Risk assessment of using off-label morphine sulfate in a population-based retrospective cohort of opioid-dependent patients

Célian Bertin^{1,2}  | Jessica Delorme^{1,2} | Marie Riquelme^{1,2} | Hélène Peyri ere³ | Georges Brousse⁴ | Alain Eschali er^{1,2,5} | Denis Ardid^{1,2,5} | Chouki Chenaf^{1,2} | Nicolas Authier^{1,2,5}

¹CHU Clermont-Ferrand, Insem 1107, Neuro-Dol, Service de Pharmacologie médicale, Centres Addictovigilance et Pharmacovigilance, Centre Evaluation et Traitement de la Douleur, Université Clermont Auvergne, Clermont-Ferrand, France

²Observatoire Français des Médicaments Antalgiques (OFMA), CHU Clermont-Ferrand and Université Clermont Auvergne, Clermont-Ferrand, France

³CHU Montpellier, Laboratoire de Pharmacie Clinique, Département de Pharmacologie Médicale et Toxicologie, Centre Addictovigilance, Université de Montpellier, Montpellier, France

⁴CIRCEA, Service de Psychiatrie-addictologie, Université Clermont Auvergne, Clermont-Ferrand, France

⁵Facult e de Médicine, Institut Analgesia, Clermont-Ferrand, France

Correspondence

Céliane Bertin, Service de Pharmacologie médicale, 58 rue Montalembert, BP69, FR - 63003 Clermont-Ferrand.
Email: cbertin@chu-clermontferrand.fr

Funding information

Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, Grant/Award Number: 20145013

Aims: Several addictovigilance studies have described the off-label use of morphine sulfate (MS) for nonchronic pain in opioid use disorder (OUD) patients as an alternative to conventional opioid substitution treatments (OSTs). This study primarily sought to compare the incidence of unintentional opioid-related overdose in the year following the prescription initiation in off-label MS users, compared to OST-maintained patients.

Methods: Sequential cohorts of OUD patients who were regularly dispensed MS, buprenorphine, or methadone, between 1 April 2012 and 31 December 2014, were retrospectively identified using the French nationwide healthcare data system. The incidence of overdoses, deaths, doctor shopping, and complications of a viral, bacterial or thrombotic nature, was compared using the Cox regression method.

Results: Overall, 1075, 20 834 and 9778 OUD patients without chronic-pain were included in the MS, buprenorphine, and methadone cohorts, respectively. Overdose incidence was 3.8 ($P < .01$ [95% confidence interval (CI): 2.1–6.8]) and 2.0 ($P = .02$ [95%CI: 1.1–3.6]) higher in the MS cohort vs buprenorphine and methadone, respectively. Death incidence was 9.1 ($P < .01$ [95%CI: 3.2–25.9]) and 3.9 ($P < .01$ [95%CI: 1.4–10.7]) higher in the MS cohort vs buprenorphine and methadone, respectively. The incidences of other associated risks were significantly higher in the MS group vs OSTs, except for hepatitis C viral infection and thrombotic complications.

Conclusion: This first French comprehensive nationwide study reveals increasing overdose, death, bacterial infection, abuse and diversion risks when off-label MS is initiated as alternative to OST. These results question the relevance of prescribing MS as a safe opioid maintenance treatment, considering its health risk profile.

KEYWORDS

abuse, addiction, misuse, opioid, overdose

The authors confirm that the PI for this paper is Prof. Authier Nicolas, and that he had direct clinical responsibility for patients and databases.

1 | INTRODUCTION

Over the past decade, we have noticed a rise in pharmacovigilance signals associated with increased opioid-related overdose and death in developed countries. These alerts, initially focused on North America, have gradually spread to most industrialized countries, thus becoming a global public health concern.¹⁻⁵ These signals reveal a worrying increase in unintentional intoxications linked to prescribed opioid analgesic overuse, causing many deaths.^{6,7} This has led the US Public Health Agency to declare this situation a *national health emergency*.⁸ While oxycodone is likely to be the most often implicated drug in the USA, other opioid analgesics, such as fentanyl or morphine sulfate (MS), are involved in the worldwide spread.^{2,5,9}

In France, MS is available in rapid- and slow-release oral formulations indicated for severe acute or resistant chronic pain, especially cancer pain. In several European countries like Austria, Luxembourg, Slovenia, Bulgaria and Switzerland, a slow-release oral morphine (SROM) formulation was approved for managing opioid use disorders (OUD).¹⁰ In France, SROM is at times prescribed off-label, outside its analgesic recommendations. MS may then constitute an alternative to opioid substitution treatment (OST) for a minority of OUD patients with insufficient efficacy or undesirable events following conventional OST: high-dose buprenorphine (HDB) or methadone (MTD). These patients are sometimes more relieved by MS. However, as the French monitoring centre for drugs and drug addiction has shown, some OUD patients may misuse the prescribed MS without the prescriber's knowledge. This misuse corresponds more to a *recreational* addictive behaviour than a substitute purpose. Between 2003 and 2006, this *recreational* use increased from 3.2 to 9.0% among users of risk reduction centres, while the proportion of patients using MS as an alternative to OST remained stable during this period.¹¹ While diverted MS use in OUD patients is not entirely new, this phenomenon remained limited until 2011.¹² At that time, for some opioid-dependent drug users, a shortage in heroin led to a reduction in its quality/price ratio and transition to prescribed or black-market MS, for which the quality was constant.¹³ Indeed, by drug users, MS is considered as more easily injectable than MTD, procuring a greater high effect than HDB, which some patients are unable to discontinue despite maintenance treatment.¹⁴

Several studies have investigated SROM formulations as an OST, yielding heterogeneous results. Two meta-analyses were unable to identify sufficient data in the literature to assess the use of MS as OST due to a lack of good-quality studies.^{10,15} No data were found on the risks associated with SROM, especially when administered in an unconventional manner.

Although very few data are so far available pertaining to the MS use in OUD in France, it occurs that, in most cases, oral MS is diverted for intravenous injection.^{16,17} Initial data from the first French supervised drug-injection facility in Paris reported that 47.6% of intravenous drug users were shown to inject oral formulations of MS (Skenan).¹⁸ This finding has meanwhile been confirmed by the results of various field surveys, where 71–93% of MS users in OUD settings reported injecting the drug.^{17,19} This widespread diversion of the

What is already known about this subject

- In France, slow-release oral morphine sulfate is at times prescribed off-label to patients with opioid use disorder after failure or undesirable effects with conventional treatments (methadone or buprenorphine).
- Previous field studies have shown that prescribed oral morphine sulfate is commonly diverted by intravenous injection at high doses, without knowledge of this practice's associated risks.

What this study adds

- Comprehensive data confirm the field findings and clarify the extent of off-label morphine sulfate use in an opioid-dependent setting.
- The increased risk of overdose and death found in the year following the initiation of morphine sulfate in opioid use disorder patients prevents this molecule to be considered a safe alternative to conventional treatments.

initial administration route has become a current public health problem. According to a survey of drug users, the effect of intravenous MS injection is likely to be shorter than that of heroin, resulting in increased injections and the risk of complications, such as overdosing, viral and bacterial infections, and thrombosis.²⁰

Most developed countries worldwide are currently facing a sharp increase in overdosing and deaths associated with prescribed opioid analgesics, which are gradually diverted from their original indications. In France, these MS off-label prescriptions to OUD patients are performed without knowledge of the associated risks, related to both the direct effect of the opioid or its route of administration.

This study primarily sought to compare the incidence of unintentional opioid-related overdose in an OUD cohort, during the year following the prescription initiation of continuous and regular off-label MS, compared to that of HDB or MTD-maintained patients.

2 | METHODS

In the absence of formal guidelines for pharmaco-epidemiological studies, the TREND and RECORD (extension of the existing STROBE guidelines) statements were applied to report the study findings.²¹⁻²³

2.1 | Study plan

This was a population-based retrospective cohort study of nonchronic pain OUD patients treated with MS, HDB or MTD, between 2012 and 2015, using anonymous data collection from the exhaustive French health insurance database.

2.2 | Data source

Data were extracted from the French Nationwide Healthcare Data System (SNDS). This database, widely employed for public health and pharmacoepidemiological purposes, covers 98.8% of the French population, namely more than 66 million people, comprising exhaustive anonymous individual information on administrative, medical and pharmacy data.²⁴ Anonymous identifiers link reimbursement data and hospital admissions, providing discharge diagnoses using the International Statistical Classification of Diseases, 10th revision (ICD-10), and the death registry.

Administrative data comprise individual information on the year of birth, sex, date of death, long-term diseases, free supplemental health insurance, as granted to the unemployed and people with low-income. This latter information can consequently be used as a substitute for low-income status. In the French healthcare system, 30 major chronic diseases have been designated as long-term diseases (LTDs), including diabetes mellitus, cancer, or psychiatric diseases, representing surrogates for comorbidity assessment. Pharmacy data comprise anonymous pharmacy identifiers and exhaustive claims for all reimbursed medicines dispensed in retail pharmacies (quantities supplied, dates of prescription, and dispensation) including opioid analgesics and conventional OSTs. Medicines are identified by their anatomical therapeutic chemical (ATC) codes. Medical data comprise anonymous doctor identifiers and prescribers' specialties. In addition, data on hospital admissions are recorded during the patient hospital stays, with coded diagnoses available based on the ICD-10.

2.3 | Data availability statement

Study approval was obtained from the French National Institute for Health Data (INDS, No. 176) and French Data Protection Agency (CNIL, No. 1946535), which prohibit the data from being disclosed. As a result, research data are not shared by the authors but can be requested from the INDS (website: <https://www.indsante.fr>). The programming code can be made available in raw form on request to the corresponding author.

2.4 | Participants and study data

The lack of recommendations pertaining to MS as a validated OST implies its exclusive dispensing in pharmacies. Only control patients with OST dispensed in pharmacies, available in the database, could be included in the study, representing over 90% of substituted patients in France.²⁵ The remaining patients were given their treatments directly in addictology delivery centres. In accordance with the OST prescription recommendations, the study included all patients aged 15 years or older, male or female, who received the drug of interest at least once between 1 April 2012 and 31 December 2014, with no dispensing during the 3 months prior to inclusion, with the aim to recruit only incident patients. Data were available up to 31 December

2015, allowing for a theoretical follow-up of at least 1 year for each patient (see Supporting information Figure S1).

The index date was defined as the first date of a continuous 90-day sequence, during which the treatment was regularly dispensed, i.e. with <35 days between each pharmacy dispensation. This 35-day threshold corresponds to the French legal obligations on narcotic drugs, which limit the prescription and dispensation of opioid medicines to a maximum of 28 days, without any possibility of renewal without a new prescription, to which 7 days were added in order to avoid recording a prescription discontinuation incorrectly. Patients who met these criteria for at least 90 days were considered regular and continuous substance users and could thus be included.

Strong opioid dispensations were identified using the ATC codes N02AA01 and N02AA51, and HDB or MTD by the ATC codes N07 BC01 and N07 BC02, respectively. The date of each dispensation was collected so as to determine the regularity of use. All the ICD-10 codes used to select patients according to inclusion and exclusion criteria have been detailed in Table S1.

Patients suffering from cancer or receiving palliative care were excluded, as well as chronic-pain condition patients identified through:

- i. specific ICD-10 codes from hospital discharge reports or LTDs for chronic pain or a rheumatic condition for which MS is recommended in France²⁶;
- ii. identification of care dispensed in pain clinics;
- iii. identification of a continuous analgesic prescription other than MS for at least 3 months, was considered as reflecting the management of chronic pain.

OUD patients were defined:

- i. as having been dispensed conventional OSTs (HDB or MTD) at least once;
- ii. on the basis of hospital discharge reports or chronic conditions for an opioid-related disorder ICD-10 code.

Based on our criteria, regular MS users without a diagnosis of chronic pain or opioid use disorders were subjected to further analysis. The youngest (≤ 37 years) of these users, receiving the highest doses (≥ 550 mg/day), had a profile of OUDs rather than chronic pain patients, according to data from a previous French field study.¹² They were therefore included in the OUD MS cohort.

Human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis B virus and hepatitis C virus (HCV) infections were identified from either hospital discharge diagnoses or LTDs. The most common injection-related infectious complications in drug addicts²⁷⁻²⁹ and thrombotic complications (arterial and venous thrombosis, upper and lower limbs)³⁰⁻³² were selected according to literature data and identified based on hospital discharge diagnoses.

Data relating to unintentional opioid intoxication, major psychiatric conditions (LTD-23), alcohol-dependence (by its specific treatments³³; disulfiram, acamprosate, naltrexone and nalmeferne), as well as data on

anxiolytic benzodiazepine (BZD, ATC code N05BA) dispensations were additionally collected.

For control cohorts, patients receiving BHD, MTD or MS dispensations within the 3 months preceding the index date were excluded from the study in an effort to recruit only incident conventional OST patients, excluding those who were in transition from using MS to regular conventional OST.

Cohort 1 comprised all OUD incident patients starting a continuous sequence of MS between 1 April 2012 and 31 December 2014. Cohorts 2 and 3 included all opioid-maintained incident patients starting a continuous sequence of HDB or MTD, respectively, between 1 April 2012 and 31 December 2014, without MS dispensation within the 3 months before the index date. The absence of chronic pain will no longer be mentioned, since chronic pain patients were systematically excluded from the study.

2.5 | Doctor shopping

Doctor shopping behaviour (DSB) is defined as the practice of obtaining overlapping prescriptions for a drug of interest from 1 or more physicians and multiple different pharmacies in an effort to get an increased amount of prescribed medication.^{34,35} This behaviour is usually associated with a high level of misuse, abuse and diversion.³⁶⁻⁴⁰ The threshold of at least 1 day of overlap, at least 2 different prescribers, and at least 3 different pharmacies was chosen, for it has been applied in previous research, which mainly assessed DSB pertaining to analgesic opioids.^{41,42}

2.6 | Outcome measures

The primary outcome was the incidence of unintentional opioid overdosing in the MS cohort vs OST cohorts 1 year after the patient had become a regular user (i.e. 1 year and 3 months after the index date). Secondary outcomes were the 1-year incidence of all-cause death, DSB and injection-related complications (HCV seroconversion, bacterial infections and thrombosis).

2.7 | Statistical analyses

The data were expressed as frequency and associated percentage for categorical variables and as mean \pm standard deviation or median and interquartile range for quantitative variables, depending on their statistical distribution (normality studied using the Shapiro–Wilk test).

Comparisons between cohorts were carried out using the χ^2 test or Fisher's exact test for categorical data, as appropriate; for continuous variables, analyses of variances were performed, with the Kruskal–Wallis test employed when normality was rejected.

Survival analyses were performed to assess the delay between the occurrence of complications associated with MS misuse and the prescription initiation. Death, cessation of continuous and regular dispensations, or appearance of MS and OST concurrent prescriptions constituted censorship criteria. The appearance of 1 of these

censorship criteria resulted in the study being stopped for the patient concerned. Otherwise, survival analyses were pursued until the end of the year following regular MS or OST use. Survival curves were plotted using the Kaplan–Meier method. The same method was applied to analyse time-to-death, doctor shopping, HCV seroconversion, and infectious or thrombotic complications.

Crude incidences with 95% confidence intervals (95%CI) were calculated per 100 000 persons per year, for each of the study's objectives.

Multivariate analyses were performed using the Cox model to analyse MS and OST exposure in relation with opioid intoxication, death, DSB, HCV, and infectious or thrombotic complications after adjusting for age, sex, socioeconomic status, chronic alcohol consumption, concurrent BZD use (defined as receiving at least 1 BZD delivery during the period in which the prescribed opioid was regularly delivered), as well as major chronic somatic or psychiatric comorbid disease. These Cox's proportional risk regression results are expressed as hazard ratios with their 95% confidence interval.

The results' reliability was reinforced by 2 falsification analyses, performed on 2 criteria independent of the study objectives, the comorbidities expected in these populations and the treatments involved. The control events selected were the incidence of asthma and primary hypertension. In the absence of any difference, these falsification analyses make it possible to affirm that the significant differences obtained for the study objectives do not result from a selection bias not controlled by adjustment methods between cohorts.

All statistical analyses were performed using SAS-9.3 (SAS Institute, USA) and STATA-14.1 (StataCorp, USA).

3 | RESULTS

Between April 2012 and December 2014, 1075 OUD patients were included in the MS cohort, with 20 834 HDB-maintained patients and 9778 MTD-maintained patients in the second and third cohorts, respectively (see flowchart in Figure 1). The median length of time each cohort received continuous and regular treatment according to our criteria was comparable between MS (234 days) and buprenorphine (259 days), yet higher for MTD patients (451.5 days; Table 1).

3.1 | Patient characteristics

The sociodemographic and health characteristics of the patients included in the 3 cohorts are shown in Table 1. No significant difference was observed for age ($P = .5$) and sex ($P = .07$) between MS and HDB patients. Compared to HDB and MTD patients, MS patients were more frequently low-incomers ($P < .01$) and had more comorbidities ($P < .01$) consisting of mental health disorders, alcohol dependence, HIV, HCV, and hepatitis B virus complications, yet lower concurrent BZD prescriptions ($P < .01$).

3.2 | Hospital admissions for unintentional opioid overdose (Figure 2)

The overall crude opioid overdose incidence was 4.3 (95%CI: 2.5–7.2), 0.9 (95%CI: 0.7–1.1) and 1.4 (95%CI: 1.1–1.9) per 100 000 patient-



FIGURE 1 Flowchart of morphine sulfate, buprenorphine and methadone cohorts

TABLE 1 Characteristics of patients included in the morphine sulfate and control cohorts

	Cohort 1 Continuous morphine sulfate, no OST current use, opioid-dependent n = 1075	Cohort 2 Continuous buprenorphine, no morphine sulfate prior or current use n = 20 834	Cohort 3 Continuous methadone, no morphine sulfate prior or current use n = 9778	P-value
Age (y),				
Mean ± SD	34.7 ± 8.7	34.5 ± 9.1	33.5 ± 8.2	<.0001
Sex, % (n)				
Male	76.6 (823)	79.0 (16 453)	71.8 (7018)	<.0001
Low-income status, % (n)	44.3 (476)	26.7 (5556)	24.2 (2361)	<.0001
History of HIV, % (n)	2.0 (21)	0.5 (100)	0.6 (58)	<.0001
History of HBV, % (n)	0.8 (9)	0.2 (49)	0.3 (25)	<.0001
History of HCV, % (n)	13.4 (144)	3.5 (724)	4.9 (479)	<.0001
Mental health disorders, % (n)	19.7 (212)	9.0 (1873)	9.6 (938)	<.0001
Alcohol dependence, % (n)	18.1 (194)	9.4 (1958)	7.0 (687)	<.0001
Concurrent benzodiazepines prescription, % (n)	22.1 (238)	28.6 (5961)	27.6 (2698)	<.0001
Median daily dose, mg [IQR]	553.0 [250.1–881.0]	9.5 [5.4–16.6]	46.7 [30.2–68.2]	
Median length of treatment, days [IQR]	234.0 [142.0–436.0]	259.0 [148.0–503.0]	451.5 [233.0–787.0]	<.0001

HIV: human immunodeficiency virus; HBV: hepatitis B virus; HCV: hepatitis C virus; IQR: interquartile range; OST: opioid substitution therapy; SD: standard deviation.

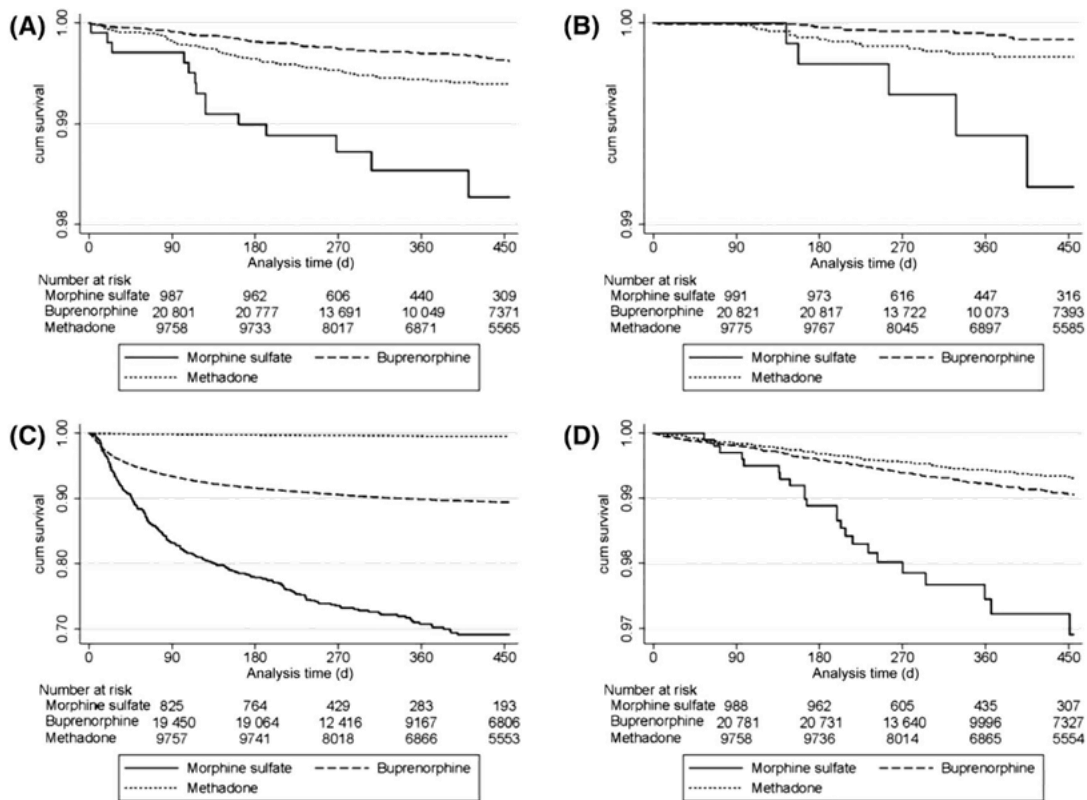


FIGURE 2 Kaplan-Meier survival curves for the primary (A, overdose related hospitalization) and statistically significant secondary outcomes (B, all-cause mortality; C, doctor shopping behaviour; D, bacterial infection related hospitalization)

TABLE 2 Overall crude incidences per 100 000 patients-years, by cohort

	Cohort 1 Continuous morphine sulfate, no OST current use, opioid-dependent		Cohort 2 Continuous buprenorphine, no morphine sulfate prior or current use		Cohort 3 Continuous methadone, no morphine sulfate prior or current use		P-value
	Incidence	95% CI	Incidence	95% CI	Incidence	95% CI	
Unintentional opioid overdose	4.3	[2.5–7.2]	0.9	[0.7–1.1]	1.4	[1.1–1.9]	<.0001
All-cause mortality	1.5	[0.6–3.6]	0.2	[0.1–0.3]	0.4	[0.2–0.7]	<.0001
Doctor shopping behaviour	106.0	[94.2–119.4]	31.1	[29.8–32.4]	1.2	[0.9–1.6]	<.0001
Hepatitis C virus diagnosis	5.5	[3.5–8.7]	2.5	[2.1–2.9]	3.1	[2.6–3.7]	.0015
Bacterial infection	7.0	[4.7–10.6]	2.2	[1.8–2.5]	1.6	[1.2–2.0]	<.0001
Thrombotic complication	13.3	[9.8–17.9]	8.1	[7.4–8.8]	8.4	[7.5–9.4]	.0068

OST: opioid substitution therapy; 95% CI: 95% confidence interval.

years (/100 000 p-y) in the MS, HDB and MTD cohorts, respectively (Table 2). When adjusted, the 1-year overdose risk in the cohort starting continuous MS was 3.8 higher compared to HDB ($P < .01$ [95%CI: 2.1–6.8]) and 2.0 vs MTD ($P = .02$ [95%CI: 1.1–3.6]).

3.3 | All-cause mortality (Figure 2)

The overall crude all-cause mortality incidence was 1.5 (95%CI: 0.6–3.6), 0.2 (95%CI: 0.1–0.3), and 0.4 (95%CI: 0.2–0.7)/100 000 p-y in the MS, HDB and MTD cohorts, respectively (Table 2). When adjusted, the 1-year all-cause mortality risk in the cohort starting

continuous MS was 9.1 greater compared to HDB ($P < .01$ [95%CI: 3.2–25.9]) and 3.9 vs MTD ($P < .01$ [95%CI: 1.4–10.7]).

3.4 | DSB (Figure 2)

The overall crude DSB incidence was 106.0 (95%CI: 94.2–119.4), 31.1 (95%CI: 29.8–32.4) and 1.2 (95%CI: 0.9–1.6) /100 000 p-y in MS, HDB and MTD cohorts, respectively (Table 2). When adjusted, the 1-year DSB in the cohort starting continuous MS was 2.9 more frequent compared to HDB ($P < .01$ [95%CI: 2.6–3.3]) and 66.8 vs MTD ($P < .01$ [95%CI: 48.5–91.9]).

3.5 | Complications arising from intravenous injection

The overall crude HCV seroconversion incidence (Supporting information Figure S2) was 5.5 (95%CI: 3.5–8.7), 2.5 (95%CI: 2.1–2.9) and 3.1 (95%CI: 2.6–3.7) /100 000 p-y in MS, HDB and MTD cohorts, respectively (Table 2). When adjusted, the 1-year HCV seroconversion risk in the cohort starting continuous MS was 1.6 greater compared to HDB ($P = .06$ [95%CI: 1.0–2.6]) and 1.1 vs MTD ($P = .7$ [95%CI: 0.7–1.8]).

The overall crude incidences of hospitalizations for bacterial infection (Figure 2) were 7.0 (95%CI: 4.7–10.6), 2.2 (95%CI: 1.8–2.5) and 1.6 (95%CI: 1.2–2.0) /100 000 p-y in MS, HDB, and MTD cohorts, respectively (Table 2). When adjusted, 1-year risk of hospitalizations for bacterial infection in cohort starting continuous MS was 2.8-times greater compared to HDB ($P < .01$ [95%CI: 1.8–4.4]) and 3.6 vs MTD ($P < .01$ [95%CI: 2.2–5.9]).

The overall crude incidences of thrombotic-related hospitalizations (Supporting information Figure S2) were 13.3 (95%CI: 9.8–17.9), 8.1 (95%CI: 7.4–8.8), and 8.4 (95%CI: 7.5–9.4) /100 000 p-y in the MS, HDB, and MTD cohorts, respectively (Table 2). When adjusted, the 1-year risk of thrombotic-related hospitalizations in the cohort starting continuous MS was 1.4-times greater compared to HDB ($P = .06$ [95%CI: 1.0–1.9]) and 1.3 vs MTD ($P = .14$ [95%CI: 0.9–1.8]).

3.6 | Falsification analysis

When adjusted, the 1-year asthma risk in the cohort starting continuous MS was 1.0 compared to HDB ($P = .97$ [95%CI: 0.3–3.3]) and 1.1 vs MTD ($P = .83$ [95%CI: 0.3–3.8]). The 1-year primary hypertension risk in the cohort starting continuous MS was 1.6 greater compared to HDB ($P = .32$ [95%CI: 0.6–3.8]) and 1.3 vs MTD ($P = .56$ [95%CI: 0.5–3.3]).

4 | DISCUSSION

This is the first comprehensive population-based study to be conducted nationwide in France, which focuses on the opioid-overdose incidence in OUD patients, in the year following regular off-label MS use. Our results reveal an increased risk of overdosing that requires hospital care in this population compared to control patients who initiate conventional OST. This increased risk questions off-label MS safety, because it does not allow for a dose reduction similar to that described in the literature for patients who initiate conventional OSTs.^{43,44} This higher risk can be partly explained by the high prevalence of intravenous MS use, as well as common association with alcohol abuse disorders and concomitant BZD prescriptions, with well-established risks reported in the literature.^{45,46} Our results regarding BZD prescriptions are consistent with European data,⁴⁷ but we found a lower BZD prescription prevalence in the MS cohort compared to controls. This contrasts with the increased prevalence detected in the MS cohort of mental health and alcohol use disorders, for which BZDs are commonly employed. The psychotropic effect of MS has

been demonstrated though an improvement in mood and anxiety, sleep quality and general well-being scores revealed in studies evaluating MS as an OST alternative.^{48–53} By contrast, the guidelines for OUD management recommend a multidisciplinary approach, integrating psychiatric comorbidities. Because the management of the latter commonly involves the prescription of BZD, this may contribute to the increased prevalence of BZD use observed in the control cohorts.^{54,55}

This study uncovered a significantly higher incidence of all-cause mortality in MS patients compared to controls. The low mortality rate observed in the control cohorts should encourage offering OUD patients 1 of the 2 validated OSTs rather than MS as first-line treatment, in order to reduce their risk of death. However, this low occurrence of overdosing and death during our study period should not encourage us to hastily conclude that France is not yet, or will never be, affected by this problem. The latest European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) report clearly indicates an increase in prescribed opioids being involved in overdose-deaths, currently affecting northern European countries, in a young male population similar to that of our study.⁵⁶ In the EMCDDA report, the average age of the deceased patients was 39 years, therefore higher than that of our included patients, which may mean that the risk of death from a morphine overdose may appear later in the follow-up, not in the year following initiation, unlike conventional OSTs where the risk is increased at the beginning of treatment,⁵⁷ especially for MTD.

Our results have revealed an increased DSB risk in the MS cohort compared to the controls, particularly affecting MTD-maintained patients. This is to be accounted for, in France, by the very low DSB scores for MTD compared to buprenorphine, because of a more flexible prescription framework, rendering it more accessible despite its easier diversion in form of snorting or injections.⁵⁸ DSB reflects the user's need to obtain ever-increasing doses of drugs in order to maintain their psychoactive effects and additional efficacy, in spite of the habituation that develops during regular substance exposure. It has been shown that a high DSB score correlates with an increased risk of death and overdose.^{37,40,58,59} The high scores found in France could hint towards an increase in misuse of prescribed opioids, similar to that observed in the USA in the late 1990's, prior to the emergence of the current peak of overdoses and deaths.^{39,60}

The risk of bacterial infection was shown to be increased in the MS cohort compared to the controls. This result is in line with the persistent use of the intravenous route, as suspected in previous French field studies, for both recreational and substitutive MS.^{12,17} The first-line prescription of a conventional OST is likely to reduce the practice of intravenous injections,^{61–64} without always allowing its total abandonment. This can be explained by the susceptibility to addictive behaviour, which is less accessible to drug therapy.^{65–70} Our study demonstrated no significant between-group difference in hepatitis C virus or thrombotic events reported in the 3 groups. This nonsignificant difference is to be balanced by the observation that our study analyses are based on the diagnostic codes assigned at the end of hospitalization. For these 2 risks, complications that were serious enough to lead to hospitalization as recorded in the database might have occurred later in the course of the disease and not

necessarily in the year following the beginning of management. In any case, associated infectious comorbidities must be detected and promptly treated throughout the follow-up.

These results are instrumental in defining lines for both improving practices and reducing risks. To reduce overdoses and deaths, assessing these risks according to each user's practices appears essential, as well as improving the information provided to the patients and their families as for the clinical signs to be searched for and rescue action to be taken. These measures require the widespread prescription of naloxone rescue kits, as well as the training of users and persons likely to be exposed to overdoses to reduce life-threatening risks pending assistance.⁷¹⁻⁷³ In addition, referring these complex patients to specialized addictology centres rather than primary care facilities would provide them with the opportunity to benefit from a supervised and fractioned treatment dispensation, along with regular global and multidisciplinary follow-up, comprising medical, psychological, educational therapy workshops, and social support, on account of their significant precariousness.⁷²⁻⁷⁴

The systematic use of a prescription monitoring programme, such as those used in the USA, would enable us to follow the treatment pathway in an effort to reduce medical nomadism and overlapping prescriptions.⁷⁵⁻⁷⁸ The protocolization of care with the appointment of a referring prescribing physician, in agreement with the social security medical officer, would in addition reinforce the fight against medical nomadism.

As for preventing intravenous injections, the use of abuse-deterrent formulations, thus limiting misuse, would help control the administration route of the prescribed drug.⁷⁹⁻⁸¹ However, intravenous injections can represent a behavioural addiction that is difficult to overcome for some patients. Therefore, stopping it abruptly cannot be imposed due to the risk of seeing them return to heroin.^{82,83} To maintain these patients in care, it should be possible to offer them a transitional stage, namely the prescription of a galenic formulation adapted to the intravenous route, which they could administer under medical supervision in a lower-risk consumption room, with dispensation of free sterile injection kits.

For the interpretation of these results, the limitations and strengths of the study design must be considered. Concerning the general methodology, a conventional observational study with field recruitment would have been able to only include a small proportion of relevant patients, particularly in a small and marginalized population, such as that of our study. Given this case scenario, the risk would then be to create unrepresentative cohorts, leading to erroneous results. The SNDS renders it possible to achieve greater exhaustiveness compared to field studies, although with certain limitations. One of the main study limitations is the inherent nature of the data collected corresponding to reimbursement figures. With such a design, it is possible to only include patients benefiting from pharmacies dispensing without recruiting those who illegally buy the drugs on the black market from drug dealers, potentially being the most marginalized. Additionally, the SNDS includes inpatient data. Thus, information on overdosing managed by emergency medical assistance services without hospitalization (i.e. a stay of <24 hours in hospital) was not considered. Regarding mortality,

as the database does not contain the cause of death, it was therefore impossible to precisely know whether death was directly related to the substance or its use. Nevertheless, these limitations are only associated with an underestimation of the cohorts' sizes and risks, to which MS users are likely to be exposed.

The strengths of the study stem from its ability to recruit large numbers of people so as to achieve near comprehensiveness nationwide. These large cohorts increase the reliability of the results obtained, as compared to previously published French field studies. These previous studies do attest to the good validity of our algorithm, enabling us to recruit comparable patients in terms of age, sex-ratio and daily dosage, despite the restrictive selection criteria and unavailability of data from the database for maximally 10% of patients who directly benefit from their OST dispensation in an addictology centre.^{12,17} In OST cohorts, age, sex-ratio and daily dosage were consistent with a recent French pharmaco-epidemiological study⁸⁴ and quite comparable among the 3 OUD cohorts. The falsification analyses conducted reinforce the reliability of the results obtained, showing that the differences observed between cohorts are not the result of selection bias. The cumulative high doses found in the MS cohort were comparable to those retrieved in previous clinical studies evaluating MS as maintenance therapy vs MTD.^{50,52,85-87}

5 | CONCLUSION

The results of this first national pharmaco-epidemiological study demonstrate an increased risk of overdose, death, DSB, and bacterial infections within the year following the off-label MS initiation in OUD patients.

The increased risks revealed here, as well as the global context of overdosing and deaths linked to prescribed opioids, must attract prescriber vigilance and remind us that MS off-label use should be a third-line treatment, administered only after failure of or major intolerance to buprenorphine and MTD. To limit complications and misuse, prescribing should be performed within a protocolized, multidisciplinary and supervised management setting in specialized addictology centres rather than in primary care services. Finally, these results raise the question as to whether we should propose an adapted injectable substitution, which is safer than a diverted oral galenic formulation, to be self-administered by the user under medical supervision, in lower-risk consumption rooms.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was part of the POMA project (Prescription Opioids Misuse Assessment in chronic pain patients), funded by the French National Agency for Medicines and Health Products Safety (ANSM: *Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé* – Grant number 20145013). The financial sponsor of this work played no role in the design and conduct of the study, or in the data collection, management, analysis, or interpretation. The sponsor had no role in the preparation or review of the manuscript or in the decision to submit.

COMPETING INTERESTS

G.B. received sponsorship to attend scientific meetings and speaker honoraria from Indivior. The other authors have no competing interests to declare.

CONTRIBUTORS

Conceptualization and methodology: C.B., J.D., M.R., C.C., N.A. Software and data extraction: C.B., J.D. Formal analysis: C.B., M.R. Validation and supervision: G.B., C.C., N.A. Writing of manuscript: C.B. Revision of manuscript: C.B., J.D., M.R., H.P., G.B., C.C., N.A. Project administration and funding acquisition: A.E., D.A., N.A.

ORCID

Célian Bertin  <https://orcid.org/0000-0002-2393-7061>

REFERENCES

- Fareed A, Stout S, Casarella J, Vayalappalli S, Cox J, Drexler K. Illicit opioid intoxication: diagnosis and treatment. *Subst Abuse Res Treat*. 2011;5:17-25.
- Novak SP, Håkansson A, Martinez-Raga J, Reimer J, Krotki K, Varughese S. Nonmedical use of prescription drugs in the European Union. *BMC Psychiatry*. 2016;16(1):274.
- Giraudon I, Lowitz K, Dargan PI, Wood DM, Dart RC. Prescription opioid abuse in the UK. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76(5):823-824.
- Roxburgh A, Hall WD, Dobbins T, et al. Trends in heroin and pharmaceutical opioid overdose deaths in Australia. *Drug Alcohol Depend*. 2017;179:291-298.
- Martins SS, Sampson L, Cerdá M, Galea S. Worldwide prevalence and trends in unintentional drug overdose: a systematic review of the literature. *Am J Public Health*. 2015;105(11):e29-e49.
- Paulozzi LJ, Budnitz DS, Xi Y. Increasing deaths from opioid analgesics in the United States. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006;15(9):618-627.
- Warner M, Chen LH, Makuc DM. Increase in fatal poisonings involving opioid analgesics in the United States, 1999-2006. *NCHS Data Brief*. 2009;22:1-8.
- Lancet T. The opioid crisis in the USA: a public health emergency. *The Lancet*. 2017;390(10107):2016.
- Martins SS, Ghandour LA. Nonmedical use of prescription drugs in adolescents and young adults: not just a Western phenomenon. *World Psychiatry*. 2017;16(1):102-104.
- Jegu J, Gallini A, Soler P, Montastruc J-L, Lapeyre-Mestre M. Slow-release oral morphine for opioid maintenance treatment: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71(6):832-843.
- Cadet-Taïrou A, Gandilhon M, Toufik A, Evrard I. Phénomènes émergents liés aux drogues en 2005 - Septième rapport national du dispositif TREND. OFDT [Internet]. Saint-Denis: OFDT; 2007 Jan [cited 2016 Dec 10]. Available from: <http://www.ofdt.fr/publications/collections/rapports/rapports-d-etudes/rapports-detudes-ofdt-parus-en-2007/phenomenes-emergents-lies-aux-drogues-en-2005-septieme-rapport-national-du-dispositif-trend-janvier-2007/> (Archived at www.webcitation.org/6w6KEplam)
- Peyriere H, Eiden C, Micallef J, Lapeyre-Mestre M, Faillie J-L, Blayac J-P. Slow-release oral morphine sulfate abuse: results of the postmarketing surveillance systems for psychoactive prescription drug abuse in France. *Eur Addict Res*. 2013;19(5):235-244.
- Lahaie E, Cadet-Taïrou A. Héroïne - composition, prix, connaissances des usagers. mai 2014 - OFDT [Internet]. Saint Denis: OFDT; 2014 May [cited 2016 Dec 11]. Available from: <http://www.ofdt.fr/publications/collections/rapports/rapports-d-etudes/rapports-detudes-ofdt-parus-en-2014/heroine-composition-prix-connaissances-des-usagers-mai-2014/> (Archived at <http://www.webcitation.org/6w6KPLpG0>)
- Cadet-Taïrou A, Gandilhon M. Morphine sulphate consumption by French drug users: Recent trends (2012-2013) [Internet]. Saint Denis: OFDT; 2014 Jul [cited 2018 Aug 14]. Available from: https://bdoc.ofdt.fr/doc_num.php?explnum_id=20011 (Archived at <http://www.webcitation.org/71iPBwMWQ>)
- Ferri M, Minozzi S, Bo A, Amato L. Slow-release oral morphine as maintenance therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6:CD009879.
- Nordmann S, Pradel V, Lapeyre-Mestre M, et al. Doctor shopping reveals geographical variations in opioid abuse. *Pain Physician*. 2013;16(1):89-100.
- Peyriere H, Nogue E, Eiden C, et al. Evidence of slow-release morphine sulfate abuse and diversion: epidemiological approaches in a French administrative area. *Fundam Clin Pharmacol*. 2016;30(5):466-475.
- Avril E. Premier bilan de l'ouverture de la première salle de consommation à moindre risque [Internet]. 2017 [cited 2017 Feb 13]. Available from: <http://www.addictoscope.fr/cgi-bin/pb.pl?x=fa36d1f5b9c9d763fe979eb648a520d358593702ae36cd2e9509087f08c2869fda57fa684f58e67d0bc6336b5c6f3fdc48c05ddefc62e1f10de661a0b83e7c3f8d9c1f539d7e566f626ab18047fbc4cfce44dee781fac188b0f299c38950e84a008cbc44f067d194eb250dc1f1318050a78380152adfaaa30593ef3e5d9704e9>
- Cadet-Taïrou A, Gandilhon M, Lahaie E, Chalumeau M, Coquelin A. Drogues et usages de drogues en France - État des lieux et tendances récentes 2007-2009 [Internet]. OFDT; 2010 Jan [cited 2016 Dec 10]. Available from: <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/epfxacq1.pdf> (Archived at <http://www.webcitation.org/6wOIOYGOL>)
- Schléret Y, Olivier R, Baiteau S, Bailly F, Monzel M. Rapport de site Trend-Metz (Lorraine), 2008 [Internet]. ORSAS Lorraine; 2009 Jun [cited 2016 Dec 11]. Available from: <http://www.ofdt.fr/ofdt/fr/trend/metz08.pdf> (Archived at <http://www.webcitation.org/6w6LHvcrX>)
- Benchimol EI, Smeeth L, Guttman A, et al. The REporting of studies conducted using observational routinely-collected health data (RECORD) statement. *PLoS Med*. 2015;12(10):e1001885.
- Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. TREND group. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health*. 2004;94(3):361-366.
- Nicholls SG, Quach P, von Elm E, et al. The REporting of studies conducted using observational routinely-collected health data (RECORD) statement: methods for arriving at consensus and developing reporting guidelines. *PLoS One*. 2015;10(5):e0125620.
- Bezin J, Duong M, Lassalle R, et al. The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26(8):954-962.
- Brisacier A-C, Collin C. Les traitements de substitution aux opiacés en France: données récentes [Internet]. OFDT; 2014 Oct [cited 2018 Aug 14] p. 6. Report No.: 94. Available from: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/efxbua.pdf> (Archived at <http://www.webcitation.org/71iP4y9Bf>)
- Moisset X, Trouvin A-P, Tran V-T, et al. Utilisation des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse chez l'adulte. Recommandations françaises de bonne pratique clinique par consensus formalisé (SFETD). *Douleurs Eval Diagn Trait*. 2016;17(3):145-160.

27. Dally S, Thomas G, Danan M. Candidiasis in heroin abusers. *Br Med J Clin Res Ed.* 1983;287(6404):1549.
28. Tunkel AR, Pradhan SK. Central nervous system infections in injection drug users. *Infect Dis Clin.* 2002;16(3):589-605.
29. Brettle RP. Infection and injection drug use. *J Infect.* 1992;25(2):121-131.
30. Cornford CS, Mason JM, Inns F. Deep vein thromboses in users of opioid drugs: incidence, prevalence, and risk factors. *Br J Gen Pract.* 2011;61(593):e781-e786.
31. Del Giudice P. Cutaneous complications of intravenous drug abuse. *Br J Dermatol.* 2004;150(1):1-10.
32. Kwiatkowska W, Knysz B, Gašiorowski J, Witkiewicz W. Deep vein thrombosis of the lower limbs in intravenous drug users. *Postepy Hig Med Doswiadczalnej Online.* 2015;69:510-520.
33. Rolland B, Paille F, Gillet C, et al. Pharmacotherapy for alcohol dependence: the 2015 recommendations of the French alcohol society, issued in partnership with the European Federation of Addiction Societies. *CNS Neurosci Ther.* 2016;22(1):25-37.
34. Sansone RA, Sansone LA. Doctor shopping. *Innov Clin Neurosci.* 2012;9(11-12):42-46.
35. Cepeda MS, Fife D, Berwaerts J, Friedman A, Yuan Y, Mastrogianni G. Doctor shopping for medications used in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: shoppers often pay in cash and cross state lines. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2015;41(3):226-229.
36. Chenaf C, Kabore J-L, Delorme J, et al. Codeine shopping behavior in a retrospective cohort of chronic noncancer pain patients: incidence and risk factors. *J Pain.* 2016;17(12):1291-1301.
37. Peirce GL, Smith MJ, Abate MA, Halverson J. Doctor and pharmacy shopping for controlled substances. *Med Care.* 2012;50(6):494-500.
38. Cepeda MS, Fife D, Chow W, Mastrogianni G, Henderson SC. Assessing opioid shopping behaviour: a large cohort study from a medication dispensing database in the US. *Drug Saf.* 2012;35(4):325-334.
39. McDonald DC, Carlson KE. Estimating the prevalence of opioid diversion by "doctor shoppers" in the United States. *PLoS ONE.* 2013;8(7):e69241.
40. Yang Z, Wilsey B, Bohm M, et al. Defining risk of prescription opioid overdose: pharmacy shopping and overlapping prescriptions among long-term opioid users in medicaid. *J Pain.* 2015;16(5):445-453.
41. 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(2):158-164.
42. 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(1):112-117.
43. Clausen T, Waal H, Thoresen M, Gossop M. Mortality among opiate users: opioid maintenance therapy, age and causes of death. *Addiction.* 2009;104(8):1356-1362.
44. Clausen T, Anchersen K, Waal H. Mortality prior to, during and after opioid maintenance treatment (OMT): a national prospective cross-registry study. *Drug Alcohol Depend.* 2008;94(1-3):151-157.
45. Jones JD, Mogali S, Comer SD. Polydrug abuse: a review of opioid and benzodiazepine combination use. *Drug Alcohol Depend.* 2012;125(1-2):8-18.
46. Sun EC, Dixit A, Humphreys K, Darnall BD, Baker LC, Mackey S. Association between concurrent use of prescription opioids and benzodiazepines and overdose: retrospective analysis. *BMJ.* 2017;356:j760.
47. Lavie E, Fatséas M, Denis C, Auriacombe M. Benzodiazepine use among opiate-dependent subjects in buprenorphine maintenance treatment: correlates of use, abuse and dependence. *Drug Alcohol Depend.* 2009;99(1-3):338-344.
48. Eder H, Jagsch R, Kraigher D, Primorac A, Ebner N, Fischer G. Comparative study of the effectiveness of slow-release morphine and methadone for opioid maintenance therapy. *Addiction.* 2005;100(8):1101-1109.
49. Vasilev GN, Alexieva DZ, Pavlova RZ. Safety and efficacy of Oral slow release morphine for maintenance treatment in heroin addicts: a 6-month open noncomparative study. *Eur Addict Res.* 2006;12(2):53-60.
50. Kastelic A, Dubajic G, Strbad E. Slow-release oral morphine for maintenance treatment of opioid addicts intolerant to methadone or with inadequate withdrawal suppression. *Addiction.* 2008;103(11):1837-1846.
51. Bond AJ, Reed KD, Beavan P, Strang J. After the randomised injectable opiate treatment trial: post-trial investigation of slow-release oral morphine as an alternative opiate maintenance medication. *Drug Alcohol Rev.* 2012;31(4):492-498.
52. Mitchell TB, White JM, Somogyi AA, Bochner F. Slow-release oral morphine vs methadone: a crossover comparison of patient outcomes and acceptability as maintenance pharmacotherapies for opioid dependence. *Addiction.* 2004;99(8):940-945.
53. Winklbaur B, Jagsch R, Ebner N, Thau K, Fischer G. Quality of life in patients receiving opioid maintenance therapy. A comparative study of slow-release morphine vs methadone treatment. *Eur Addict Res.* 2008;14(2):99-105.
54. Nicholls L, Bragaw L, Ruetsch C. Opioid dependence treatment and guidelines. *J Manag Care Pharm.* 2010;16(1):14-21.
55. Ward J, Hall W, Mattick RP. Role of maintenance treatment in opioid dependence. *The Lancet.* 1999;353(9148):221-226.
56. European Drug Report 2018: Trends and Developments [Internet]. Lisbon: EMCDDA; 2018 Jun p. 96. (EMCDDA, editor. European Drug Report). Available from: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2018> (Archived at <http://www.webcitation.org/77Ct6nNrs>)
57. Sordo L, Barrio G, Bravo MJ, et al. Mortality risk during and after opioid substitution treatment: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ.* 2017;357:j1550.
58. Delorme J, Chenaf C, Kabore J-L, et al. Incidence of high dosage buprenorphine and methadone shopping behavior in a retrospective cohort of opioid-maintained patients in France. *Drug Alcohol Depend.* 2016;162:99-106.
59. King NB, Fraser V, Boikos C, Richardson R, Harper S. Determinants of increased opioid-related mortality in the United States and Canada, 1990-2013: a systematic review. *Am J Public Health.* 2014;104(8):e32-e42.
60. Han H, Kass PH, Wilsey BL, Li C-S. Increasing trends in schedule II opioid use and doctor shopping during 1999-2007 in California. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014;23(1):26-35.
61. Strathdee SA, Stockman JK. Epidemiology of HIV among injecting and non-injecting drug users: current trends and implications for interventions. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2010;7(2):99-106.
62. Mathers BM, Degenhardt L, Phillips B, et al. Global epidemiology of injecting drug use and HIV among people who inject drugs: a systematic review. *The Lancet.* 2008;372(9651):1733-1745.
63. Nelson P, Mathers B, Cowie B, et al. The epidemiology of viral hepatitis among people who inject drugs: results of global systematic reviews. *Lancet.* 2011;378(9791):571-583.
64. Hickman M, Martin NK, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Hepatitis C among drug users in Europe:

- epidemiology, treatment and prevention. Luxembourg: Publications Office; 2016 [cited 2017 May 27]. Available from: www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/2953/TDXD16002ENN_final_web.pdf (Archived at <http://www.webcitation.org/6w6NOBZs0>)
65. 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(6):450-458.
 66. Jenkinson RA, Clark NC, Fry CL, Dobbin M. Buprenorphine diversion and injection in Melbourne, Australia: an emerging issue? *Addict Abingdon Engl*. 2005;100(2):197-205.
 67. Guichard A, Lert F, Calderon C, et al. Illicit drug use and injection practices among drug users on methadone and buprenorphine maintenance treatment in France. *Addiction*. 2003;98(11):1585-1597.
 68. 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 Alcohol Depend*. 2003;69(2):175-181.
 69. Obadia Y, Perrin V, Feroni I, Vlahov D, Moatti JP. Injecting misuse of buprenorphine among French drug users. *Addiction*. 2001;96(2):267-272.
 70. 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.
 71. Strang J, Powis B, Best D, et al. Preventing opiate overdose fatalities with take-home naloxone: pre-launch study of possible impact and acceptability. *Addiction*. 1999;94(2):199-204.
 72. Heavey SC, Burstein G, Moore C, Homish GG. Overdose education and naloxone distribution program attendees: who attends, what do they know, and how do they feel? *J Public Health Manag Pract JPHMP*. 2018;24(1):63-68.
 73. Walley AY, Xuan Z, Hackman HH, et al. Opioid overdose rates and implementation of overdose education and nasal naloxone distribution in Massachusetts: interrupted time series analysis. *BMJ*. 2013; 346:f174. <https://doi.org/10.1136/bmj.f174>
 74. Huhn AS, Garcia-Romeu AP, Dunn KE. Opioid overdose education for individuals prescribed opioids for pain management: randomized comparison of two computer-based interventions. *Front Psych*. 2018;9:34. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00034>
 75. Davis CS, Pierce M, Dasgupta N. Evolution and convergence of state Laws governing controlled substance prescription monitoring programs, 1998-2011. *Am J Public Health*. 2014;104(8):1389-1395.
 76. Bao Y, Pan Y, Taylor A, et al. Prescription drug monitoring programs are associated with sustained reductions in opioid prescribing by physicians. *Health Aff Proj Hope*. 2016;35(6):1045-1051.
 77. Katz N, Panas L, Kim M, et al. Usefulness of prescription monitoring programs for surveillance—analysis of schedule II opioid prescription data in Massachusetts, 1996-2006. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010;19(2):115-123.
 78. Fink DS, Schleimer JP, Sarvet A, et al. Association between prescription drug monitoring programs and nonfatal and fatal drug overdoses: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2018;168(11):783-790.
 79. Hale ME, Moe D, Bond M, Gasior M, Malamut R. Abuse-deterrent formulations of prescription opioid analgesics in the management of chronic noncancer pain. *Pain Manag*. 2016;6(5):497-508.
 80. Moorman-Li R, Motycka CA, Inge LD, Congdon JM, Hobson S, Pokropski B. A review of abuse-deterrent opioids for chronic nonmalignant pain. *Pharm Ther*. 2012;37(7):412-418.
 81. Katz NP, Adams EH, Chilcoat H, et al. Challenges in the development of prescription opioid abuse-deterrent formulations. *Clin J Pain*. 2007;23(8):648-660.
 82. Simon K, Worthy SL, Barnes MC, Tarbell B. Abuse-deterrent formulations: transitioning the pharmaceutical market to improve public health and safety. *Ther Adv Drug Saf*. 2015;6(2):67-79.
 83. Cicero TJ, Ellis MS, Surratt HL. Effect of abuse-deterrent formulation of OxyContin. *N Engl J Med*. 2012;367(2):187-189.
 84. Kernisant M, Delorme J, Kabore J-L, et al. Trend in buprenorphine and methadone shopping behavior in France from 2004 to 2014. *Presse Med (Paris, France: 1983)*. 2016;45(12 Pt 1):e369-e375.
 85. Mitchell TB, White JM, Somogyi AA, Bochner F. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of methadone and slow-release oral morphine for maintenance treatment of opioid dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2003;72(1):85-94.
 86. Beck T, Haasen C, Verthein U, et al. Maintenance treatment for opioid dependence with slow-release oral morphine: a randomized crossover, non-inferiority study vs methadone. *Addiction*. 2014;109(4):617-626.
 87. Hämmig R, Köhler W, Bonorden-Kleij K, et al. Safety and tolerability of slow-release oral morphine vs methadone in the treatment of opioid dependence. *J Subst Abuse Treat*. 2014;47(4):275-281.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section at the end of the article.

How to cite this article: Bertin C, Delorme J, Riquelme M, et al. Risk assessment of using off-label morphine sulfate in a population-based retrospective cohort of opioid-dependent patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;1-11. <https://doi.org/10.1111/bcp.14082>

8. Conclusion des premiers et deuxièmes articles

Au total, ces deux premières études ont permis de montrer que l'usage régulier de MS, à la manière d'un OST, ne concernait qu'une minorité de patients (1,0 %) rapportés à l'ensemble de ceux concernés par un OUD. Toutefois, ces usagers encourraient un risque de survenue de surdose dans l'année suivant le début du traitement accru par rapport aux témoins qui débutaient un des deux traitements conventionnels.

Les risques de décès, de survenue de comportement de mésusage, ou d'infections bactériennes étaient aussi augmentés, tandis que leur situation sociale et sanitaire générale paraissait plus précaire, avec des comorbidités accrues par rapport aux témoins.

Ces résultats questionnent la pertinence de la prescription de MS comme OST alternatif en comparaison avec les traitements validés, d'autant plus dans le contexte actuel de crise mondiale des opioïdes.

Toutefois, les premiers arguments avancés par les usagers dans les données issues du terrain concernant leur insatisfaction vis-à-vis des OST conventionnels nécessitent d'être pris en considération. Dans ce contexte, il paraît opportun de réfléchir à la manière dont ces usagers peuvent bénéficier d'un traitement qui les satisfasse, tant sur l'apaisement de la symptomatologie de sevrage que de la voie d'abord, en limitant au mieux les risques iatrogènes de son administration, et le détournement de la substance prescrite. À propos de cette dernière, nos résultats confirment ceux des études de terrains rapportant un produit pharmaceutique particulier, commercialisé pour une administration par voie orale sous le nom de Skénan®.

9. L'usage de Skénan®

Le Skénan® est une gélule à libération prolongée contenant du sulfate de morphine. Il est commercialisé pour le traitement des douleurs persistantes intenses ou rebelles aux autres analgésiques, en particulier d'origine cancéreuse. Les gélules renferment des microbilles d'Aquacoat® ECD-30, un polymère d'enrobage gastro-résistant qui constitue une matrice hydrophile se gélifiant au contact de l'eau, permettant la libération prolongée du principe actif [140].

Ces considérations galéniques seraient à l'origine de la préférence des usagers pour le Skénan®, car ses microbilles sont réputées plus faciles à mettre en solution que les autres spécialités de MS, commercialisées sous forme de comprimés. Ces derniers seraient plus difficiles à écraser que les microbilles, tout en contenant plus de talc et de silice, substances insolubles, non éliminées par l'organisme et difficiles à filtrer. Ces substances rendent l'injection douloureuse et majorent les

risques thromboemboliques et de pneumoconioses (silicose, talcose) qui peuvent évoluer vers une fibrose, voire une hypertension artérielle pulmonaire [141–143]. Le faible attrait pour l'Actiskénan[®] peut s'expliquer par des excipients légèrement différents, lui conférant une réputation de substance douloureuse à injecter, avec des effets psychoactifs réduits du fait de ses dosages plus faibles en MS. Ces explications ont été recueillies lors d'études de terrain et par l'analyse du principal forum français de réduction des risques et des dommages (RDR) en accès libre « Psychoactif » [138,139,144].

Toutefois, l'hétérogénéité des pratiques de mise en solution rend complexe l'appréhension de la dose précise que s'auto-administre l'utilisateur, source de difficultés pour l'instauration et l'équilibration d'un OST conventionnel, mais aussi d'intoxications involontaires associées à de potentielles variations des quantités de morphine dans la solution injectable. Pour tenter d'obtenir des informations plus précises sur ces éléments, une enquête en ligne anonyme destinée aux injecteurs de MS a été proposée sur le forum « Psychoactif », sur la base d'une participation volontaire spontanée. Les résultats de cette enquête ont permis de recueillir les modalités les plus courantes de préparation des gélules de Skénan[®] pour les rendre injectables afin de reproduire ces conditions en laboratoire et d'évaluer plus précisément les quantités de morphine en solution selon les variations de préparation décrites par les usagers.

9.1. Enquête en ligne sur les pratiques d'injection intraveineuse de sulfate de morphine

Dans un deuxième volet à cette première partie, nous allons nous intéresser à la manière dont les usagers vont modifier la galénique orale du MS pour permettre son administration par voie intraveineuse.

9.1.1. Introduction

Afin de recueillir les pratiques les plus proches du terrain, nous avons réalisé une enquête en ligne auprès des injecteurs de MS par voie intraveineuse, dans le but de recueillir des informations sur les molécules utilisées, leur manière de se les procurer, les techniques de dissolution, le matériel d'injection, et leurs attentes vis-à-vis d'une potentielle substitution injectable future.

9.1.2. Matériel et méthode

Cette enquête, destinée aux usagers de morphine par voie intraveineuse, s'est déroulée du 23 mars au 20 avril 2020. Le questionnaire (voir Annexe 2) a été réalisé par le Service de Pharmacologie médicale du Centre Hospitalier Universitaire de Clermont-Ferrand, en partenariat avec le forum français de RDR en accès libre « Psychoactif » [144]. Le formulaire été informatisé grâce au logiciel REDCap[®] [145] garantissant la sécurité des données recueillies. Un lien vers le questionnaire en ligne

a été publié par l'administrateur du forum « Psychoactif » sur un sujet dédié à la thématique de l'injection de morphine. Par cet intermédiaire, les patients pouvaient apporter une participation anonyme, spontanée et volontaire à l'enquête.

Les données seront décrites par des effectifs et pourcentages associés pour les variables catégorielles et par la moyenne \pm écart-type ou la médiane [intervalle interquartile] pour les variables de nature quantitative, au regard de leur distribution statistique (normalité étudiée par le test de Shapiro-Wilk).

9.1.3. Résultats

Sur la période d'activité du lien de l'enquête, 116 formulaires ont été ouverts, dont seulement 83 ont été initialisés (Figure 4). Parmi ces derniers, 11 questionnaires ont été exclus, car leurs répondeurs n'étaient pas usager de MS ou ne pratiquaient pas d'injections intraveineuses. Sur les 72 questionnaires restants, 13 étaient trop incomplets pour être inclus, seules les questions d'inclusions ayant été complétées, et les 59 autres ont pu être analysés.

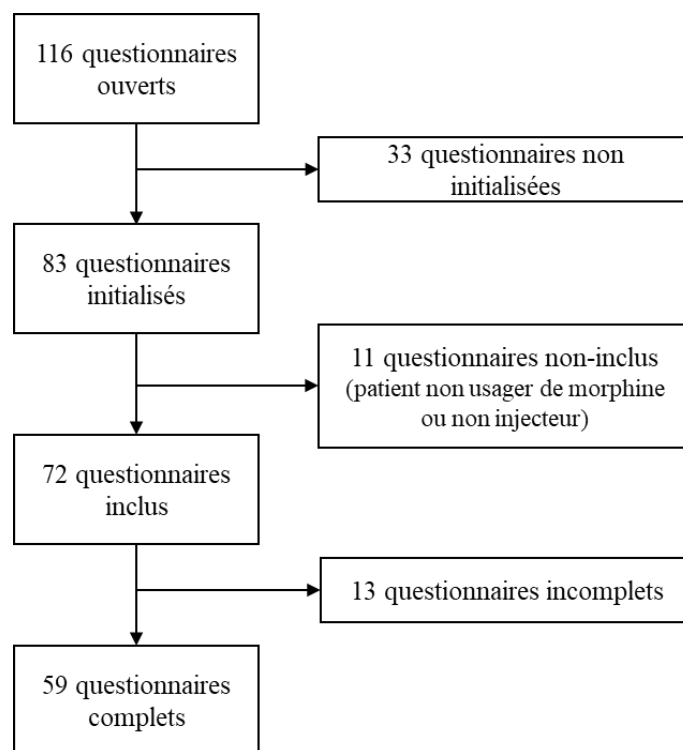


Figure 4. Diagramme de flux de l'enquête sur l'injection de morphine orale

Les répondeurs étaient majoritairement des hommes (85,5 %), entre 18 et 29 ans (42,4 %), bien que la répartition de la population soit globalement homogène entre les différentes classes d'âge proposées (Figure 5) et que l'effectif ne permettait pas de mettre en relief des différences de répartition territoriale.

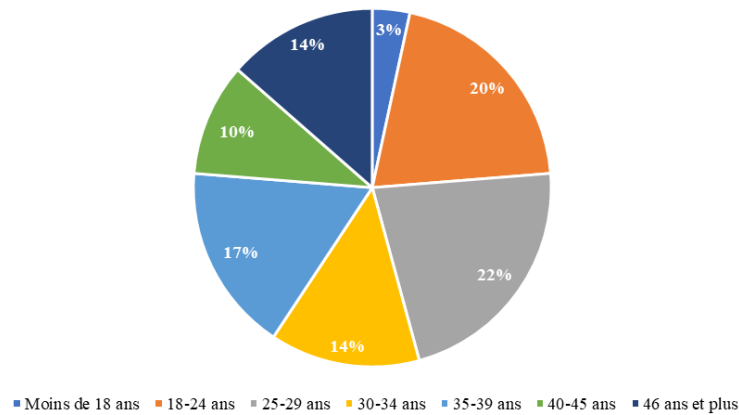


Figure 5. Répartition selon les différentes classes d'âges, %

La morphine était moins fréquemment issue de prescriptions médicales, dispensées en pharmacie d'officine (45,8 %), et remboursées par l'Assurance maladie (85,7 %), qu'achetée au marché noir (54,3 %). Les répondeurs étaient plus souvent des injecteurs réguliers (55,9 %), pour qui le recours à la voie intraveineuse était le plus fréquent (83,1 %), la majorité des usagers ne prenant jamais de morphine par voie orale (72,9 %).

Le MS le plus fréquemment utilisé était le Skénan® (84,8 %) dans ses dosages les plus élevés de 100 mg (27,1 %) et 200 mg (28,8 %). La préférence des usagers irait toutefois nettement vers un usage de chlorhydrate de morphine injectable (57,6 %), bien que 30,5 % préféreraient maintenir un usage de Skénan®, toujours aux dosages de 100 mg (30,5 %) et 200 mg (15,3 %).

Concernant le matériel d'injection et la méthodologie de préparation, les usagers utilisaient préférentiellement des seringues de 2 ml (50,9 %) et 1 ml (32,2 %), ce qui paraît correspondre à leurs attentes (52,9 % des usagers souhaitant accéder à des seringues de 2 ml, et 28,8 % des seringues de 1 ml). Les types d'aiguilles utilisés étaient plus hétérogènes, bien que 39,0 % des usagers utilisent des aiguilles du plus gros diamètre proposé (25 G), qui a aussi leur préférence à 35,6 % (Figure 6).

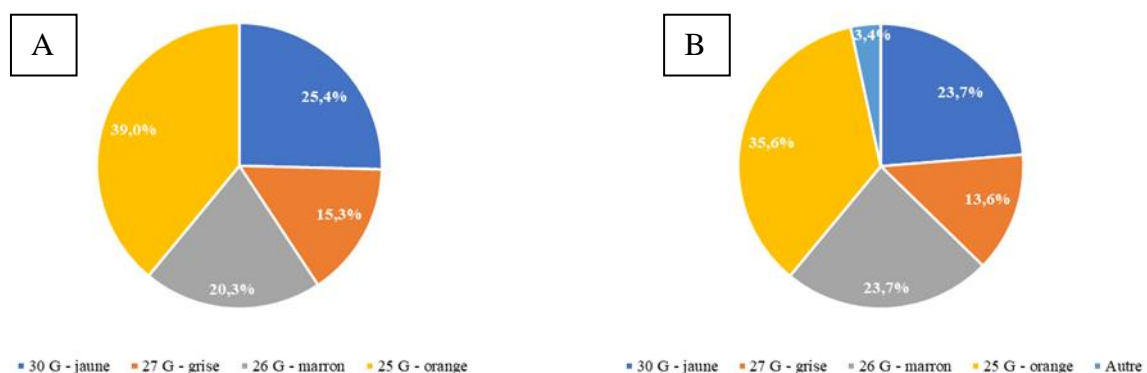


Figure 6. Comparaison entre le type d'aiguille utilisé le plus fréquemment (A) et celui préféré par les usagers (B), %

L'eau de dissolution était le plus souvent (83,1 %) celle fournie dans les kits de réduction des risques Stéribox[®], non bouillie avant emploi (61,0 %) à température ambiante (50,9 %) ou rapidement chauffée (44,1 %) au moment de son usage, mais rarement bouillante (5,1 %). L'eau n'est le plus souvent (78,0 %) pas portée à ébullition à quelque moment que ce soit de la préparation. Le filtre Toupie était le plus utilisé (33,9 %), suivi du Stérifilt[®] (25,4 %), du coton de la Stéribox[®] (23,7 %), et du simple filtre de cigarette (11,9 %).

Les usagers étaient aussi majoritairement (86,4 %) injecteurs d'autres substances psychoactives, et recevaient, pour moitié d'entre eux (57,6 %), un OST oral, principalement de la méthadone (73,5 %), le plus souvent prescrit (79,4 %) régulièrement (86,7 %). La moitié (54,2 %) des répondants ne rapportaient pas de complications associées à l'injection intraveineuse de morphine.

La grande majorité (94,9 %) des répondants était favorable à la mise à disposition de morphine injectable sous forme d'ampoules de différents dosages en alternative aux OST conventionnels. Le même pourcentage se positionnait en faveur de délivrances hebdomadaires de ce traitement pour des auto-injections à domicile. Les avantages de cette substitution injectable seraient de pouvoir s'injecter un produit plus propre, afin de limiter les risques de complications (84,8 %), de ne plus avoir besoin d'acheter de la morphine et/ou de l'héroïne dans la rue (67,8 %), d'officialiser une conduite déjà existante (61,0 %), de pouvoir recevoir une substitution injectable prise en charge par l'Assurance Maladie (57,6 %), en cas d'intolérance aux médicaments de substitution pris par voie orale (40,7 %), et pourrait n'être que transitoire avant de passer à un traitement oral (buprénorphine ou méthadone) pour 28,8 % des répondants (Figure 7).

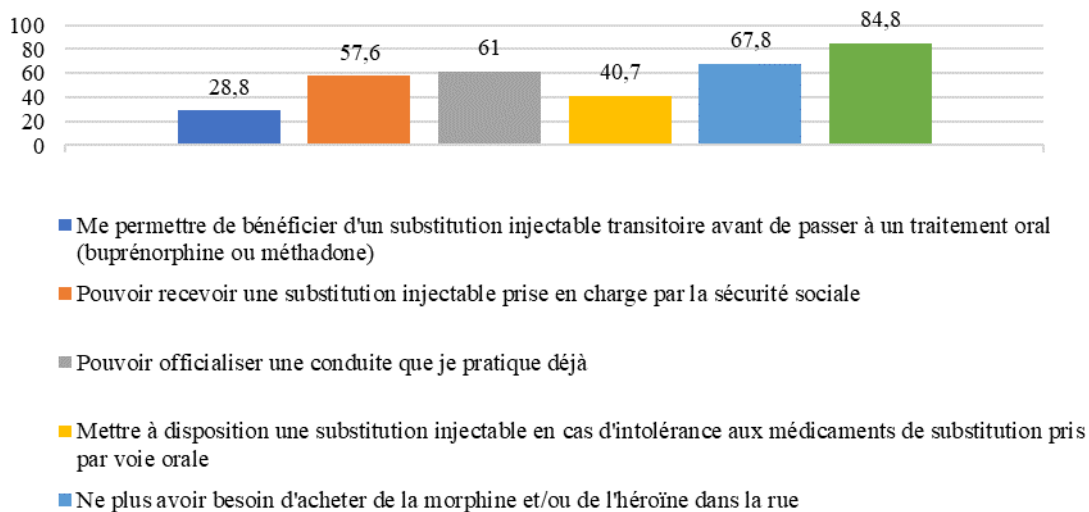


Figure 7. Pourcentage de répondants par proposition

9.1.4. Discussion et conclusion

Bien que de faible puissance compte tenu du nombre de réponders, les résultats de cette enquête confirment la forte proportion d'hommes usagers de MS dans un contexte de OUD. Leurs âges étaient légèrement inférieurs à ceux retrouvés dans les études de terrains, pouvant correspondre à l'aisance et la fréquence d'usage accrue des plus jeunes pour les nouveaux moyens de communication. La morphine était le plus souvent achetée au marché noir, faisant suspecter un important détournement de la morphine prescrite pour approvisionner ces réseaux parallèles.

La majorité des réponders étaient des usagers réguliers de MS, essentiellement de Skénan[®], majoritairement injecté, sans jamais de recours à la voie orale, ce qui souligne la possibilité d'une utilisation chronique de cette voie d'abord et la pertinence de pouvoir proposer une galénique adaptée à cet usage. Ce dernier point constitue d'ailleurs une demande claire des usagers qui souhaiteraient de façon quasi unanime pouvoir recevoir une galénique injectable (chlorhydrate de morphine) adaptée, prescrite et remboursée dans une indication substitutive reconnue qui officialiserait leur pratique. Associé au matériel de réduction des risques adéquat, ceci permettrait de limiter les risques de complications, dont l'injection de particules non filtrées ou pathogènes, mais aussi de rompre avec la fréquentation des revendeurs au marché noir.

Bien que les pratiques en matière de matériel utilisé et de méthodes de mise en solution soient hétérogènes, on constate une attention particulière des usagers concernant l'emploi de dispositifs d'injection et filtration adaptés, notamment issus des kits de RDR qui sont mis à leur disposition. Toutefois, certains de ces kits ne fournissent que des seringues à insuline de 1 ml, contenance qui paraît insuffisante au regard du volume d'eau nécessaire pour la dissolution des gélules de Skénan[®], et dont l'aiguille est sertie. Bien que ce sertissage permette la réduction de la transmission des risques infectieux et incite à changer l'intégralité du matériel utilisé à chaque injection, elle a l'inconvénient de ne pouvoir s'adapter aux besoins spécifiques des usagers concernant la taille de l'aiguille la plus adaptée à leur capital veineux. Dans ce contexte, la mise à disposition de kits spécifiques de RDR correspondant à l'injection de gélules de Skénan[®] paraîtrait pertinent, ou la possibilité de prendre au détail le matériel le plus adapté pour chaque usager (seringue, aiguille, dispositif de filtration).

Plus de la moitié des réponders déclaraient recevoir un OST oral associé, le plus souvent de la méthadone prescrite régulièrement. La pharmacologie de cette molécule est en effet compatible avec l'usage concomitant d'un autre agoniste complet des récepteurs aux opioïdes. Sa prescription associée à celle de MS incite à penser que l'usage du Skénan[®] comme OST tel qu'il est pensé à ce jour est le plus souvent insuffisant pour remplir intégralement le rôle d'un médicament de substitution, notamment par les effets psychoactifs similaires à l'héroïne qu'il procure. Néanmoins,

l'administration intraveineuse encadrée de chlorhydrate de morphine, ou orale de Skénan[®] pourraient constituer des pratiques de transition, visant à limiter les risques associés à l'injection « sauvage » de substances psychoactives. La prescription de ces opioïdes devrait alors incomber au même praticien que celui qui prescrit l'OST conventionnel.

9.2. L'injection de Skénan[®]

L'ensemble des données exposées précédemment, que ce soit à travers les notifications de pharmacovigilance [50,106,107], les études et enquêtes de terrain [53,54], ou sur bases de données médico-administratives [52] de l'utilisation de MS dans un contexte de OUD pointe en direction d'une utilisation prépondérante du Skénan[®] majoritairement par voie intraveineuse.

Que ce soit à des fins substitutives ou psychoactives, cette pratique impose l'altération de la galénique orale à libération prolongée du Skénan[®]. La pharmacocinétique du médicament passe alors de prolongée à immédiate, et la dose de MS dans la solution que s'auto-administre l'utilisateur peut différer de celle du médicament d'origine, en fonction des conditions de préparation de l'injection. Grâce aux conseils prodigués par le forum « Psychoactif » [144] et les résultats de l'enquête sur les pratiques des usagers, les modalités de préparation les plus courantes des gélules de Skénan[®] afin de les rendre injectables ont été recueillies. Elles ont été reproduites en laboratoire pour évaluer précisément les quantités de MS dans la solution injectable, selon les variations de préparation décrites par les usagers.

Troisième Article

Intravenous misuse of slow-release oral morphine capsule: how many morphine injected?

Célian Bertin, Chouki Chenaf, Jessica Delorme, Frédéric Libert, Damien Richard, Nicolas Authier

À soumettre

10.Synthèse du troisième article

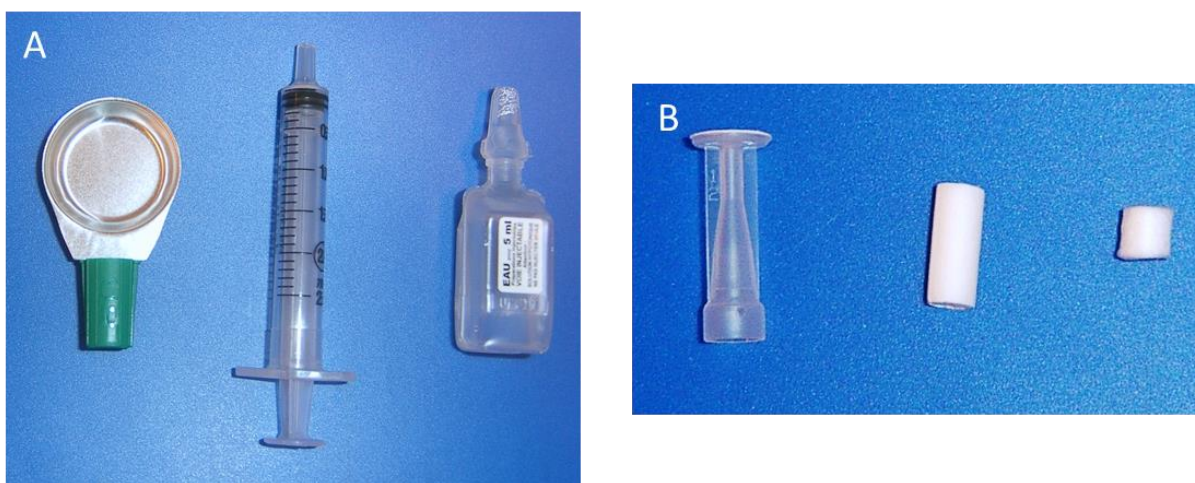
10.1. Introduction

L'injection de sulfate de morphine provenant de gélules de Skénan[®] est une pratique fréquemment décrite par les usagers français d'opioïdes par voie intraveineuse (IDU). Ces derniers y voient tant une substitution injectable alternative aux seuls traitements oraux disponibles, qu'à l'héroïne et ses effets. À cette fin, le contenu des gélules de Skénan[®] est broyé, mis en solution, puis filtré, avant d'être injecté. Selon la méthode de préparation de la seringue, les taux peuvent varier selon différents paramètres : dosage de la gélule, température de l'eau de dissolution, type de filtre utilisé.

L'objectif de notre étude est de déterminer les quantités de morphine réellement injectées, selon les différentes modalités de préparation décrites par les IDU.

10.2. Matériel et méthode

Différentes seringues de Skénan[®] ont été préparées avec le matériel de réduction des risques (Figure 8) et le protocole décrit par des usagers et des éducateurs des associations d'auto-support et de réduction des risques (broyage des microbilles de Skénan[®], dissolution de la poudre obtenue et filtration, Figure 9).



*Figure 8. Matériel utilisé pour la dilution (A) et la filtration (B) du Skénan[®] :
A - de gauche à droite : Stéricup[®], seringue (2 ml), eau stérile (5 ml)
B - de gauche à droite : Filtre Stérifili[®], filtre de cigarette, filtre de Stéribox[®]*

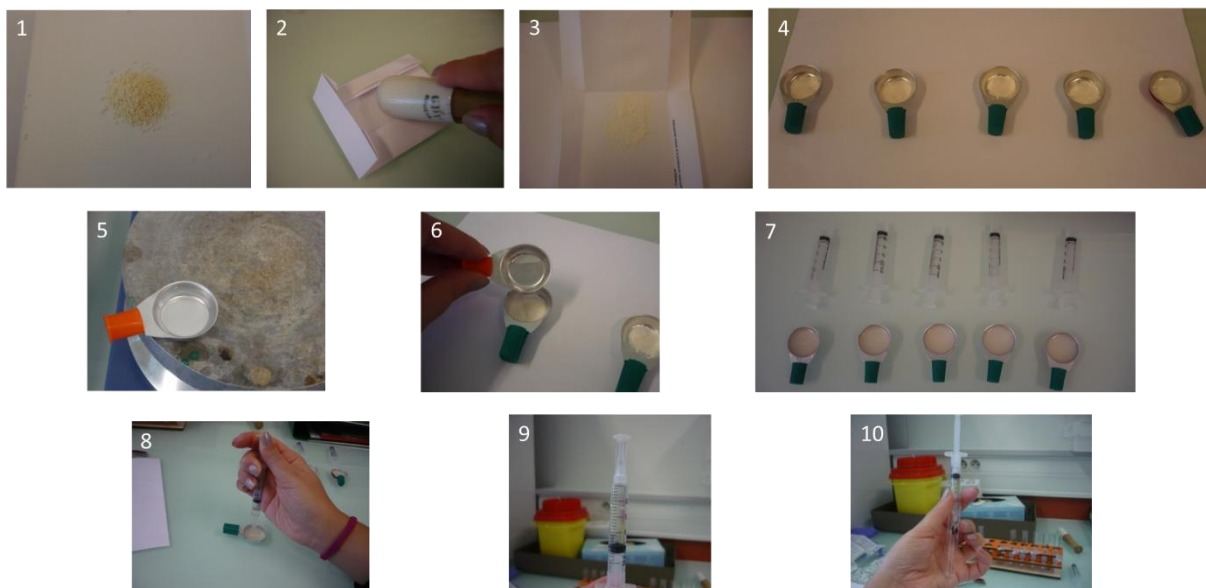


Figure 9. Protocole de mise en solution du Skénan[®] : Réduction des microbilles en poudre (étapes 1 à 4), dilution (étapes 5 à 7) et filtration (Stérifilt[®] – étapes 8 et 9) avant transfert dans un tube à hémolyse (étape 10) pour analyses

Cette méthodologie a été appliquée en faisant varier le dosage de la gélule (100 ou 200 mg), la température de l'eau de dissolution, ambiante ($\approx 22\text{ }^{\circ}\text{C}$) ou après chauffage ($\approx 80\text{ }^{\circ}\text{C}$) et le dispositif de filtration (3 types : coton de la Stéribox[®], Stérifilt[®], filtre de cigarette), conformément aux différentes pratiques décrites. Le filtre antibactérien dit « Toupie » n'était pas disponible lors de la réalisation de l'étude.

Un total de 60 seringues a été préparé, correspondant à une série de cinq seringues pour chacun des deux dosages de Skénan[®], répétée pour chacun des trois types de filtres ainsi que chaque condition de température d'eau, chauffée ou non. Afin de garantir la reproductibilité des manipulations, toutes ont été réalisées par un seul technicien de laboratoire expérimenté.

Sur le plan analytique, la quantification de la morphine présente dans le corps de la seringue était réalisée par chromatographie en phase liquide couplée à un détecteur par spectrométrie de masse.

10.3. Résultats

Les meilleurs rendements d'extraction étaient obtenus avec l'usage d'eau chauffée à $80\text{ }^{\circ}\text{C}$, indépendamment des dosages de Skénan[®] ($p < 0,01$). La seule différence significative liée aux filtres était retrouvée en faveur de l'eau chauffée, pour du Skénan[®] 100 mg filtré avec le coton de la Stéribox[®], comparé au Stérifilt[®] ($p < 0,01$).

Les quantités de morphine les plus élevées retrouvées à partir des gélules de 100 mg provenaient des solutions diluées à l'eau chauffée puis filtrées à l'aide du filtre coton de la Stéribox[®] (69 mg).

Les quantités de morphine les plus élevées retrouvées à partir des gélules de 200 mg nécessitaient une dissolution avec de l'eau chauffée, indépendamment du filtre utilisé (98 mg). Quelles que soient les variations des conditions de manipulation, les taux d'extraction des gélules de Skénan[®] 200 mg étaient inférieurs (eau à 80 °C : 48 % ; eau à 22 °C : 19 %) à celles de 100 mg (eau à 80 °C : 56 % ; eau à 22 °C : 46 %).

10.4. Discussion et conclusion

Aucune procédure de dissolution du Skénan[®] n'a permis une mise en solution complète du MS qu'il contient, avec une perte significative de principe actif d'au minimum 45 à 52 % en moyenne. Les meilleurs rendements d'extraction étaient obtenus par dissolution à l'eau chauffée, indépendamment du dosage des gélules de Skénan[®] (voir Tableau 4).

Tableau 4. Moyenne des taux d'extraction de morphine dans les seringues, selon les variations des conditions de préparation

	Eau	Nombre de seringues/filtre	Filtre Stéribox [®]		Filtre cigarette		Filtre Stérifilt [®]		Taux moyens	
			Taux (%)	Dosage (mg)	Taux (%)	Dosage (mg)	Taux (%)	Dosage (mg)	%	mg
Dosage Skénan [®] 100 mg	Chauffée (80 °C)	5	69 % DS = 23 %	69 mg DS = 23 mg	55 % DS = 21 %	55 mg DS = 21 mg	42 % DS = 23 %	42 mg DS = 23 mg	56 %	56 mg
	Ambiante (22 °C)	5	49 % DS = 6 %	49 mg DS = 6 mg	39 % DS = 14 %	39 mg DS = 14 mg	45 % DS = 18 %	45 mg DS = 18 mg	44 %	44 mg
	Taux moyens (%)			59 %	59 mg	47 %	47 mg	44 %	44 mg	50 %
Dosage Skénan [®] 200 mg	Chauffée (80 °C)	5	46 % DS = 8 %	92 mg DS = 16 mg	49 % DS = 9 %	98 mg DS = 18 mg	49 % DS = 13 %	98 mg DS = 25 mg	48 %	96 mg
	Ambiante (22 °C)	5	20 % DS = 11 %	39 mg DS = 21 mg	21 % DS = 18 %	42 mg DS = 35 mg	16 % DS = 26 %	31 mg DS = 53 mg	19 %	38 mg
	Taux moyens (%)			33 %	66 mg	35 %	70 mg	32 %	64 mg	33 %

DS : Déviation standard

Aucune différence entre les filtres n'était retrouvée après dissolution avec l'eau à température ambiante (22 °C) des gélules de Skénan[®] 100 et 200 mg. Seule la dissolution du Skénan[®] 100 mg avec l'eau chauffée puis filtrée avec le coton de la Stéribox[®] permettait l'obtention de taux de morphine significativement supérieurs dans la solution injectable par rapport au Stérifilt[®], mais sans différence avec le filtre de cigarette.

Les taux d'extraction inférieurs des gélules de Skénan[®] 200 mg par rapport à celles de 100 mg découlent des limites de dissolution du sulfate de morphine. À température ambiante, 1,6 et 3,1 ml d'eau seraient nécessaires pour dissoudre respectivement 100 et 200 mg de MS. Les 2 ml d'eau utilisés dans notre protocole sont donc insuffisants pour dissoudre la totalité du principe actif des gélules de 200 mg.

Proposer une substitution injectable à cette minorité d'IDU de Skénan[®] permettrait de réduire les risques, notamment de surdoses, associés aux variations de dosages liées aux méthodes de préparation. Elle permettrait aussi de mieux évaluer les équivalences de doses pour adapter les posologies lors d'une transition vers les médicaments de substitution validés.

11. Article original

Brief Report

Intravenous misuse of slow-release oral morphine capsule: how much morphine injected?

Célian Bertin*^{1,2,3}, Chouki Chenaf^{1,2}, Jessica Delorme^{1,2}, Frédéric Libert^{1,2}, Damien Richard¹,
Nicolas Authier^{1,2,3}

¹ Université Clermont Auvergne, CHU Clermont-Ferrand, Inserm 1107 Neuro-Dol, Service de Pharmacologie Médicale, Centres Addictovigilance et Pharmacovigilance, Centre Evaluation et Traitement de la Douleur, F-63003, Clermont-Ferrand, France.

² Observatoire Français des Médicaments Antalgiques (OFMA) / French Monitoring Centre for Analgesic Drugs, CHU Clermont-Ferrand, Université Clermont Auvergne, F-63001, Clermont-Ferrand, France.

³ Fondation Institut Analgesia, Faculté de Médecine, F-63001, Clermont-Ferrand, France.

Short Title: Dosage of morphine syringes prepared from oral capsules

*Corresponding Author

Célian Bertin

Service de Pharmacologie Médicale, BP-69

CHU Gabriel Montpied

58 Rue Montalembert, 63000 Clermont-Ferrand, France

Fax: +33473751823

Tel: +33473751822

Mail address: cbertin@chu-clermontferrand.fr

Keywords: Injecting drug users, morphine, filters, syringe, harm reduction

Abstract

Introduction : L'injection de sulfate de morphine provenant de gélules de Skénan[®] est une pratique fréquemment décrite par les usagers français d'opioïdes par voie intraveineuse (IDU). Ces derniers y voient tant une substitution injectable alternative aux seuls traitements oraux disponibles, qu'une alternative à l'héroïne et ses effets. Selon la méthode de préparation de la seringue, les taux peuvent varier selon différents paramètres : dosage de la gélule, température de l'eau de dissolution, type de filtre utilisé.

Objectifs : L'objectif de notre étude est de déterminer les quantités de morphine réellement injectées, selon les différentes modalités de préparation décrites par les IDU.

Matériels et méthodes : Différentes seringues de Skénan[®] dissout ont été préparées avec le matériel de réduction des risques et le protocole décrit par des usagers et des éducateurs des associations d'autosupport et de réduction des risques en faisant varier le dosage de la gélule (100 ou 200 mg), la température de l'eau de dissolution, ambiante ($\approx 22\text{ }^{\circ}\text{C}$) ou après chauffage ($\approx 80\text{ }^{\circ}\text{C}$) et le dispositif de filtration (3 types : coton de la Stéribox[®], Stérifilt[®], filtre de cigarette). Sur le plan analytique, la quantification de la morphine présente dans le corps de la seringue était réalisée par chromatographie en phase liquide couplée à un détecteur par spectrométrie de masse.

Résultats : Les meilleurs rendements d'extraction étaient obtenus avec l'usage d'eau chauffée à $80\text{ }^{\circ}\text{C}$, indépendamment des dosages de Skénan[®] ($p < 0,01$). La seule différence significative liée aux filtres était retrouvée avec l'eau chauffée, pour du Skénan[®] 100 mg filtré avec le coton de la Stéribox[®] comparé au Stérifilt[®] ($p < 0,01$). Quelles que soient les variations des conditions de manipulation, les taux d'extraction des gélules de Skénan[®] 200 mg étaient inférieurs (eau à $80\text{ }^{\circ}\text{C}$: 48 % ; eau à $22\text{ }^{\circ}\text{C}$: 19 %) à celles de 100 mg (eau à $80\text{ }^{\circ}\text{C}$: 56 % ; eau à $22\text{ }^{\circ}\text{C}$: 46 %).

Conclusion : Aucune procédure de dissolution du Skénan[®] n'a permis une mise en solution complète du sulfate de morphine qu'il contient. Proposer une substitution injectable à cette minorité d'IDU de Skénan[®] permettrait de réduire les risques, notamment d'overdose, associés aux variations de dosages liées aux méthodes de préparation. Elle permettrait aussi de mieux évaluer les équivalences de doses pour adapter les posologies lors d'un switch vers les médicaments de substitution validés.

Introduction

Le mésusage des antalgiques opioïdes prescrits et ses complications est une réalité pour la majorité des pays industrialisés [1]. Malgré des signaux émergents en faveur d'une augmentation du nombre d'overdoses aux médicaments opioïdes, notamment antalgiques, la France est encore relativement épargnée par une crise sanitaire des overdoses d'opioïdes. Le nombre de Français traités par antalgiques opioïdes reste stable et des mesures annuelles de surveillance, par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de santé (ANSM) et son réseau d'addictovigilance, permettent d'adapter les conditions de prescriptions de ces médicaments [2].

Les dispositifs français de pharmacosurveillance en vie réelle des médicaments ont signalé l'existence d'un détournement d'une forme particulière de sulfate de morphine à libération prolongée, commercialisée sous le nom de Skénan[®], et à ses plus forts dosages (100 et 200 mg) [3–6]. Cet antalgique est détourné de son indication par quelques milliers d'usagers d'opioïdes qui l'utilisent soit comme médicament de substitution aux opioïdes (MSO) alternatif aux deux seules molécules validées par voie orale (buprénorphine et méthadone) de la prise en charge du trouble de l'usage d'opioïde, soit en usage non médical à la place d'une consommation d'héroïne. Les patients justifient l'usage de morphine par une intolérance ou une inefficacité des MSO validés, l'impossibilité de se passer de la voie intraveineuse, une facilité d'accès accrue assortie d'une meilleure maîtrise de la qualité et de la quantité d'opioïde administrée comparée à l'héroïne. La morphine mésusée provient soit de prescriptions médicales délivrées en pharmacie, soit d'achat au marché noir [7].

D'après les études de terrain et sur bases de données médico-administratives portant sur les usagers de sulfate de morphine, il apparaît que ces derniers sont fréquemment des injecteurs de drogue (IDU) par voie intraveineuse [4–6]. À cette fin, le contenu des gélules de Skénan[®] est broyé, mis en solution, puis filtré, avant d'être injecté. Cette pratique serait associée à des risques accrus d'overdose et de complications infectieuses, comparée aux traitements de substitution conventionnels [4]. Bien que l'administration par voie intraveineuse soit théoriquement associée à une biodisponibilité de 100 %, la quantité réelle de morphine contenue dans ces seringues et injectée n'est pas connue. Les quantités de morphine en solution dans la seringue et injectées peuvent varier selon trois paramètres principaux : le dosage de la gélule, la température de l'eau de solubilisation et le type de filtre utilisé. La méconnaissance de la dose administrée et ses variations potentielles peuvent être une source d'erreur de dosage pour l'usager, une difficulté pour le médecin à adapter une prescription d'un MSO mais aussi un frein à la réflexion sur l'expérimentation d'un traitement opioïde injectable à base de morphine dans certains troubles de l'usage aux opioïdes par voie intraveineuse.

Cette étude permettra de répondre à la question de la quantité réelle de morphine injectée selon les principales méthodes de préparation utilisées à partir des gélules. Les résultats pourraient servir d'une part de support à des actions de réduction des risques et d'autre part à un projet d'expérimentation de mise à disposition de morphine injectable.

Matériels et méthodes

Pour assurer la pertinence des résultats avec la pratique des usagers de morphine injectée, le protocole utilisé pour cette étude a reproduit celui décrit par les usagers du principal forum français de réduction des risques (RDR) en accès libre « Psychoactif » [8], modifié pour tenir compte de certains commentaires d'usagers.

Matériel

L'ensemble du matériel utilisé est identique à celui mis à la disposition des usagers par les associations d'autosupport et de RDR (voir Figure 1). Les cupules de préparation Stéricup[®] provenaient du kit d'injection à moindre risque Stéribox[®] (laboratoire Apothicom[®]), ainsi que les ampoules d'eau (5 ml) pour préparation injectable. Les seringues à insuline (1 ml) de ce kit ont été délaissées au profit de modèles de contenance supérieure (2 ml), en adéquation avec le volume d'eau généralement utilisé par les usagers de Skénan[®]. Afin d'évaluer l'impact des dispositifs de filtration des excipients sur la quantité finale de morphine retrouvée dans la seringue, les trois types de filtres les plus communs étaient testés : le filtre coton des Stéribox[®], le Stérifilt[®] et un simple filtre de cigarette industrielle (voir Figure 1).

Le Skénan[®] est une gélule à libération prolongée contenant du sulfate de morphine, commercialisé pour le traitement des douleurs persistantes intenses ou rebelles aux autres analgésiques, en particulier douleurs d'origine cancéreuse. Les gélules renferment des microbilles d'Aquacoat[®] ECD-30, un polymère d'enrobage gastro-résistant qui constitue une matrice hydrophile se gélifiant au contact de l'eau, permettant la libération prolongée du principe actif [9]. Les gélules de Skénan[®] ont été fournies par la pharmacie hospitalière du Centre Hospitalier Universitaire de Clermont-Ferrand aux dosages de 100 et 200 mg, correspondant à ceux plébiscités par les usagers [6].

Procédure de dissolution du sulfate de morphine (Figure 2)

Une fois la gélule ouverte, les microbilles qu'elle contient sont placées dans une pochette en papier puis écrasées en poudre fine (étapes 1 à 3) afin de faciliter la dissolution de la morphine qu'elles contiennent. La poudre est versée dans une Stéricup[®] (étape 4), dans laquelle 2 ml d'eau stérile, à température ambiante ($\approx 22\text{ }^{\circ}\text{C}$) ou chauffée ($\approx 80\text{ }^{\circ}\text{C}$), sont ajoutés. Dans ce deuxième cas, l'eau est préalablement portée à ébullition dans une autre cupule avant d'être ajoutée à la poudre (étapes 5 à 7). D'après les retours d'usagers, cette méthode permettrait d'améliorer la solubilité de la morphine dans l'eau, sans provoquer l'augmentation de viscosité décrite lorsqu'on chauffe directement la solution d'eau et de poudre de Skénan[®]. La solution est mélangée à l'aide du piston de la seringue durant 40 secondes pour homogénéiser le contenu des Stéricup[®] et favoriser la dissolution de la morphine. La solution est ensuite aspirée dans la seringue à travers un des trois filtres (étape 8 et 9) puis transférée dans un tube à hémolyse pour réalisation des analyses pharmacologiques.

Un total de 60 seringues a été préparé, correspondant à une série de cinq seringues pour chacun des deux dosages de Skénan[®], répétée pour chacun des trois types de filtres ainsi que chaque condition de

4

température d'eau, chauffée ou non. Afin de garantir la reproductibilité des manipulations, toutes ont été réalisées par un seul technicien de laboratoire expérimenté.

Analyses

L'identification et la quantification de la morphine dissoute a été réalisées par chromatographie en phase liquide couplée à un détecteur par spectrométrie de masse à haute résolution (Exactive®, Thermo Fisher Scientific®). Les mesures quantitatives ont été réalisées à l'aide d'une courbe de calibration en matrice aqueuse, par la technique des ajouts dosés de morphine. Un étalonnage interne spécifique, par ajout de morphine stable deutéré (morphine-D3), dans l'ensemble des échantillons, a permis de garantir une grande précision des analyses. L'ensemble des échantillons ont été analysés avec le même mode opératoire analytique.

Les variations quantitatives de morphine dans les seringues selon les dosages de Skénan®, les conditions de préparation, puis de filtration ont été comparées grâce au test statistique d'analyse de variance (ANOVA). Le test de Student était employé pour comparer les moyennes entre elles. L'ensemble des analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel JMP®. Le seuil de significativité statistique était défini à $p < 0,05$.

Résultats

Les quantités restituées pour les gélules de Skénan® 100 mg étaient significativement différentes entre les différentes conditions [$F(5,24) = 4,95$; $p < 0,01$]. Les rendements d'extraction différaient significativement à la fois selon la température de l'eau de dissolution ($p = 0,01$) et le filtre utilisé ($p = 0,01$), sans interaction entre les deux ($p = 0,06$). Les rendements moyens d'extraction étaient de 56 %, soit 56 mg de morphine par seringue, en eau chauffée et 44 %, soit 44 mg de morphine par seringue, en eau à température ambiante.

En condition « eau à température ambiante », aucune différence significative n'était retrouvée entre les filtres ($p > 0,05$). En condition « eau chauffée », seule la différence en faveur du filtre coton de la Stéribox® comparé au Stérifilt® était significative ($p < 0,01$). Aucune différence significative n'était retrouvée entre le filtre à cigarette et le coton de la Stéribox® ($p = 0,29$) ou le Stérifilt® ($p = 0,20$). Entre les filtres, une différence significative était mise en évidence pour le filtre à cigarette, selon qu'il était utilisé avec une eau chauffée ou non ($p < 0,01$). Il n'était pas retrouvé de résultats significatifs selon la température de l'eau pour le filtre de la Stéribox® ($p = 0,04$) et le Stérifilt® ($p = 0,62$).

Les quantités de morphine les plus élevées retrouvées à partir des gélules de 100 mg provenaient des solutions diluées à l'eau chauffée puis filtrées à l'aide du filtre coton de la Stéribox® (69 mg).

Les quantités restituées pour les gélules de Skénan® 200 mg étaient significativement différentes entre les différentes conditions [$F(5,24) = 74,1$; $p < 0,01$]. Pour les gélules de Skénan® 200 mg, les taux d'extraction différaient significativement selon la température de l'eau de dissolution ($p < 0,01$), sans différence significative en fonction du filtre utilisé ($p = 0,28$), sans interaction entre les deux ($p = 0,19$).

Les taux moyens d'extractions étaient de 48 %, soit 96 mg de morphine par seringue, en eau chauffée et 19 %, soit une quantité moyenne de 38 mg de morphine par seringue, en eau à température ambiante. Une différence significative des rendements d'extraction était retrouvée entre les différents dispositifs de filtration ($p < 0,01$), que l'eau soit chauffée ou non. Les quantités de morphine les plus élevées retrouvées à partir des gélules de 200 mg nécessitaient une dissolution avec de l'eau chauffée, indépendamment du filtre utilisé (98 mg).

Discussion/Conclusion

Cette étude confirme l'impossibilité d'extraire la totalité de la morphine contenue dans les gélules de Skénan[®] à partir des protocoles utilisés. Quel que soit le protocole de préparation des seringues, tous entraînent une perte significative de principe actif au minimum de 45 à 52 % en moyenne.

Les meilleurs rendements d'extraction étaient obtenus par dissolution à l'eau chauffée, indépendamment du dosage des gélules de Skénan[®] (voir Tableau 1). Aucune différence entre les filtres n'était retrouvée après dissolution avec l'eau à température ambiante (22 °C) des gélules de Skénan[®] 100 et 200 mg. Seule la dissolution du Skénan[®] 100 mg avec l'eau chauffée puis filtrée avec le coton de la Stéribox[®] permettait l'obtention de taux de morphine significativement supérieurs dans la solution injectable par rapport au Stérifilt[®], mais sans différence avec le filtre de cigarette.

Quelles que soient les variations des conditions de manipulation, les taux d'extraction des gélules de Skénan[®] 200 mg étaient inférieurs (eau à 80 °C : 48 % ; eau à 22 °C : 19 %) à celles de 100 mg (eau à 80 °C : 56 % ; eau à 22 °C : 46 %). Les rendements d'extraction systématiquement supérieurs en eau chauffée découlent des limites de dissolution du sulfate de morphine.

Selon l'*Index Merck*, 1 g de sulfate de morphine se dissout dans 0,7 ml d'eau à 80 °C, ou 15,5 ml d'eau à 25 °C. Ainsi, 1,6 et 3,1 ml d'eau à température ambiante seront nécessaires pour dissoudre respectivement 100 et 200 mg de sulfate de morphine. Les 2 ml d'eau utilisés pour notre protocole selon les recommandations des IDU de sulfate de morphine sont donc insuffisants pour dissoudre la totalité du principe actif ce qui participe aux faibles taux obtenus pour les gélules de 200 mg, associé avec le phénomène de saturation des filtres. En effet, la matrice hydrophile qui constitue la galénique du Skénan[®] se gélifie en solution aqueuse, augmentant la viscosité de la solution. La plus grande quantité d'excipients et de principe actif contenus dans les gélules de 200 mg sature plus rapidement la solution et obstrue les filtres, majorant les difficultés de filtration. Chauffer directement la solution améliore la solubilité de la morphine, mais augmente la viscosité liée aux excipients, ce qui la rend plus difficile à aspirer dans la seringue. Réchauffer l'eau séparément avant son addition à la poudre de Skénan[®] constitue une solution intermédiaire qui favorise la dissolution de la morphine, en limitant les problèmes de filtration.

Ces problématiques de viscosité s'ajoutent à la moindre facilité d'accès du Stérifilt[®] en comparaison au filtre de cigarette ou de la Stéribox[®] qui ont la faveur des IDU. Ce constat est regrettable lorsque l'on prend en considération les avantages du Stérifilt[®] en termes de réduction des risques. Hormis lors de la

6

dissolution de Skénan® 100 mg avec de l'eau chauffée, le Stérifilt® n'a pas d'influence significative sur la quantité de morphine retrouvée dans la seringue. Toutefois, il permet l'obtention d'une solution plus limpide, en éliminant 95 % des particules en suspension d'un diamètre supérieur à 5 µm, réduisant les problématiques infectieuses et thrombotiques associées à l'injection de particules potentiellement pathogènes ou insolubles [10].

Les résultats de cette étude présentent certaines limites. Nous n'avons pas eu la possibilité de tester les derniers filtres antibactériens commercialisés. De plus, les dissolutions ont été réalisées dans les conditions d'hygiène et de travail d'un laboratoire d'analyse, qui diffèrent inévitablement de la vie réelle des usagers dont seulement une infime minorité peut bénéficier des conditions de sécurité et hygiène d'une salle de consommation à moindre risque. De fait, les taux que nous retrouvons sont possiblement supérieurs à ceux obtenus par les usagers en conditions réelles.

Toutefois, nos résultats pointent les limites du fonctionnement actuel consistant à prescrire une galénique orale à des usagers dont on sait qu'ils vont se l'injecter. Il est désormais nécessaire de pouvoir évaluer les bénéfices qu'une substitution injectable pourrait apporter.

Nos résultats indiquent que les quantités de morphine authentiquement injectées sont nettement inférieures à la posologie unitaire affichée de la gélule. Ces dosages pourraient être facilement reproductibles avec les ampoules de morphine actuellement commercialisées, ces dernières étant disponibles pour des dosages allant de 0,1 à 50 mg/ml. Les coûts pourraient même s'en trouver réduits, une gélule de Skénan® 100 mg étant facturée 1,60 €, pour une dose moyenne réellement administrée de 50 mg, tandis que l'équivalent injectable représenterait un coût de 0,57 cents, l'ampoule de morphine de 500 mg/10 ml étant facturée 5,65 €.

La grande variété des dosages disponibles de morphine injectable permettrait d'adapter au mieux la quantité prescrite au besoin réel de l'usager. Ce dernier aurait une meilleure maîtrise de la reproductibilité des doses autoadministrées, réduisant les risques d'intoxication involontaire. La substitution injectable par morphine permettrait aussi de réduire les risques infectieux et thrombotiques auxquels les IDU s'exposent, renforcé par l'ouverture de salles de consommation à moindre risque, favorisant le respect de l'asepsie et l'entrée dans les soins.

Cette démarche permettrait une meilleure information de l'IDU sur les risques auxquels il s'expose, d'entamer un travail cognitivo-comportemental pour ceux qui présenteraient une dépendance comportementale à l'injection, avec la possibilité de leur proposer progressivement une substitution orale, transitoirement concomitante à la forme injectable. Dans une démarche de réduction des risques, ces prescriptions devraient pouvoir s'accompagner d'une délivrance de kit de naloxone pour le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes et de matériel de RDR spécifique aux besoins de ces IDU, tels que du désinfectant, des seringues de 2 ml et des filtres plus efficaces. Ces derniers n'influent que très peu sur les quantités de morphine retrouvées dans les seringues.

Statements

Acknowledgement

The authors thank Angela Cabeças for her participation in the experiments described in this study.

Disclosure Statement

Célian Bertin, Jessica Delorme, Frederic Libert, Damien Richard, Chouki Chenaf and Nicolas Authier declare that they have no conflict of interest.

Funding Sources

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Author Contributions

CB drafted the manuscript. DR and NA conceived of the study, participated in its design and coordination. JD analyzed the data and helped to draft the manuscript. DR and CC developed and conducted the morphine assays. CB and NA interviewed the injecting drug users and summarized their methods. All authors read and approved the final manuscript.

Références

1. Degenhardt L, Grebely J, Stone J, Hickman M, Vickerman P, Marshall BDL, et al. Global patterns of opioid use and dependence: harms to populations, interventions, and future action. *The Lancet*. 2019 Oct 26;394(10208):1560–79.
2. Chenaf C, Kaboré J-L, Delorme J, Pereira B, Mulliez A, Zenut M, et al. Prescription opioid analgesic use in France: Trends and impact on morbidity-mortality. *Eur J Pain Lond Engl*. 2019;23(1):124–34.
3. Cadet-Taïrou A, Gandilhon M, Toufik A, Evrard I. Phénomènes émergents liés aux drogues en 2005 - Septième rapport national du dispositif TREND. OFDT [Internet]. Saint-Denis: OFDT; 2007 Jan [cited 2016 Dec 10]. Available from: <http://www.ofdt.fr/publications/collections/rapports/rapports-d-etudes/rapports-detudes-ofdt-parus-en-2007/phenomenes-emergents-lies-aux-drogues-en-2005-septieme-rapport-national-du-dispositif-trend-janvier-2007/> (Archived at www.webcitation.org/6w6KEplam)
4. Bertin C, Delorme J, Riquelme M, Peyrière H, Brousse G, Eschalier A, et al. 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;
5. Peyriere H, Eiden C, Micallef J, Lapeyre-Mestre M, Faillie J-L, Blayac J-P. Slow-release oral morphine sulfate abuse: results of the postmarketing surveillance systems for psychoactive prescription drug abuse in France. *Eur Addict Res*. 2013;19(5):235–44.
6. Peyriere H, Nogue E, Eiden C, Frauger E, Charra M, Picot M-C, et al. Evidence of slow-release morphine sulfate abuse and diversion: epidemiological approaches in a French administrative area. *Fundam Clin Pharmacol*. 2016 Oct;30(5):466–75.
7. Lahaie E, Cadet-Taïrou A. Héroïne - composition, prix, connaissances des usagers. mai 2014 - OFDT [Internet]. Saint Denis: OFDT; 2014 May [cited 2016 Dec 11]. Available from: <http://www.ofdt.fr/publications/collections/rapports/rapports-d-etudes/rapports-detudes-ofdt-parus-en-2014/heroine-composition-prix-connaissances-des-usagers-mai-2014/> (Archived at <http://www.webcitation.org/6w6KPLpG0>)
8. Injection de Skenan en photos — PsychoWiki, le wiki de Psychoactif [Internet]. [cited 2020 Feb 6]. Available from: https://www.psychoactif.org/psychowiki/index.php?title=Injection_de_Skenan_en_photos
9. Felton LA, McGinity JW, McGinity JW. Chapter 2: Aqueous polymeric coating for modified release oral dosage forms. In: *Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms* [Internet]. CRC Press; 2008 [cited 2020 Feb 10]. p. 47–66. Available from: <https://www.taylorfrancis.com/books/e/9780429119446>
10. Keijzer L, Imbert E. The filter of choice: filtration method preference among injecting drug users. *Harm Reduct J*. 2011 Aug 22;8:20.

Tableaux

Tableau 1. Moyenne des taux d'extraction de morphine dans les seringues, selon les variations des conditions de préparation

Eau	Nombre de seringues/filtre	Filtre Stéribox®		Filtre cigarette		Filtre Stérifilt®		Taux moyens	
		Taux (%)	Dosage (mg)	Taux (%)	Dosage (mg)	Taux (%)	Dosage (mg)	%	mg
100 mg	5	69 %	69 mg	55 %	55 mg	42 %	42 mg	56 %	56 mg
		DS = 23 %	DS = 23 mg	DS = 21 %	DS = 21 mg	DS = 23 %	DS = 23 mg		
	49 %	49 mg	39 %	39 mg	45 %	45 mg	44 %	44 mg	
		DS = 6 %	DS = 6 mg	DS = 14 %	DS = 14 mg	DS = 18 %	DS = 18 mg		
	Taux moyens (%)	59 %	59 mg	47 %	47 mg	44 %	44 mg	50 %	50 mg
200 mg	5	46 %	92 mg	49 %	98 mg	49 %	98 mg	48 %	96 mg
		DS = 8 %	DS = 16 mg	DS = 9 %	DS = 18 mg	DS = 13 %	DS = 25 mg		
	20 %	39 mg	21 %	42 mg	16 %	31 mg	19 %	38 mg	
		DS = 11 %	DS = 21 mg	DS = 18 %	DS = 35 mg	DS = 26 %	DS = 53 mg		
	Taux moyens (%)	33 %	66 mg	35 %	70 mg	32 %	64 mg	33 %	67 mg

DS : Déviation standard

Figures



Fig. 1. Matériel utilisé pour la dissolution (A) et la filtration (B) du Skénan[®]. De gauche à droite, A : Stéricup[®], seringue (2 ml), eau stérile (5 ml) et B : Filtre Stérifilt[®], filtre de cigarette, filtre coton de Stéribox[®].

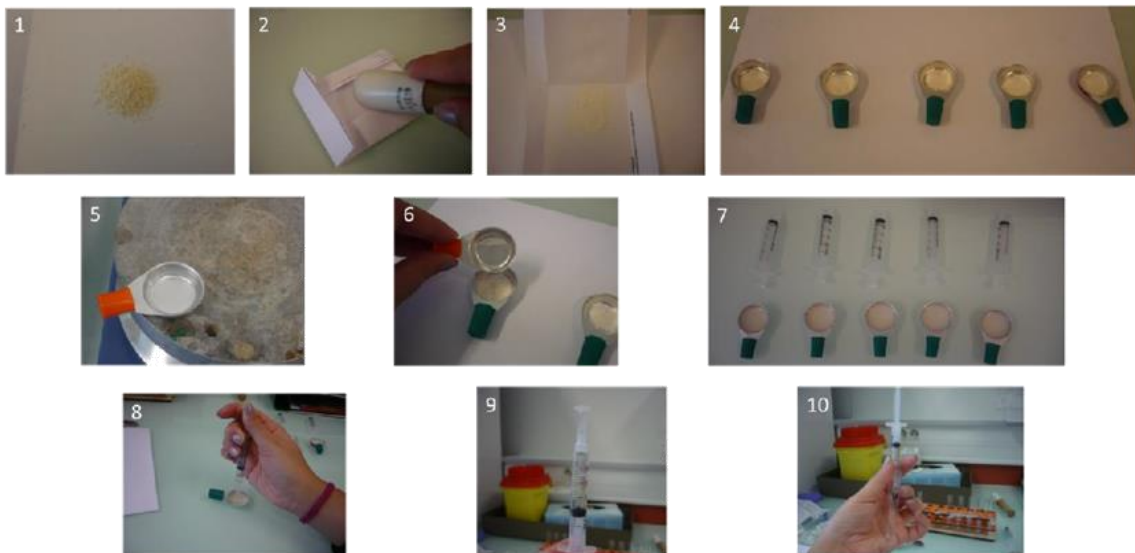


Fig. 2. Protocole de mise en solution du Skénan[®] : réduction des microbilles en poudre (étapes 1 à 4), dissolution (étapes 5 à 7) et filtration (Stérifilt[®] – étapes 8 et 9) avant transfert dans un tube à hémolyse (étape 10) pour analyses.

PARTIE II

**Complications liées à l'usage de sulfate de
morphine pour l'antalgie de douleurs
chroniques non cancéreuses**

1. Parcours de soins des patients souffrant de douleurs chroniques

La prise en charge des douleurs, *a fortiori* chroniques, est complexe, imposant le plus souvent la mobilisation d'une équipe médicale pluridisciplinaire, telle que celle des Structures douleur chronique. Toutefois, un défaut d'accessibilité à ces services est souvent pointé par les patients confrontés à une méconnaissance de ces services, parfois éloignés de leur domicile, et aux délais de rendez-vous longs.

L'interlocuteur privilégié de ces patients pour leurs douleurs chroniques reste alors leur médecin traitant, parfois démuni face à ces plaintes récurrentes et dans l'impossibilité de proposer rapidement la prise en charge pluridisciplinaire recommandée. Ces patients complexes en souffrance physique et fréquemment psychologique, sont à risque de multiplier les examens complémentaires, avis de spécialistes et de praticiens de médecine alternative. Outre leurs coûts, les résultats de ces nombreux avis peuvent se télescoper, majorant le risque d'errance médicale et la multiplication de prescriptions médicamenteuses non concertées entre prescripteurs, par un défaut de parcours de soins coordonné.

C'est en réponse à ces plaintes douloureuses que finissent par être réalisées les premières prescriptions d'antalgiques opioïdes, qui ont doublé en France pour ceux dits « forts », entre 2004 et 2017, assorties de leurs complications iatrogènes [1]. L'emploi fréquent de ces substances peut s'expliquer par leur efficacité antalgique communément admise dans les douleurs aiguës, ou celles par excès de nociception d'origine cancéreuse [147]. Les indications recommandées pour cette classe pharmacologique peuvent alors être outrepassées, notamment dans les contextes de douleurs chroniques non cancéreuses, où la pertinence de leur usage, surtout au long cours, reste très débattue [3,13].

2. Facteurs de persistance des douleurs

La plainte douloureuse peut se chroniciser chez 19 à 32 % des patients selon les études conduites en population générale [20,21]. Différents mécanismes physiopathologiques (neuropathiques, excès de nociception, nociplastiques et mixtes) évoqués en introduction ont été identifiés, mais ne permettent pas toujours, à eux seuls, d'expliquer la persistance des douleurs exprimées. Ces dernières seraient favorisées par différents facteurs innés et acquis, dont l'existence de comorbidités sous-jacentes, qui, en l'absence de prise en charge, concourraient à la persistance du tableau douloureux chronique [34]. L'analyse des données de la littérature va nous permettre d'estimer la prévalence des différentes comorbidités, en population générale, puis chez les patients souffrant de douleurs chroniques.

2.1. Épidémiologie des comorbidités psychiatriques en douleur chronique

La définition la plus communément admise de la douleur est celle de l'Association internationale pour l'étude de la douleur (*International Association for the Study of Pain – IASP*), qui la définit comme « *une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite dans ces termes* » [25], soulignant clairement la double valence, physique et psychologique, de la douleur, tant aiguë que chronique.

Des liens bidirectionnels associent douleurs chroniques et troubles psychiatriques [148], aux premiers rangs desquels les troubles de l'humeur, anxieux et du sommeil, néanmoins sous-traités [34]. Les données de prévalence de ces différentes pathologies sont très hétérogènes, car sensibles aux définitions retenues dans les études et les populations étudiées. Néanmoins, tandis qu'on estime la prévalence annuelle des troubles de l'humeur à 9,5 % en population générale [149], ce chiffre s'accroît jusqu'à 30 % chez les patients souffrant de douleurs chroniques [150]. La revue de littérature de Bair et al., montre une prévalence moyenne des douleurs chroniques chez 65 % (15 – 100 %) des patients présentant un épisode dépressif majeur. Parmi les patients suivis en Structure douleur chronique, 52 % en moyenne (1,5 – 100 %) présentaient un syndrome dépressif associé aux douleurs, contre 38 % (6 – 64 %) des patients suivis en psychiatrie et 27 % (5,9 – 46 %) en soins primaires [151].

Globalement, l'existence d'une douleur chronique multiplie par deux à cinq le risque de dépression associée, en comparaison avec une population exempte de douleurs chroniques [150], et des plaintes douloureuses sont rapportées par 75 à 80 % des patients qui consultent spontanément en médecine générale pour une symptomatologie dépressive [152].

Un accroissement similaire des prévalences des troubles anxieux a été mis en évidence lorsqu'ils s'associent aux douleurs chroniques [153]. La prévalence annuelle globale des troubles anxieux, estimée à 18,1 % en population générale, s'élève entre 35 et 50 % chez les patients souffrant de douleurs chroniques (syndrome de l'articulé mandibulaire, fibromyalgie, céphalées chroniques, arthrose, etc.) [149,154]. Le trouble panique, dont la prévalence est de 1 à 2,7 % en population générale, s'accroît entre 13 et 28 % lorsque le patient souffre de céphalées chroniques ou du syndrome de l'intestin irritable [150].

Un constat semblable est réalisé pour les états de stress post-traumatiques dont la prévalence, estimée en population générale entre 1 et 2,7 %, augmente entre 21 et 50 % chez les patients présentant une fibromyalgie ou des douleurs chroniques consécutives à un accident de la voie publique [150,155].

La prévalence des troubles du sommeil, entre 10 et 36 % en population générale, s'accroît elle aussi chez les patients souffrant de douleurs chroniques, allant jusqu'à concerner 50 à 88 % d'entre

eux [156,157]. Ils peuvent parfois être d'origine iatrogène, imputés aux effets centraux des antalgiques opioïdes prescrits [158], possiblement à l'origine de la coprescription fréquente d'hypnotiques aux patients traités par opioïdes au long cours (28,6 à 30,2 %) [159].

2.2. Épidémiologie des comorbidités addictologiques en douleur chronique

Les données épidémiologiques concernant les troubles de l'usage de substances varient aussi fortement selon les définitions et les populations étudiées. Leurs prévalences, toutes substances confondues, sont deux à cinq fois plus élevées chez les patients douloureux chroniques par rapport à la population générale [150]. Considérant le sujet de ce travail de thèse, seuls les troubles de l'usage de médicaments prescrits, opioïdes et benzodiazépines, et d'alcool, objectivables dans les bases de données du SNDS et favorisant les troubles de la conscience retrouvés lors des surdoses, seront développés.

2.2.1. Trouble de l'usage d'alcool

Les liens entre douleurs chroniques et usage d'alcool sont complexes, et là encore bilatéraux. Un quart des patients douloureux chroniques déclarent une consommation régulière d'alcool à visée d'autosoulagement de leurs douleurs et, deux tiers des usagers avec un trouble modéré à sévère de l'usage d'alcool rapportent des douleurs chroniques associées [160].

L'usage d'alcool permettrait effectivement une réduction modérée de l'intensité des douleurs perçues, par un effet analgésique dose-dépendant [161,162]. Ce soulagement ne peut être considéré comme une solution thérapeutique pérenne au vu des conséquences de sa consommation chronique, mais il peut expliquer la prévalence supérieure de trouble de l'usage en comparaison à une population indemne de douleurs chroniques [161].

2.2.2. Trouble de l'usage de benzodiazépines

Le recours aux benzodiazépines n'est pas recommandé dans la prise en charge de la douleur chronique [163,164]. Toutefois, ces molécules sont malgré tout fréquemment prescrites, à visée myorelaxante [165], ou pour le soulagement des comorbidités anxieuses, dépressives ou des troubles du sommeil associés aux douleurs chroniques [163]. Les scores de dépression accrus des patients qui reçoivent ces molécules témoignent de ces comorbidités [166]. Toutefois, associées aux opioïdes, les benzodiazépines peuvent majorer le risque de dépression respiratoire, de troubles cognitifs et d'altération de la vigilance voire de décès, incitant à éviter cette coprescription [167,168].

2.2.3. Trouble de l'usage d'opioïdes

La prise en charge de la douleur repose fréquemment sur le recours à la prescription d'opioïdes, qui peuvent paraître à risque chez deux populations particulières de patients [169] :

- 1- Les patients aux antécédents de OUD chez qui se surajoutent des douleurs chroniques ;
- 2- Les patients douloureux chroniques qui ont développé un trouble de l'usage de l'antalgique opioïde prescrit (POUD) pour leurs douleurs. Ceux-ci se distinguent encore entre ceux qui ont développé une dépendance physique isolée, et ceux qui ont présenté une conduite addictive plus sévère, avec un craving et une recherche des effets psychoactifs des opioïdes.

Les prévalences croisées de ces différents tableaux sont difficiles à appréhender du fait d'une littérature très hétérogène, liée aux variations dans les définitions utilisées et les populations étudiées. Dans l'ensemble, la prévalence du POUD chez les patients douloureux chroniques paraît rester faible, en l'absence de comorbidités psychiatriques ou addictologiques à d'autres substances [169]. En présence de ces comorbidités, le risque d'abus et de mésusage des prescriptions d'antalgiques opioïdes s'accroît [150,160,170–172]. Différentes études montrent que les patients pour qui s'associent des douleurs chroniques et une pathologie comorbide reçoivent plus fréquemment des antalgiques opioïdes, à des posologies initialement plus élevées et une titration plus rapide, poursuivis plus longtemps [150,170,173–176].

À l'inverse, chez les patients aux antécédents de OUD, une prévalence plus importante de douleurs chroniques est rapportée, incitant à la vigilance et à ne pas sous-traiter ces patients par crainte de les voir rechuter leur trouble de l'usage d'opioïdes [177].

Ces données épidémiologiques montrent la fréquente comorbidité entre douleurs chroniques et comorbidités psychiatriques et addictologiques, elles-mêmes en lien [178]. Il est légitime que les patients concernés par des douleurs chroniques bénéficient de prescriptions d'opioïdes à visée antalgique. Toutefois, leur fréquence accrue chez les patients qui présentent des comorbidités associées interroge, vu les données de la littérature exposées précédemment. Ces facteurs de persistance des douleurs paraissent aussi être des facteurs de chronicisation de l'usage d'opioïdes (Figure 10). En conséquence, il est légitime de s'interroger sur la fréquence de survenue des complications associées à la prescription de ces molécules.

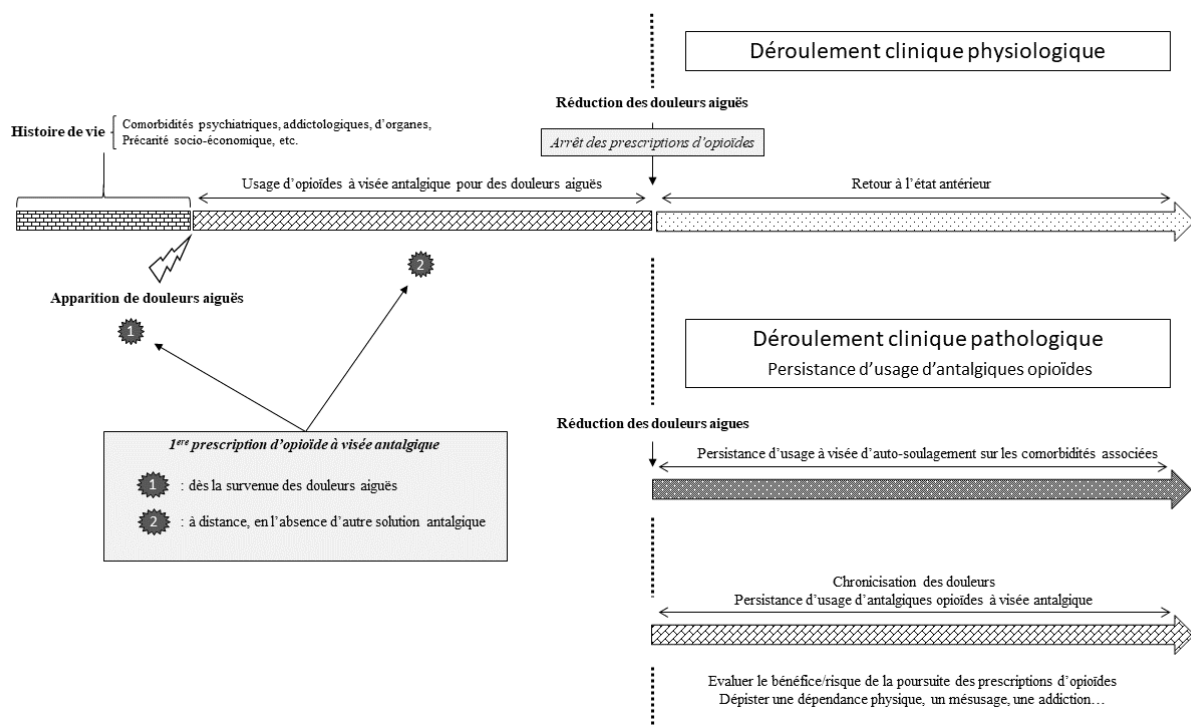


Figure 10. Du bon usage au trouble de l'usage des antalgiques opioïdes, différentes trajectoires cliniques

2.3. Complications du POUD chez les patients douloureux chroniques

Tous les patients qui reçoivent des antalgiques opioïdes sont soumis au risque de survenue d'effets indésirables, pour la plupart mineurs et bénins (constipation, nausées, somnolence, etc.). Certains patients vont développer des complications iatrogènes plus graves, avec l'apparition d'une dépendance physique et d'un trouble de l'usage des opioïdes qui leur ont été prescrits. Ces complications sont plus fréquentes chez les patients qui présentent des comorbidités psychiatriques et/ou addictologiques associées aux douleurs [150,170,178–180], ce qui majore le risque d'intoxication involontaire [172,181–183].

L'étude d'Olfson et al., va dans ce sens en montrant que les patients douloureux chroniques les plus à risque de décéder d'une surdose sont ceux pour qui un trouble de l'usage de substances (40,8 *versus* 22,1 % pour les indemnes), une pathologie psychiatrique (dépression [29,6 % *versus* 13,0 %] ou un trouble anxieux [25,8 % *versus* 8,4 %]) étaient diagnostiqués dans l'année précédant le décès [153].

À notre connaissance, il n'existe pas de données françaises publiées concernant la prévalence des surdoses aux opioïdes sur des effectifs importants de patients douloureux chroniques, selon qu'ils présentent ou non un trouble de l'usage. Les signaux d'addictovigilance et pharmaco-surveillance publiés par l'ANSM [2] sont croissants (de 7,2 % entre 1996 et 2013 à 16,2 % entre 2013 et 2016) et rapportent une problématique là encore centrée sur le MS. La population concernée est constituée

de patients douloureux chroniques qui ont développé un POUD primaire à leur antalgique opioïde, sans en détourner la voie d'administration.

Dans le deuxième volet de ce travail de thèse, et pour répondre à notre deuxième objectif, nous avons conduit une étude pharmacoépidémiologique exploitant les données exhaustives du SNDS afin d'estimer la prévalence annuelle des intoxications involontaires en 2015, chez les patients douloureux chroniques traités régulièrement par MS, avec et sans OUD, en comparaison avec des témoins non douloureux, mais traités régulièrement par MS dans un contexte de OUD.

Quatrième Article

Prévalence et facteurs de risque de surdose associée à la morphine orale chez les patients traités pour des douleurs chroniques : Évaluation pharmacoépidémiologique des données de santé exhaustives françaises

Célian Bertin, Jessica Delorme, Frédéric Libert, Alain Eschalier, Denis Ardid, Nicolas Authier,
Chouki Chenaf

À soumettre

3. Article original

3.1. Introduction

La prise en charge des douleurs chroniques est complexe et nécessite une approche pluridisciplinaire, afin d'associer aux prescriptions médicamenteuses [70,184], dont l'efficacité est rarement suffisante pour obtenir un soulagement pérenne [185–187], des thérapeutiques non-pharmacologiques. Ceci est d'autant plus vrai pour les antalgiques opioïdes pour lesquels une tolérance peut se développer au long cours, limitant leur efficacité lors d'un usage chronique.

Toutefois, l'efficacité antalgique reconnue des opioïdes a entraîné une forte augmentation de leurs prescriptions ces dix dernières années dans la plupart des pays industrialisés [1–4], en réponse à la préoccupation croissante des médecins pour la prise en charge des douleurs de leurs patients. La France n'a pas fait exception, avec un doublement des prescriptions remboursées d'opioïdes dits « forts » [1], parfois dans des indications qui outrepassent leurs recommandations [3,13]. Cette inflation a logiquement conduit à l'augmentation des déclarations d'effets indésirables en relation avec les opioïdes, parfois graves comme la survenue d'un trouble de l'usage des opioïdes prescrits (*Prescribed Opioid Use Disorder – POUD*), ou d'intoxications involontaires, pouvant conduire au décès du patient [2].

La prévalence de ces complications est accrue lorsqu'il existe des comorbidités psychiatriques et/ou addictologiques, elles-mêmes plus fréquentes chez les patients douloureux chroniques [34,148,150,160,163,169,172]. Ces patients comorbides sont plus à risque de recevoir des prescriptions persistantes d'opioïdes, à posologie plus élevée [150,170,173–176] et sont confrontés à un risque supérieur d'abus et mésusage de leur antalgique opioïde [150,160,170–172]. En conséquence, ils paraissent s'exposer à un risque de surdose et de décès majoré par rapport aux patients douloureux chroniques exempts de comorbidités et/ou de POUD [153,172,181–183].

En l'absence de données françaises connues, nous avons réalisé une étude pharmacoépidémiologique rétrospective à partir des bases de données de santé exhaustives de l'Assurance Maladie. Notre objectif principal était d'évaluer la prévalence annuelle des intoxications involontaires en 2015, chez les patients douloureux chroniques traités régulièrement par MS, avec et sans POUD, en comparaison à des témoins non douloureux, mais traités régulièrement par MS dans un contexte de OUD. Nos objectifs secondaires étaient de décrire et comparer les caractéristiques sociodémographiques et sanitaires de ces trois groupes afin d'identifier d'éventuels facteurs de risque associés à la survenue de surdose.

3.2. Matériel et méthode

3.2.1. Design de l'étude

Cette étude transversale a analysé les données des patients recevant du MS oral entre le 01/01/2015 et le 31/12/2015. Les recommandations RECORD-PharmacoEpidemiology (*REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected*) pour la conduite et la rédaction des études de pharmacoépidémiologie ont été appliquées [188–191].

3.2.2. Source de données

L'ensemble des données ont été extraites du Système National des Données de Santé (SNDS), qui couvre 98,8 % fournit des informations anonymes et exhaustives de trois ordres [55,56] :

- Sociodémographiques : année de naissance, date éventuelle de décès, sexe, affiliation à la couverture maladie universelle complémentaire (CMU-c), marquant la précarité de leur condition socioéconomique, reconnaissance d'une pathologie chronique figurant sur la liste des 30 Affections de longue durée [ALD] qui ouvre droit au remboursement intégral des frais médicaux, etc. ;
- Médicales : codes diagnostics (selon la 10^e Classification internationale des maladies [CIM-10]) cotés à l'issue d'un séjour hospitalier, identifiants anonymes et spécialité des prescripteurs, etc. ;
- Pharmacologiques : substances et quantités dispensées en pharmacie de ville, dates des prescriptions et délivrances des médicaments, incluant les opioïdes, identifiants anonymes de la pharmacie dispensatrice, etc.

Cette étude a été approuvée par l'Institut National des Données de Santé (INDS n° 176) et la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL, n° 1946535). La législation française ne permet pas la mise à disposition directe de la base de données par les auteurs, mais celle-ci est disponible directement auprès de l'INDS (website: <http://www.indsante.fr>).

3.2.3. Sélection des patients

Les critères de sélection des patients ont été validés à travers une précédente étude [52]. Tous les hommes et femmes, d'au moins 15 ans, ayant reçu du MS en 2015 ont été inclus. Les patients en situation de soins palliatifs ou souffrant d'un cancer ont été exclus de l'étude.

Chaque dispensation de médicament a été identifiée par le code ATC de la molécule délivrée (« N02AA01 » et « N02AA51 » pour le MS, « N07BC01 » pour la buprénorphine, et « N07BC02 »

pour la méthadone), permettant de déterminer la fréquence d'utilisation. L'ensemble des codes CIM-10 utilisés pour sélectionner les patients figurent dans le Tableau 6 (voir Fichiers supplémentaires).

Les patients souffrant de douleurs chroniques ont été identifiés à l'aide de :

- 1- Codes CIM-10 spécifiques cotés à l'occasion de séjours hospitaliers ou d'une ALD accordée pour une douleur chronique ou une affection rhumatismale pour laquelle le MS est recommandé en France [26] ;
- 2- L'identification de soins dispensés dans les structures de prise en charge des douleurs chroniques ;
- 3- L'identification d'une prescription régulière d'antalgiques autre que du MS durant une période continue d'au moins trois mois ;
- 4- L'exclusion des patients ayant reçu des délivrances de MS dans un contexte postopératoire identifiés comme appartenant au groupe homogène de malades ayant bénéficié d'un acte de chirurgie.

Les patients souffrant d'un OUD ont été identifiés par le fait :

- 1- D'avoir reçu des délivrances d'OST (buprénorphine ou méthadone) au moins une fois en 2015 ;
- 2- De répondre à un/des codes CIM-10 spécifiques ou ALD en rapport avec un OUD.

3.2.4. Définition de la notion de régularité

Indépendamment de la substance, la notion de régularité des dispensations était définie comme l'existence d'un délai inférieur à 35 jours entre chaque délivrance, pendant au moins 90 jours consécutifs. Les patients qui répondaient à ces critères étaient considérés comme des usagers réguliers de la substance concernée. Dans le cas contraire, ils étaient considérés comme des usagers occasionnels et exclus de l'étude.

3.2.5. Définition de la notion de « doctor shopping »

Le comportement de « doctor shopping » (*Doctor shopping behavior – DSB*) est un de nos critères d'évaluation secondaire permettant d'évaluer le nomadisme médical et pharmaceutique. Cette notion est définie selon Cepeda et al., comme la combinaison d'un chevauchement d'ordonnances d'au moins un jour, prescrites par au moins deux médecins distincts et délivrées dans au moins trois

pharmacies différentes [136,137]. Ces seuils correspondent à ceux utilisés dans des études précédentes afin de permettre la comparabilité des résultats [136,137].

3.2.6. Comorbidités associées

Afin d'évaluer et comparer la situation sanitaire des patients des différents groupes, les codes CIM-10 permettant d'identifier différentes comorbidités ont été recueillis :

- Comorbidités infectieuses virales : immunodéficience humaine (*Human Immunodeficiency Virus* – HIV), hépatite B (*Hepatitis B Virus* – HBV), hépatite C (*Hepatitis C Virus* – HCV) ;
- Principales complications infectieuses bactériennes décrites comme potentiellement liées à l'injection de drogues par voie intraveineuse [192–195] ;
- Complications thrombotiques artérielles et veineuses [196–198] ;
- Comorbidités psychiatriques chroniques graves (ALD-23) ;
- Troubles de l'usage d'alcool (par code CIM-10 et traitements spécifiques [199] : disulfirame, acamprosate, naltrexone et nalméfène) ;
- Traitement concomitant par benzodiazépines (anxiolytiques et hypnotiques).

3.2.7. Objectifs

L'objectif principal de ce travail était d'évaluer la prévalence des surdoses chez les patients douloureux chroniques traités régulièrement par MS, selon qu'ils présentent un POUD associé (groupe 1), ou non (groupe 2), en comparaison à des témoins indemnes de douleurs chroniques, mais traités régulièrement par MS dans un contexte de OUD (groupe 3).

3.2.8. Analyses statistiques

Les variables catégorielles étaient exprimées en fréquences et en pourcentages associés et en moyenne \pm déviation standard (DS) ou médiane et intervalle interquartile (IIQ) pour les variables quantitatives, selon leurs distributions statistiques (normalité étudiée par le test Shapiro-Wilk). La comparaison entre les différents groupes était effectuée grâce au test du Khi-carré pour les données catégorielles ou de Fisher au besoin, avec analyse des variances pour les variables continues ou de Kruskal-Wallis lorsque la normalité était rejetée. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SAS-9.3 (SAS Institute, USA) et STATA-14.1 (StataCorp, USA).

3.3. Résultats

3.3.1. Description de la population

Entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2015, 905 patients recevant des délivrances régulières de MS dans un contexte de douleurs chroniques et de POUD associé ont été inclus dans le groupe 1 contre 15 760 patients répondant aux mêmes critères, mais sans POUD associé dans le groupe 2 (Figure 11). Le recrutement des témoins sur la même période a permis d'inclure 1039 patients recevant régulièrement du MS dans un contexte de OUD, sans douleur chronique associée dans le groupe 3 (Figure 11).

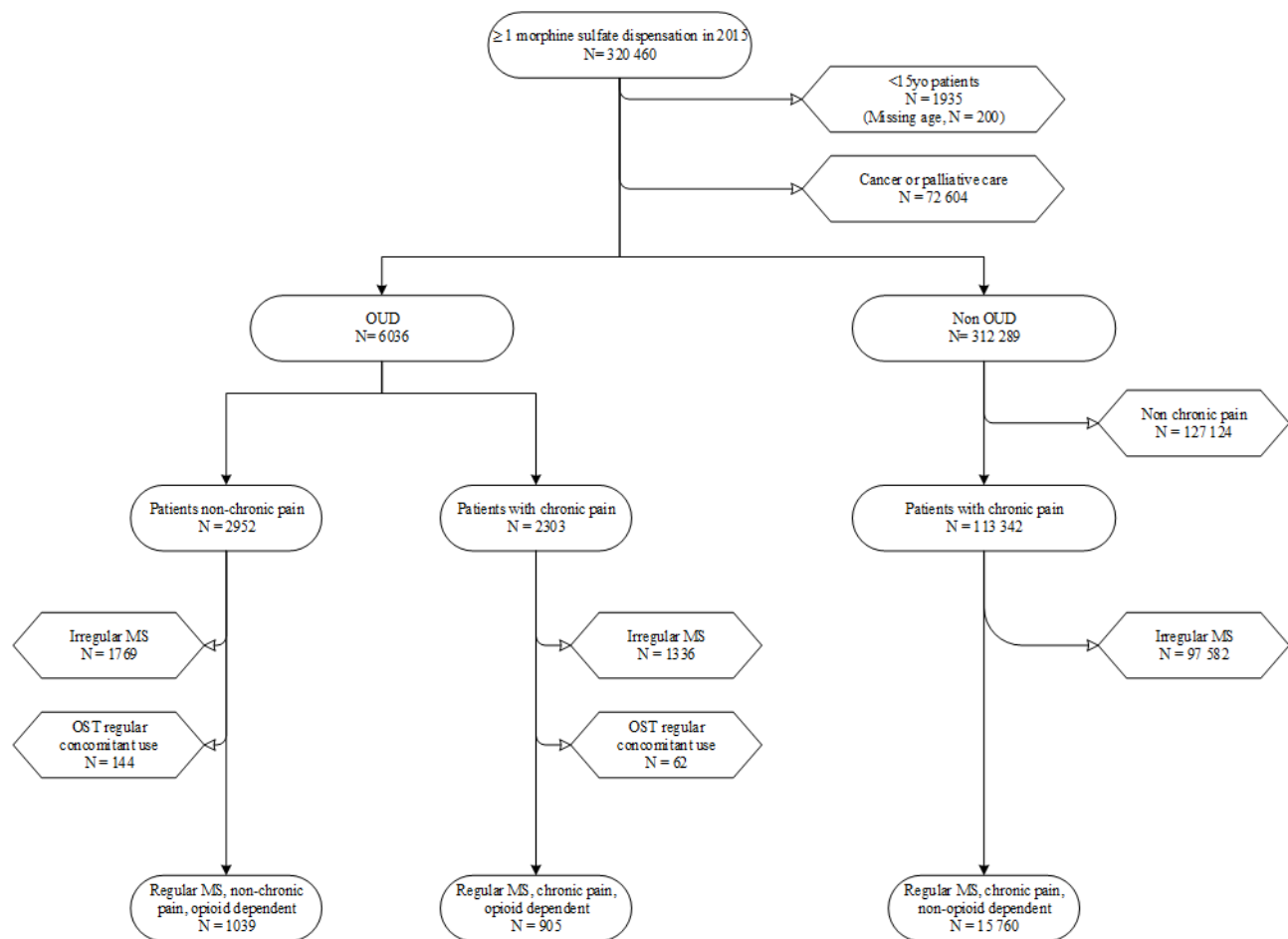


Figure 11. Diagramme de flux des patients et témoins recevant régulièrement des délivrances de MS en 2015

MS : sulfate de morphine ; OUD : trouble de l'usage d'opioïde ; OST : traitements de substitution aux opioïdes

3.3.2. Caractéristiques sociodémographiques (Tableau 5)

Le groupe de patients dépendants douloureux était plus jeune que celui des douloureux non-dépendants ($p < 0,01$). Les groupes de patients douloureux restant plus âgés que les non-douloureux ($p < 0,01$). Les sexes-ratios différaient aussi entre les groupes ($p < 0,01$), celui des patients douloureux non-dépendants étant constitué d'un tiers d'hommes, contre la moitié pour les douloureux dépendants

et les deux tiers pour les témoins non-douloureux, dépendants. Ces derniers étaient les plus précaires, 40 % d'entre eux bénéficiant de la CMU-c, contre 20 % des dépendants douloureux et moins de 4 % des douloureux non-dépendants ($p < 0,01$).

Tableau 5. Caractéristiques et complications des patients et témoins inclus

	Usagers réguliers de MS, douloureux chroniques, OUD associé	Usagers réguliers de MS, douloureux chroniques, exempts de OUD associé	Usagers réguliers de MS, exempts de douleurs chroniques, OUD associé	Valeur-p
Groupe N°	1	2	3	
Effectif	N= 905	N= 15 760	N= 1 039	
Âge moyen, années \pm DS	47.6 \pm 13,7	62.2 \pm 16,6	40.9 \pm 11,1	<.0001
Sexe masculin, % (N)	57.7 (522)	34.7 (5 467)	72.3 (751)	<.0001
Précarité sociale (CMU-c), % (N)	21.4 (194)	3.6 (565)	38.5 (400)	<.0001
Surdoses, % (N)	7.4 (67)	1.2 (185)	3.8 (39)	<.0001
Décès, % (N)	0.2 (2)	0.7 (114)	0.3 (3)	<.0001
Docteur shopping, % (N)	10.3 (93)	0.8 (124)	19.8 (205)	<.0001
Antécédents de HIV, % (N)	1.8 (16)	0.3 (39)	3.5 (36)	<.0001
Antécédents de HBV, % (N)	2.1 (19)	0.3 (39)	0.8 (8)	<.0001
Antécédents de HCV, % (N)	15.1 (137)	1.1 (165)	21.4 (222)	<.0001
Infection bactérienne, % (N)	18.8 (170)	7.7 (1 208)	8.0 (83)	<.0001
Thromboses, % (N)	30.3 (274)	11.2 (1 757)	22.9 (238)	<.0001
Antécédent psychiatrique (ALD23), % (N)	26.0 (235)	12.7 (1 997)	30.7 (319)	<.0001
Trouble de l'usage d'alcool, % (N)	25.4 (230)	6.4 (1 015)	23.8 (247)	<.0001
Coprescription opioïde et benzodiazépines (anxiolytiques et hypnotiques), % (N)	74.9 (678)	60.9 (9 604)	69.4 (721)	<.0001
Coprescription opioïde et benzodiazépines anxiolytiques, % (N)	63.1 (571)	45.6 (7 186)	61.1 (635)	<.0001
Coprescription opioïde et benzodiazépines hypnotiques, % (N)	48.1 (435)	36.0 (5 677)	39.5 (410)	<.0001
Dose cumulée quotidienne, mg Médiane, [IIQ]	153.2 [72.5-370.0]	59.8 [32.3-102.0]	422.9 [179.3-750.6]	
Coprescription, % (N)				
MS + OST \geq 1	11.9 (108)		87.2 (906)	
MS + OST \geq 3	9.5 (86)		18.4 (191)	

OUD : Trouble de l'usage d'opioïde ; DS : Déviation standard ; CMU-c : Couverture médicale universelle complémentaire ; N : Nombre ; HIV : Virus de l'immunodéficience humaine ; HBV : Virus de l'hépatite B ; HCV : Virus de l'hépatite C ; ALD : Affection de longue durée ; IIQ : Intervalle interquartile ; OST : Traitement de substitution aux opioïdes

3.3.3. Prévalence des surdoses, décès et comportement de doctor shopping (Tableau 5)

Les patients chez qui s'associaient des douleurs chroniques et un POUD étaient les plus à risque de surdoses, risque deux fois supérieur à celui des patients non-douloureux ($p < 0,01$) et six fois supérieur à celui des patients non-dépendants ($p < 0,01$).

Les patients douloureux non-dépendants présentaient une prévalence des décès, toutes causes confondues, significativement supérieure aux autres groupes ($p < 0,01$), sans qu'il n'y ait de différence entre ces dernières ($p = 0,7$).

Les patients douloureux et dépendants présentaient des conduites de doctor shopping treize fois plus fréquentes que les patients douloureux non-dépendants ($p<0,01$), mais deux fois moins fréquentes chez les témoins ($p<0,01$).

3.3.4. Prévalence des complications infectieuses et thrombotiques (Tableau 5)

Les patients douloureux dépendants présentaient des antécédents de HIV, de HBV et de HCV, respectivement six ($p<0,01$), sept ($p<0,01$) et quatorze fois ($p<0,01$) plus fréquemment que les patients dénués de POUD. Les témoins avaient deux fois plus souvent des antécédents de HIV que les patients douloureux dépendants ($p<0,01$), et 1,5 fois plus souvent des antécédents de HCV ($p<0,01$). Ils étaient toutefois trois fois moins touchés par le HBV ($p<0,01$).

Les patients douloureux et dépendants présentaient un risque d'infection bactérienne 2,4 fois supérieur ($p<0,01$) aux patients non-dépendants et aux témoins non-douloureux dépendants entre lesquels la différence de risque n'était pas statistiquement significative ($p=0,6$).

Le risque thrombotique était aussi plus élevé chez les patients douloureux et dépendants que chez les patients exempts de POUD ($p<0,01$) et les témoins non-douloureux ($p<0,01$).

3.3.5. Comorbidités associées (Tableau 5)

Les patients douloureux dépendants étaient deux fois plus concernés par des pathologies psychiatriques comorbides que les patients non-dépendants ($p<0,01$), bien que cette prévalence restait inférieure à celle des témoins dépendants ($p=0,01$).

Les patients douloureux sans POUD associé présentaient quatre fois moins de trouble de l'usage d'alcool ($p<0,01$) que les autres groupes, entre lesquels aucune différence n'était mise en évidence ($p=0,3$).

3.3.6. Caractéristiques des prescriptions

Le MS commercialisé sous le nom de Skénan[®], gélule de MS à libération prolongée, est en tête des prescriptions, quel que soit le groupe, figurant sur 84,3 % des ordonnances délivrées aux douloureux dépendants, 79,6 % de celles destinées aux douloureux non-dépendants et 90,4 % aux témoins dépendants non-douloureux.

L'Actiskénan[®], gélule de MS à libération immédiate, arrive en deuxième position, puisqu'il figure sur 61,8 et 69,3 % des ordonnances délivrées aux patients douloureux, respectivement dépendants ou non des opioïdes. L'Actiskénan[®] ne figure que sur 21,5 % des ordonnances délivrées aux témoins dépendants non-douloureux. Le Moscontin[®], comprimé de MS à libération prolongée, bien qu'en troisième position, ne figure que sur 3,8 et 2,6 % des ordonnances délivrées aux patients douloureux chroniques, respectivement dépendants ou non, et 4,3 % des ordonnances destinées aux témoins.

L'analyse des prescriptions de Skénan[®] montre une préférence des patients douloureux dépendants pour les plus forts dosages unitaires, les gélules de 200 mg leur étant 13,8 fois plus fréquemment prescrites qu'aux patients douloureux exempts de POUD, et celles de 100 mg 5,4 fois plus prescrites. Les témoins dépendants recevaient aussi plus fréquemment les dosages unitaires les plus élevés, 2,6 fois plus que les douloureux dépendants pour les gélules de 200 mg et 1,7 fois plus pour celles de 100 mg.

Les posologies quotidiennes médianes des patients douloureux dépendants (153,2 mg/jour IIQ[72,5-370,0]) étaient 2,6 fois supérieures à celles des douloureux non-dépendants (59,8 mg/jour IIQ[32,3-102,0]), mais 2,8 fois inférieures à celles des témoins dépendants non-douloureux (422,9 mg/jour IIQ[179,3-750,6]).

Plus de 96 % des prescriptions émanaient de prescripteurs exerçant la médecine générale de ville. Seuls 9,5 % des patients douloureux dépendants des opioïdes avaient bénéficié de délivrances (≥ 3 prescriptions par an) d'OST en parallèle de celles de MS, contre 18,4 % des témoins dépendants non-douloureux.

Les patients douloureux dépendants recevaient plus de prescriptions de benzodiazépines (anxiolytiques et hypnotiques) concomitantes aux prescriptions de MS que les patients douloureux non-dépendants ($p < 0,01$), sans différence avec les témoins dépendants concernant les benzodiazépines anxiolytiques ($p = 0,33$), mais nettement supérieures aux deux autres groupes pour les benzodiazépines hypnotiques ($p < 0,01$). Concernant ces dernières, il n'était pas relevé de différence entre les témoins et les patients douloureux non-dépendants ($p = 0,14$).

3.4. Discussion

En France, en 2015, 16 665 patients douloureux bénéficiant de délivrances régulières de MS ont été identifiés, parmi lesquels 905, soit 5,4 %, présentaient un POUD comorbide à leurs douleurs chroniques. Ces patients douloureux dépendants présentaient un profil sociodémographique et sanitaire intermédiaire entre les patients douloureux sans notion de dépendance à leur antalgique opioïde et les 1039 témoins identifiés comme recevant régulièrement du MS dans un contexte de POUD, sans douleur chronique associée.

Parmi les trois groupes, les patients douloureux dépendants étaient les plus à risque de surdose. L'évaluation des caractéristiques de ces individus permet d'expliquer ce risque accru. Ces patients sont plus fréquemment des hommes, d'âge moyen, précaires, ce qui les rapproche des témoins non-douloureux dépendants et correspond aux facteurs de risque connus de trouble de l'usage et de surdose aux opioïdes prescrits [2,52,54,200,201].

Ils présentaient plus fréquemment des comportements de doctor shopping, dont la finalité est de se procurer des doses plus importantes que celles prescrites, orientant vers une surconsommation d'antalgiques opioïdes, connue pour majorer le risque d'intoxication involontaire [202–205].

Ce risque est d'autre part accru par l'existence de comorbidités psychiatriques et addictologiques sous-jacentes [172,181–183,206], dont les prévalences sont supérieures chez ces patients douloureux dépendants, comparativement à ceux exempts de POUD. La survenue d'une surdose peut être facilitée par les traitements prescrits pour ces comorbidités, comme les benzodiazépines. Leur prescription peut avoir une indication anxiolytique, ou hypnotique pour des troubles du sommeil, en lien avec les comorbidités psychiatriques, ou à la prévention du syndrome de sevrage éthylique qui répond à la forte prévalence du trouble de l'usage d'alcool chez ces patients [207–209]. Toutefois, cette classe pharmacologique favorise le risque de dépression respiratoire, d'autant plus lorsqu'elle s'associe aux opioïdes [167,172,209–211].

Ces différents facteurs – doctor shopping, comorbidités psychiatriques et addictologiques – sont connus pour majorer le risque non seulement d'abus et de mésusage [150,160,170–172], mais aussi celui de recevoir des opioïdes de façon prolongée à posologie élevée [150,167,170,173–176]. Effectivement, les patients douloureux dépendants reçoivent une dose cumulée quotidienne de MS trois fois supérieure à celle des patients douloureux non-dépendants. Or, le fait de recevoir une forte posologie d'opioïde est un facteur de risque connu de surdose [182,206,212]. Ce risque s'accroît à nouveau lorsque ce sont les plus fortes posologies unitaires d'opioïdes qui sont délivrées, ces dernières étant 13,8 fois plus fréquemment prescrites aux patients douloureux dépendants qu'à ceux exempts de POUD, d'après des données récentes [213]. La prescription de galéniques à libération prolongée sans titration préalable par des formes à libération immédiate constitue aussi un facteur de risque de surdose [213].

Ce risque accru de surdose ne se traduit pas par une augmentation des décès, dont la plus forte prévalence est retrouvée dans le groupe des patients douloureux non-dépendants, qui est aussi celui dans lequel les patients sont les plus âgés, donc potentiellement les plus à risque de décéder d'une autre cause. L'origine du décès n'étant pas renseignée dans le SNDS, il n'est pas possible de pousser plus loin les analyses. Cette prévalence accrue des surdoses non létales *versus* létales est conforme aux résultats de la revue de littérature de Elzey et al. sur ce sujet [214].

Les facteurs de risque énoncés précédemment peuvent expliquer les prescriptions d'opioïdes à haut dosage à visée antalgique, pouvant se chroniciser par le soulagement qu'elles procurent à la fois sur les douleurs physiques et sur les comorbidités psychiques, au prix de l'augmentation des surdoses [150]. Toutefois, ces patients peuvent aussi ne pas être suffisamment soulagés des douleurs qu'ils ressentent et abuser de l'antalgique qui leur est prescrit par méconnaissance des risques

associés. Cet usage, habituellement nommé « pseudo-addiction », est spontanément résolutif avec une amélioration de la prise en charge antalgique [147,215,216]. Les fortes posologies observées peuvent aussi résulter d'une augmentation progressive des doses liées à une perte d'efficacité, en lien avec une tolérance au traitement, ou des douleurs induites par une hyperalgésie aux opioïdes non diagnostiquée [42,43,46].

Ces résultats doivent être interprétés à la lumière des forces et faiblesses inhérentes aux études pharmacoépidémiologiques sur bases de données, dont le principal risque est d'inclure des patients différents de ceux habituellement rencontrés en pratique clinique. La recherche d'une validation externe des résultats obtenus, en les confrontant à des données cliniques de terrain, est donc primordiale. Les caractéristiques sociodémographiques et sanitaires des patients inclus correspondent à celles retrouvées dans les études cliniques et de terrain, que ce soit pour les patients dépendants des opioïdes, douloureux [2,200,201] ou non [2,52–54,107], et les patients douloureux non-dépendants [217]. Cette homogénéité des résultats avec ceux déjà connus permet de valider notre méthodologie dont la principale force est de permettre d'étudier des phénomènes de faible prévalence, comme la survenue d'intoxications involontaires dans un contexte particulier comme la douleur chronique, qui serait difficilement accessible avec les études cliniques conventionnelles.

Nos résultats montrent une prévalence accrue des complications virales chez les patients douloureux dépendants par rapport aux patients non-douloureux dépendants, particulièrement concernant le HCV, ainsi que des prévalences d'infections bactériennes et complications thrombotiques supérieures aux deux autres groupes ; cela bien que ces patients ne soient pas réputés mésuser la voie d'administration du traitement opioïde qui leur est prescrit, contrairement aux témoins dépendants non-douloureux [2]. Ces résultats interrogent, sans que nous ayons de pistes explicatives à avancer. L'analyse de la trajectoire de ces patients lors d'une étude pharmacoépidémiologique complémentaire permettra potentiellement de lever cette interrogation.

Les patients douloureux dépendants présentent des caractéristiques sociales et sanitaires intermédiaires entre les patients douloureux non-dépendants, moins comorbides, et les témoins dépendants non-douloureux, plus précaires. Ces résultats incitent à respecter les recommandations concernant la prise en charge pluridisciplinaire des patients douloureux chroniques afin que l'ensemble de leurs fréquentes comorbidités, notamment psychiatrique, addictologique, mais aussi leur précarité socioprofessionnelle, soient prises en considération. Cette dernière paraît en effet accrue chez les patients douloureux dépendants comparativement aux non-dépendants. L'apparition de douleurs chroniques peut en effet entraîner une réduction des capacités professionnelles de l'individu et des problèmes d'insertion socioprofessionnelle [218,219] qui peuvent s'exacerber lorsque des

comorbidités s'ajoutent. L'évaluation de la situation sociale précise du patient en début de soins est donc nécessaire afin de ne pas aggraver un tableau clinique déjà complexe [220–222].

En parallèle, il paraît impératif que ces patients puissent bénéficier de certains aspects du cadre de prise en charge globale recommandé aux patients dépendants des opioïdes, notamment une information adaptée sur les usages à risque et les signes d'intoxication aux opioïdes. Il est nécessaire que les professionnels de santé, aussi bien de soins primaires que de Structures douleur chronique, assurent systématiquement un repérage des comportements de mésusage, ainsi que la mise à disposition de kits de naloxone – antidote des opioïdes – de secours, permettant de réverser une surdose. Compte tenu de la forte prévalence des infections virales systémiques retrouvées dans cette population, il paraît pertinent de dépister systématiquement ces comorbidités en début de prise en charge.

3.5. Conclusion

En France, en 2015, 16 665 patients douloureux bénéficiant de délivrances régulières de MS ont été identifiés, parmi lesquels 905, soit 5,4 %, présentaient un POUD comorbide à leurs douleurs chroniques. Chez ces derniers, la prévalence des hospitalisations pour surdoses était six fois supérieure à celles des patients douloureux non-dépendants et deux fois supérieure à celles des témoins non-douloureux dépendants. Les caractéristiques sociales et sanitaires mixtes de ces patients présentant ce double diagnostic de douleur chronique et de dépendance aux opioïdes, à l'interface entre celles des douloureux non-dépendants et des dépendants non-douloureux, incitent à leur appliquer rigoureusement les recommandations pour la prise en charge de la douleur chronique. Celles-ci doivent s'accompagner d'un repérage systématique du mésusage des traitements opioïdes et des recommandations en matière de prévention des surdoses, repérage des comportements de trouble de l'usage et dépistage des comorbidités virales systémiques, destinées aux patients pris en charge pour un OUD.

4. Fichiers supplémentaires

Tableau 6. Sélection des codes diagnostics, selon la 10e révision de la Classification Internationale des Maladies

	ICD-10 category	ICD-10 codes
Selection of cancer and palliative care	Malignant neoplasms	C
	In situ tumors	D0
Selection of chronic pain patients	Palliative care	Z515
	Chronic pain	R521, R522
Selection of opioid use disorder patients	Rheumatologic pain condition	M16, M17, M47, M50, M51, M431, M992, M993, M994, M995
	Opioid-related disorder	F11
Selection of infectious complications	Human immunodeficiency virus	B20, B21, B22, B23, B24, R75, Z21
	Hepatitis B virus	B16, B180, B181
	Hepatitis C virus	B182, B171
	Cutaneous abscesses	L02, L08, M65
	Phlegmon and cellulitis	L03
	Nasal septum abscess	J340
	Infective endocarditis	I330
	Candida meningitis	B375
	Candida endocarditis	B376
	Candida sepsis	B377
	Other sepsis	A41
	Spondylodiskitis	M463
	Intracranial and intraspinal abscesses	G06
	Endophthalmitis	H440
Selection of thrombotic complications	Venous phlebitis and thrombophlebitis	I80
	Venous post-thrombotic syndrome	I870
	Embolism and venous thrombosis	I828, I829
	Venous disease	I878, I879
	Embolism and arterial thrombosis of the upper limbs	I742
	Embolism and arterial thrombosis of the lower limbs	I743
	Embolism and arterial thrombosis of the distal arteries	I744
	Embolism and arterial thrombosis	I748, I749
Selection of overdose-related hospitalizations	Unintentional opioid intoxication	X42, T400, T401, T402, T403, T404, T406
Selection of alcohol dependence	Alcohol-related disorders	F10



PARTIE III

Trouble de l'usage d'opioïdes prescrits, mesures de prévention et de réduction des risques et des dommages

1. Phénotypage des usagers dépendants du Skénan®

Les résultats exposés dans les deux premières parties de ce manuscrit permettent de proposer une première caractérisation des patients dépendants des opioïdes, usagers de sulfate de morphine (MS). Les multiples finalités de son usage – antalgique, psychoactif, préventif de l'apparition d'une symptomatologie désagréable de sevrage, autosoulagement sur des comorbidités psychiatriques, etc. – non mutuellement exclusives, permettent de distinguer deux populations, qui correspondent à celles ayant fait l'objet des déclarations de pharmaco- et addictovigilance qui ont impulsé ce travail, et dont nous avons pu préciser les caractéristiques au travers des différentes études présentées dans les deux premières parties de ce manuscrit.

La première population correspond aux patients présentant initialement un trouble de l'usage d'opioïde (OUD) et qui, lors de leur parcours de consommateur de substances vont se retrouver à faire un usage, régulier ou non, d'opioïdes prescrits. Il apparaît dans les études de terrain antérieures, confirmées par nos travaux, que l'opioïde principalement mésusé en France est le MS commercialisé sous le nom de Skénan® [52–54,107]. Cette molécule peut être vue par certains usagers comme une alternative aux médicaments de substitution aux opioïdes conventionnels (OST). D'autres consommateurs d'opioïdes la verront comme une manière d'expérimenter des effets psychotropes similaires à ceux de l'héroïne. Leur recours à un opioïde prescrit leur permet de s'affranchir des variations de pureté et de la présence de produits de coupe – pouvant s'assimiler à une démarche de réduction des risques – dont le coût est, tout ou partie, pris en charge par le système de santé. Quelle que soit la finalité, il apparaît que la galénique orale du Skénan® est le plus souvent détournée pour être injectée par voie intraveineuse. Ces patients présentaient des caractéristiques démographiques semblables à celles des patients dépendants substitués par les traitements conventionnels, buprénorphine ou méthadone, avec des caractéristiques sociales et sanitaires toutefois plus précaires.

La deuxième population est celle des patients qui présentent des douleurs chroniques pour lesquelles du MS leur est régulièrement prescrit. Là encore, nos résultats retrouvent la prépondérance de l'usage de Skénan® décrite dans la littérature [2]. Dans ce contexte, par un mécanisme physiologique de tolérance de leur organisme, confronté à l'administration chronique de MS, certains patients vont développer des phénomènes de pharmacodépendance, pouvant les conduire au trouble de l'usage de l'opioïde qui leur est prescrit. Ces patients présentaient des caractéristiques démographiques différentes de ceux exempts de codes diagnostics indiquant un OUD, avec des conditions socioéconomiques et sanitaires plus dégradées, les faisant se rapprocher des caractéristiques des patients dépendants non-douloureux décrits précédemment.

Au final, l'appartenance à l'une de ces deux populations n'exclut pas l'appartenance, ou le basculement de l'une à l'autre selon les périodes. Ainsi nous avons identifié des patients au double diagnostic, douloureux et dépendants, qui vont présenter des caractéristiques qui les placent à l'interface entre les patients douloureux non-dépendants et dépendants non-douloureux. Les comorbidités, notamment psychiatriques de ces patients peuvent être soulagées par les opioïdes reçus, favorisant la persistance de leur usage [223].

De l'autre, les patients initialement dépendants non-douloureux, peuvent, au gré des événements de vie et de leur vieillissement physiologique, déclarer des tableaux douloureux chroniques. Ce phénomène peut être accentué par le fait qu'ils paraissent être plus douloureux que la population générale, avec une prise en charge antalgique pourtant inférieure [177].

Des liens bidirectionnels existent donc entre ces deux populations d'usagers réguliers de Skénan[®], qui présentent certaines caractéristiques communes. Ce sont plus volontiers des hommes, autour d'une quarantaine d'années, plus fréquemment bénéficiaires de la CMU-c, marquant leur précarité socioéconomique. En outre, ils présentent des antécédents accrus de comorbidités virales systémiques, psychiatriques, et de trouble de l'usage d'alcool, en comparaison aux trois populations de référence – patients douloureux non-dépendants et non-douloureux dépendants recevant soit de la buprénorphine, soit de la méthadone. Ils reçoivent aussi plus fréquemment des prescriptions des plus forts dosages commercialisés de Skénan[®], pour une dose cumulée moyenne supérieure à celle délivrée aux douloureux non-dépendants.

Bien qu'un phénotype général commun aux usagers dépendants du Skénan[®] puisse avoir été mis en évidence, la pluralité des causes qui concourent à la persistance de l'usage de cet opioïde incite à s'interroger sur l'existence potentielle d'un diagnostic spécifique pour cet usage. Existe-t-il des arguments permettant de considérer le trouble de l'usage d'opioïde prescrit (POUD) comme un diagnostic à part entière ? Ou s'agit-il d'un sous-type de OUD, centré sur une molécule particulière, le Skénan[®], obtenu sur prescription médicale au lieu du marché noir habituellement dévolu aux drogues illicites ?

2. Le trouble de l'usage d'antalgique opioïde prescrit (POUD)

Les patients qui présentent un trouble de l'usage de l'opioïde qui leur est prescrit répondent à un phénotype particulier, plus comorbide que ceux concernés par un trouble de l'usage d'opioïde. Afin de ne pas méconnaître ces patients et les risques de complications graves, notamment de surdoses, auxquels ils s'exposent, définir des critères diagnostiques spécifiques au POUD pourrait être pertinent. Toutefois, l'existence de critères diagnostiques reconnus de trouble de l'usage d'opioïde [29]

nécessite une certaine prudence, afin de ne pas créer inutilement de nouvelles notions, au risque de brouiller une nosographie déjà complexe qui pourrait, à terme, desservir les patients concernés.

L'application des critères diagnostics du OUD aux patients usagers de Skénan[®], qu'ils soient initialement douloureux ou dépendants en recherche d'un OST alternatif, permet de constater que nombre d'entre eux semblent inadaptés lorsque l'on tente de les appliquer au POUD (Tableau 7) :

- Le critère 1 : « *Les opioïdes sont souvent pris en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu.* » paraît persister. Les résultats des études présentées dans les parties précédentes ont montré que les patients dépendants, douloureux ou non, présentaient des conduites de doctor shopping plus fréquentes que les populations de référence, indiquant une consommation supérieure à celle prescrite. La notion temporelle à laquelle la deuxième partie de la phrase renvoie est discutable, l'usage de MS comme OST alternatif ayant vocation à être prolongé dans le temps, tout comme l'indication antalgique pour les patients douloureux chroniques, si tant est que l'indication de ces prescriptions soit valable.
- La validité du critère 2 : « *Il existe un désir persistant ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation d'opioïdes.* » est très nettement atténuée. Seuls les usagers utilisant du MS à visée purement psychoactive pourraient être concernés, puisque ceux dépendants non-douloureux qui utilisent le MS comme traitement substitutif alternatif, et ceux douloureux dépendants, pour qui il a une finalité antalgique, ont des indications médicales à poursuivre l'usage de MS.
- La validité du critère 3 : « *Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir des opioïdes, utiliser des opioïdes ou récupérer de leurs effets.* » est remise en question puisque, dans le cadre d'un POUD, la substance en cause est prescrite et délivrée à l'utilisateur. Nos résultats n'apportent pas d'éléments de réponse concernant la notion de temps passé à leur usage ou à récupérer de leurs effets.
- Nos résultats ne permettent pas de discuter le critère 4 : « *Craving ou une envie intense de consommer des opioïdes.* », les études basées sur les remboursements de soins de santé ne donnant pas accès à cette donnée clinique. Toutefois, d'après les rares études publiées sur la question, le craving aux opioïdes chez les patients douloureux chroniques traités par ces molécules serait peu perceptible, voire le plus souvent absent [32,224,225], bien qu'il marque un risque accru de mésusage lorsqu'il est identifié [226]. Dans un contexte de dépendance aux opioïdes sans douleur chronique associée, il n'y a pas lieu de remettre en cause la pertinence de ce critère.

- Les critères 5 : « *Utilisation répétée d'opioïdes conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison.* », 6 : « *Utilisation d'opioïdes malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets des opioïdes.* » et 7 : « *Des activités sociales, occupationnelles ou récréatives importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation d'opioïdes.* » sont remis en question, pour différents aspects. Lorsque le POUD concerne des patients douloureux chroniques, on peut considérer que les activités socioprofessionnelles et familiales sont plus fréquemment et essentiellement impactées par les douleurs, que par l'opioïde en lui-même. D'ailleurs, chez ces patients, comme chez les usagers de MS à visée substitutive, les opioïdes pourraient même favoriser la persistance et le bon déroulement des activités décrites dans ces trois critères, soit par leur action antalgique, soit en évitant qu'elles soient limitées par des symptômes de sevrage. Si, à l'inverse, un impact des opioïdes sur ces activités était retrouvé, ceci pourrait constituer une complication iatrogène du traitement, plutôt que des critères de trouble de l'usage.
- La pertinence des critères 8 : « *Utilisation répétée d'opioïdes dans des situations ou cela peut être physiquement dangereux.* » et 9 : « *L'utilisation des opioïdes est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par cette substance.* » paraît persister dans le POUD vu le risque accru d'intoxications involontaires auquel les patients usagers réguliers de MS se confrontent, et la forte prévalence des comorbidités psychiatriques et addictologiques qui sont associées.
- Les critères 10, abordant l'existence d'un phénomène de tolérance, et 11, de l'existence de symptômes ou d'un syndrome de sevrage en l'absence d'usage d'opioïde, dépendent des caractéristiques pharmacologiques de la substance et du caractère persistant de leur utilisation, et non du fait qu'elle soit délivrée sur prescription ou de son indication. En conséquence, ces deux critères sont systématiquement présents lors d'un usage chronique d'opioïdes, sans mésusage.

Une fois les critères de OUD appliqués aux patients pour lesquels nous avons mis en évidence un trouble de l'usage de leur antalgique prescrit, puis discutés selon leur appartenance à la population des douloureux chroniques ou à celle des dépendants en recherche d'une substitution alternative, il paraît nous manquer des données, notamment cliniques, pour statuer sur l'existence ou non d'un diagnostic spécifique de POUD. Un élément apparaît toutefois évident, c'est l'inapplicabilité des critères diagnostics du OUD à ces patients, la plupart ne leur étant que peu, voire pas, adaptés.

Tableau 7. Validité des critères diagnostics du OUD appliqués au POUD

Critères du OUD – DSM-5	Application au POUD
1. Les opioïdes sont souvent pris en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu.	+
2. Il existe un désir persistant ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation d'opioïdes.	+/-
3. Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir des opioïdes, utiliser des opioïdes ou récupérer de leurs effets.	-
4. Craving ou une envie intense de consommer des opioïdes.	-
5. Utilisation répétée d'opioïdes conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison.	-
6. Utilisation d'opioïdes malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets des opioïdes.	-
7. Des activités sociales, occupationnelles ou récréatives importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation d'opioïdes.	-
8. Utilisation répétée d'opioïdes dans des situations où cela peut être physiquement dangereux.	+
9. L'utilisation des opioïdes est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par cette substance.	+
10. Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants : <ul style="list-style-type: none"> • Besoin de quantités notablement plus fortes d'opioïdes pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré ; • Effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité d'opioïdes. 	+
11. Sevrage, caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes : <ul style="list-style-type: none"> • Syndrome de sevrage aux opioïdes caractérisé (cf. diagnostic du syndrome de sevrage aux opioïdes) ; • Les opioïdes (ou une substance proche) sont pris pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage. 	+

OUD : Trouble de l'usage d'opioïde ; POUD : Trouble de l'usage d'opioïde prescrit

De plus, peut-on réellement parler de trouble de l'usage de substances lorsque cette dernière est prescrite et délivrée régulièrement, en toute connaissance des risques associés, que ce soit à la marge des recommandations pour soulager des douleurs face auxquelles le thérapeute est démuné, ou comme substitution alternative avec un détournement galénique connu, faute de substitution injectable disponible.

Ces éléments interrogent fortement sur la responsabilité médicale sous-jacente à la prescription de ces molécules, avec un cadre légal obscur, qui laisse planer le doute sur la validité de l'usage de MS dans un contexte de OUD [108,109], et pourraient conduire devant les tribunaux des prescripteurs dont les intentions étaient louables [110]. Ces derniers avaient-ils véritablement d'autres choix que de poursuivre ces prescriptions de MS, qu'ils n'ont pas toujours initiées eux-mêmes et dont l'usage a pu débuter par des achats au marché noir.

L'absence de réponses à ces différentes considérations ne doit pas occulter la problématique de fond, à savoir l'existence de ces patients dépendants, douloureux ou non, usagers de MS, précaires tant d'un point de vue socioéconomique que sanitaire, exposés à un risque de surdoses accru, en comparaison avec les différentes populations contrôles. Il persiste la question de la prise en charge globale à proposer à ces patients, mais aussi de leurs douleurs chroniques et/ou de leur trouble de l'usage, de leurs comorbidités associées, ainsi que des mesures de réduction des risques et des dommages qui pourraient leur être bénéfiques.

3. Prise en charge holistique

Les résultats des différentes études présentées dans ce manuscrit mettent en lumière des tableaux cliniques complexes. Ces patients mêlent une précarité socioéconomique et de multiples comorbidités somatiques – douleurs chroniques d'étiologies variées, infections virales et bactériennes systémiques, complications thrombotiques artérielles et veineuses –, psychiatriques – syndromes dépressifs, troubles anxieux et de stress post-traumatique – et addictologiques – trouble de l'usage d'alcool, et bien évidemment d'opioïdes –, chacune pouvant bénéficier de prescriptions médicamenteuses qui peuvent interagir avec celles destinées aux autres pathologies.

Le dépistage de ces comorbidités peut être rendu difficile par la présence des autres syndromes dont les symptômes peuvent se mélanger, mutuellement s'atténuer ou à l'inverse se potentialiser. Les expressions cliniques classiques des pathologies sous-jacentes finissent par être altérées, risquant d'être méconnues. Ces tableaux sont fréquents entre psychiatrie et addictologie, où les troubles qui en résultent sont regroupés sous le terme de pathologies dites « duelles », « dimensionnelles » ou « co-occurring disorders » dans la littérature anglo-saxonne [222,227–229] (Figure 12).

Appliquée à notre problématique, cette démarche de soins holistiques permettrait de n'omettre aucune dimension pathologique, même d'expression clinique réduite. Il peut s'agir de douleurs chroniques chez les usagers réguliers de MS dans un contexte de OUD et/ou de pathologie psychiatrique, ou d'un trouble de l'usage de substances et/ou une pathologie psychiatrique chez les patients douloureux chroniques. Ces situations apparaissent fréquentes et méconnues d'après les données de la

littérature [34,150,152,155,230–239]. La douleur peut, en elle-même, être considérée comme une pathologie dimensionnelle, dès l’instant où sa définition la plus communément admise la décrit comme associant des aspects sensoriels et émotionnels désagréables, soulignant clairement sa double valence, physique et psychologique [25].

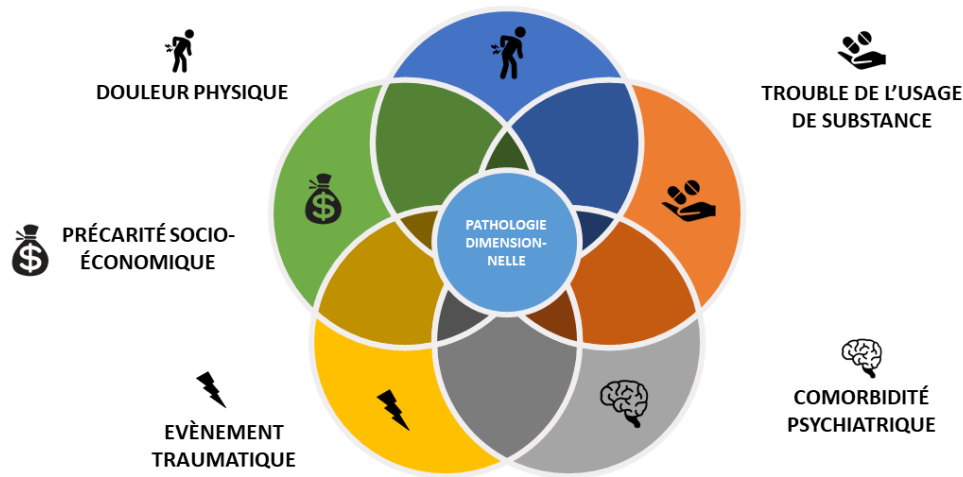


Figure 12. Modèle de pathologie dimensionnelle à cinq valences

Dans ce cadre de multimorbidités, les praticiens sont confrontés à une mosaïque de symptômes dont il peut être difficile de déterminer le, ou les, syndromes qui en sont à la source. Certains symptômes peuvent appartenir conjointement à des classes syndromiques différentes. En dépassant cette approche catégorielle conventionnelle, où chaque syndrome est dépisté et géré de façon indépendante par un praticien qui en est le spécialiste, l’approche dimensionnelle permet de se diriger vers une prise en charge intégrée, pragmatique et simultanée de chaque dimension symptomatique, en se libérant du, ou des, syndromes à laquelle elle est reliée [222,240–243].

Ce faisant, la démarche de soins holistiques prend en compte l’ensemble des dimensions biopsychosociales impactées par les différentes pathologies cooccurrentes d’un même patient. On s’affranchit alors du risque de méconnaître certaines comorbidités potentielles ou d’en attribuer à tort les symptômes à un autre syndrome. L’ensemble des différentes altérations fonctionnelles qui impactent la qualité de vie perçue par le patient étant alors traitées de façon synchrone.

Toutefois, ce cadre de soins impose d’avoir une vision du patient dans sa globalité, et non par le spectre de chacune des différentes pathologies associées. Ceci suppose un véritable fonctionnement d’équipe pluridisciplinaire, organisée selon un réseau de compétences variées – addictologue, médecin de la douleur, psychiatre, pharmacien, infirmier, psychologue, kinésithérapeute, ergothérapeute et travailleurs sociaux, etc. – coordonné par le médecin traitant [244].

Cette approche holistique est limitée par le fait que la rechute d'une des dimensions de symptômes est à risque d'entraîner celle des autres. De même, la méconnaissance d'une dimension va favoriser la chronicisation du tableau clinique global et contribuer à réduire la qualité de vie ressentie du patient. Elle peut favoriser son errance thérapeutique et sa consommation de biens médicaux – consultations, hospitalisations, examens complémentaires, bons de transports, délivrances de médicaments, etc. – avec les coûts qui y sont associés [222,245].

Une bonne communication entre les différents intervenants est donc impérative afin que leurs interventions soient coordonnées et permettent un suivi à la fois étroit et complet du patient [220]. Il est impératif que chaque soignant ait une bonne connaissance de son champ de compétence, de la manière dont sa spécialité s'articule avec celle des autres, et des limites des domaines de chacun. De cette manière, les problématiques associées à la participation d'intervenants multiples au sein d'une même prise en charge restent limitées. Il s'agit le plus souvent d'une augmentation du risque iatrogène et d'interactions médicamenteuses liées à des prescriptions non coordonnées émises par des thérapeutes de spécialités différentes. L'ensemble des intervenants doit aussi prendre garde à ce que des messages contradictoires entre soignants ne soient pas délivrés au patient.

Les soins holistiques ne se concentrent donc pas seulement sur la pathologie elle-même, mais envisagent le patient dans son ensemble. Cette vision est particulièrement pertinente dans le cadre des pathologies chroniques où le soulagement du patient n'est que rarement permis par l'usage de seules thérapeutiques médicamenteuses, quel qu'en soit le dosage. La prise en charge de ces pathologies chroniques vise plutôt à stabiliser le patient qu'à le guérir, avec un objectif prioritaire d'amélioration de qualité de vie globale. À ce titre, l'évaluation précise de sa situation socioéconomique et professionnelle est primordiale [220–222]. Les pathologies chroniques, douleur et/ou trouble de l'usage de substances, de ces patients peuvent entraver leur productivité dont il découle une réduction de leur insertion professionnelle, source possible de leur forte précarité d'après nos résultats et ceux d'études antérieures [215,218,219].

En l'absence de recommandations sur la prise en charge des douleurs chroniques associées à un trouble de l'usage d'opioïdes, prescrits ou non, nous avons souhaité illustrer cette démarche de soins holistiques appliqués à ces patients complexes. Bien que cette étude porte sur les patients douloureux et dépendants des opioïdes, le cadre de soins décrit est extrapolable à tout patient et toute pathologie. À travers une revue de la littérature récente, cette étude propose de définir les différentes notions sous-jacentes aux troubles de l'usage d'opioïde prescrit auxquels ces patients se confrontent, ainsi que les stratégies de prise en charge. Nous aborderons ensuite la question de l'antalgie de ces patients douloureux, en intégrant leur OUD dans la réflexion.

Cinquième Article

Analgesic opioid use disorders in patients with chronic pain: a holistic approach for tailored management

Célian Bertin, Noémie Delage, Benjamin Rolland, Lucie Pennel, Mélina Fatseas, Anne-Priscille Trouvin, Jessica Delorme, Chouki Chenaf, Nicolas Authier

Soumis dans Neuroscience & Biobehavioral Reviews

(Sur invitation)

IF2018: 8,0 – Cat. A

4. Synthèse du cinquième article

4.1. Introduction

Bien que la douleur aiguë puisse être un message physiologique essentiel à la préservation de l'intégrité physique, elle devient pathologique dès lors qu'elle persiste au-delà de trois mois [246]. La prévalence de cette condition est estimée entre 19 % et 32 % en population générale [21,247,248]. Différents facteurs ont conduit à l'accroissement de la prescription d'antalgiques opioïdes dans ce contexte ces vingt dernières années. Cette inflation s'est logiquement accompagnée d'une augmentation des troubles de l'usage d'opioïdes associés, qui vont jusqu'à concerner 50 % des usagers d'opioïdes pour des douleurs chroniques non-cancéreuses [249,250]. Ces troubles de l'usage paraissent concerner plus fréquemment les patients chez qui s'associent des comorbidités psychiatriques et addictologiques [251,252], qui ont pu être méconnues lors du dépistage antérieur à la première prescription d'opioïde. À travers une analyse des données de la littérature récente, cet article propose, par une approche holistique, une gestion individualisée de la prescription des opioïdes analgésiques, du dépistage et de la prise en charge du trouble de leur usage (POUD), ainsi que des douleurs chroniques non-cancéreuses et comorbidités associées.

4.2. Différents types de troubles de l'usage d'antalgiques opioïdes

Il n'existe actuellement pas de définitions consensuelles aux différentes notions que recouvre le trouble de l'usage d'opioïdes lorsque ces derniers sont prescrits à des patients douloureux chroniques. Certaines des définitions proposées par la 5^e édition du *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* perdent de leur sens lorsqu'elles sont prises dans un contexte thérapeutique d'une douleur [253], tandis que d'autres montrent des signes de convergence, sans trouver de consensus [254–258].

Les définitions proposées dans ce travail sont adaptées à l'existence d'une douleur chronique en croisant les regards de cliniciens de différentes spécialités – psychiatres, addictologues, pharmacologues et médecins de la douleur. Les notions de pharmacodépendance, de pharmacotolérance et la description du syndrome de sevrage aux opioïdes seront évoquées, avant d'aborder plus spécifiquement les différents troubles de l'usage d'opioïdes prescrits, allant du mésusage, à l'addiction et la pseudo-addiction.

4.3. Stratégies de prise en charge des troubles de l'usage d'antalgiques opioïdes

La prise en charge des POUD chez les patients douloureux chroniques répond à une double préoccupation : à la fois, l'arrêt de comportements aberrants pouvant entraîner des complications iatrogènes graves, et le rétablissement d'un cadre de soins permettant une gestion efficace des douleurs chroniques. Il n'existe actuellement pas de stratégie normalisée et validée de prise en charge des troubles de l'usage d'opioïdes dans un contexte de douleurs chroniques. En conséquence, l'ensemble des stratégies peuvent être présentées au patient afin de partager avec lui la décision médicale, favorisant l'adhésion aux soins.

Il est impératif de procéder à une documentation soigneuse des antécédents médicaux du patient, notamment l'évolution de ses douleurs, sa situation socioprofessionnelle et l'existence de comorbidités psychiatriques et/ou addictologiques associées qui pourraient constituer des freins à la prise en charge du POUD.

Les différentes stratégies de prise en charge vont du sevrage brutal ou progressif, à la rotation vers un opioïde de longue durée d'action avant sevrage ou même la mise en place d'un traitement de substitution aux opioïdes prescrit au long cours. Le choix de la stratégie va dépendre à la fois du souhait du patient, de ses antécédents, mais aussi de l'expérience du praticien, des stratégies déjà essayées et d'une potentielle urgence clinique à retirer les opioïdes.

4.4. Gestion de la douleur *per* et *post*-sevrage d'opioïdes

Les douleurs peuvent s'exacerber transitoirement lors de la prise en charge du POUD. L'apparition de douleurs aiguës, comme des myalgies et arthralgies diffuses, mal systématisées est un des signes du syndrome de sevrage qui ne doit pas être confondu avec une résurgence des douleurs chroniques initiales. Bien que ces douleurs de sevrage régressent généralement spontanément sans traitement, un antalgique de palier 1, à visée symptomatique, sur une courte durée peut être proposé en cas de gêne majeure.

La gestion des douleurs chroniques initiales peut toutefois être problématique. Ces dernières, qui ont pu être à l'origine des prescriptions d'antalgiques opioïdes, peuvent toujours être d'actualité. Quelle que soit l'étiologie initiale, les douleurs chroniques peuvent avoir eu des répercussions sur de nombreuses dimensions de la qualité de vie de l'individu et concourir à la persistance du tableau, voire à son aggravation en favorisant l'apparition de comorbidités associées. C'est pourquoi la réponse médicamenteuse isolée est rarement suffisante dans ces contextes de pathologies chroniques [185–187]. Cette limite est encore plus présente chez ces patients dépendants des antalgiques opioïdes pour lesquels l'utilisation de cette classe pharmacologique peut ne pas être indiquée. Les recommandations en faveur d'une prise en charge holistique pluridisciplinaire leur sont

d'autant plus adaptées, avec des professionnels de domaines variés : médecins généralistes et spécialistes – algologue, rhumatologue, psychiatre, addictologue, neurologue, etc. – pharmaciens, paramédicaux – infirmier, psychologue, kinésithérapeute, ergothérapeute, etc. – et travailleurs sociaux – assistant social et éducateur [244].

La prise en charge des douleurs de ces patients peut varier selon la stratégie de sevrage retenue. Une fois la démarche de sevrage débutée, il est souvent préférable de rechercher un soulagement à l'aide de thérapeutiques non-opioïdes ou voir même de stratégies non-pharmacologiques. Les patients qui vont recevoir des opioïdes de substitution au long cours peuvent bénéficier d'un fractionnement des administrations quotidiennes de ces médicaments, adapté au rythme de leurs douleurs.

Une attention particulière doit être portée à l'éducation du patient sur sa pathologie et ses traitements, mais aussi à la détermination d'objectifs réalisables, et ce dès la prise en charge, excluant la recherche d'absence complète de douleur, le plus souvent utopique dans ce contexte, n'ayant comme conséquence qu'une inflation du nombre et du dosage des molécules prescrites, avec les conséquences iatrogènes qui en découlent [259].

L'ensemble des stratégies antalgiques peuvent être employées chez ces patients, en évitant, tant que possible, le recours aux molécules les plus à risque de dépendance et de troubles de l'usage – benzodiazépines et hypnotiques, certains antiépileptiques gabapentinoïdes (prégabaline) et opioïdes – en privilégiant les galéniques à libération prolongée. Le prescripteur doit s'astreindre à respecter au mieux les indications et contre-indications des molécules instaurées, qui doivent l'être à posologie minimale efficace, pour la durée la plus courte possible, avec une évaluation systématique de leur efficacité et tolérance au cours du suivi.

Toutes les stratégies non-pharmacologiques peuvent être pertinentes dès l'instant où elles procurent un bénéfice réel sur la qualité de vie du patient. Les thérapeutes doivent toutefois rester vigilants sur le choix de pratiques éthiques et les plus validées scientifiquement, selon les états de l'art qui s'y rapportent, comme les thérapies cognitivo-comportementales ou d'acceptation et d'engagement.

4.5. Démarche de soins holistiques

Les patients qui présentent des douleurs chroniques présentent fréquemment des pathologies associées, le plus souvent d'ordre psychiatrique et/ou addictologique [245,251,260], qui peuvent concourir à l'émergence d'un POUD [261]. Ces comorbidités doivent être méticuleusement recherchées lors de l'entretien médical qui précède la prescription d'antalgiques opioïdes.

Toutefois, leur repérage peut être rendu complexe du fait d'une expression clinique qui peut différer des tableaux traditionnels. Les symptômes des différentes comorbidités peuvent en effet se

potentialiser, se mélanger ou s'estomper lorsqu'ils s'associent, à l'image des tableaux cliniques qui superposent syndromes psychiatriques et addictologiques, fréquents entre ces deux spécialités. Lorsqu'elles s'associent, ces pathologies sont fréquemment qualifiées de « duelles », « dimensionnelles » ou encore de « co-occurring disorders » dans la littérature anglo-saxonne. La douleur chronique constituerait une troisième dimension qui viendrait interférer dans le tableau clinique. Le praticien est alors confronté à une mosaïque de symptômes dont il peut être difficile de déterminer le ou les syndromes sous-jacents. En dépassant le cadre de soins conventionnel catégoriel, où chaque syndrome est diagnostiqué et géré de façon indépendante par un praticien qui en est le spécialiste, l'approche dimensionnelle permet de se diriger vers une prise en charge intégrée, pragmatique et simultanée de chaque dimension symptomatique, en se libérant du, ou des, syndromes à laquelle elle est reliée [222,240–242].

Cette approche holistique est limitée par le fait que la rechute d'une dimension est à risque d'entraîner celle des autres, imposant le suivi étroit et coordonné d'une équipe pluridisciplinaire [220]. De même, la méconnaissance d'une dimension va favoriser la chronicisation du tableau clinique global, contribuer à augmenter la consommation de biens médicaux du patient et réduire sa qualité de vie ressentie [222,245].

En prenant le patient en charge dans sa globalité, les soins holistiques s'affranchissent du risque de méconnaître une comorbidité puisque toute expression de symptôme, même légère, et/ou toute dimension de qualité de vie que le patient perçoit comme impactée est prise en considération. Cette démarche de soins paraît pertinente dans un contexte de pathologie chronique, quelle qu'elle soit, où l'amélioration de la qualité de vie perçue est le plus souvent un meilleur marqueur d'efficacité des soins qu'un objectif de rémission complète des symptômes, souvent utopique.

4.6. Conclusion

La prise en charge des douleurs chroniques peut être impactée par des antécédents de trouble de l'usage d'une des molécules utilisées à visée antalgique. En l'absence de recommandations, l'application d'un cadre de soins holistique tel qu'il a été décrit, et dont les points saillants figurent au Tableau 8, permet de dépasser l'approche catégorielle conventionnelle consistant à diagnostiquer et prendre en charge chaque pathologie indépendamment. Cette démarche implique de mettre en place un réseau de soins coordonnés, multidisciplinaires, autour du patient, avec qui les décisions thérapeutiques sont partagées.

En prenant en considération l'ensemble des dimensions pathologiques s'exprimant chez le patient, ces soins pluridisciplinaires visent à améliorer globalement la perception de sa qualité de vie tout en maîtrisant l'usage et donc le rapport bénéfice-risque des thérapeutiques médicamenteuses.

Tableau 8. Points saillants d'une prise en charge holistique

-
- Prendre en considération l'ensemble des dimensions impactées par la pathologie principale, ainsi que l'ensemble des comorbidités associées ;
 - Proposer une prise en charge multidisciplinaire synchronisée ;
 - Garantir une bonne communication entre tous les intervenants ;
 - Personnaliser les soins au plus près des besoins du patient ;
 - Définir comme objectif principal une amélioration globale de la qualité de vie perçue par le patient.
-

5. Article original

ANALGESIC OPIOID USE DISORDERS IN PATIENTS WITH CHRONIC PAIN: A HOLISTIC APPROACH FOR TAILORED MANAGEMENT

Author names:

Célian Bertin*^{1,2}, Noémie Delage^{1,2}, Benjamin Rolland³, Lucie Pennel⁴, Mélina Fatseas⁵, Anne-Priscille Trouvin⁶, Jessica Delorme^{1,2}, Chouki Chenaf^{1,2}, Nicolas Authier^{1,2,7}

Author affiliations:

¹ Université Clermont Auvergne, CHU Clermont-Ferrand, Inserm 1107, Neuro-Dol, Service de Pharmacologie Médicale, Centres Addictovigilance et Pharmacovigilance, Centre Evaluation et Traitement de la Douleur, F-63003, Clermont-Ferrand, France.

² Observatoire Français des Médicaments Antalgiques (OFMA) / French Monitoring Centre for Analgesic Drugs, CHU Clermont-Ferrand, Université Clermont Auvergne, F-63001, Clermont-Ferrand, France.

³ Service Universitaire d'Addictologie de Lyon (SUAL), CH Le Vinatier, Université de Lyon, UCBL1, INSERM U1028, CNRS UMR 5292, Bron, France.

⁴ Service Universitaire de Pharmaco-Addictologie – CSAPA, CHU Grenoble Alpes, UFR de médecine, Université Grenoble-Alpes, 38043 Grenoble, France.

⁵ University of Bordeaux, 33076 Bordeaux Cedex, France; CNRS-UMR 5287- Institut de Neurosciences Cognitives et Intégratives d'Aquitaine (INICIA), Bordeaux, France; CHU de Bordeaux, France.

⁶ Centre d'Evaluation et Traitement de la Douleur, Université Paris Descartes, Hôpital Cochin, Paris, France. U987, INSERM, Boulogne Billancourt, France.

⁷ Fondation Institut Analgesia, Faculté de Médecine, F-63001, Clermont-Ferrand, France.

Corresponding author:

Célian Bertin

Mail address: cbertin@chu-clermontferrand.fr

Postal address: Service de Pharmacologie Médicale, BP-69, CHU Gabriel Montpied, 58 Rue Montalembert, 63000 Clermont-Ferrand, France

Tel: +33473751822, Fax: +33473751823

Declaration of interest:

Célian Bertin, Jessica Delorme, Chouki Chenaf and Nicolas Authier declare that they have no conflict of interest.

Noémie Delage received occasional sponsorship to attend scientific meetings from Grünenthal[®], Mylan[®], Ethypharm[®] outside the submitted work.

Benjamin Rolland received sponsorship to attend scientific meetings and speaker honoraria from Ethypharm[®], Indivior[®], Camurus[®], Recordati[®], Grünenthal[®] outside the submitted work.

Lucie Pennel received occasional sponsorship to attend scientific meetings from Lundbeck[®], Recordati[®], Gilead[®] outside the submitted work.

Mélina Fatseas received occasional sponsorship to attend scientific meetings from Recordati[®], Indivior[®], Pfizer[®] outside the submitted work.

Anne-Priscille Trouvin reports personal fees to attend scientific meetings and speaker honoraria from Pfizer[®], Menarini[®], Astellas[®] and Recordati[®] outside the submitted work.

Abstract:

Chronic pain is a major public health issue that frequently leads to analgesic opioid prescriptions. These prescriptions could cause addiction issues in high-risk patients with associated comorbidities, especially those of a psychiatric, addictive, and social nature. Pain management in dependent patients is complex and is yet to be established. In this article, we first propose definitions that could allow shared vocabulary among health professionals regardless of their specialties. Next, we review the existing strategies for managing prescription opioid dependence, as well as for managing pain in the context of opioid dependence and associated comorbidities. Finally, we define the contours of holistic management by outlining the main guidelines for creating a multidisciplinary care framework for multi-comorbid patients with chronic pathologies.

Keywords:

chronic pain; drug abuse; overdose; opioid withdrawal; opioid proper use

1. INTRODUCTION

The chronic nature of pain makes it a unique pathology regardless of the initial etiology. Based on the definition, chronic pain could be defined as experiencing pain for a period exceeding 3-6 months (Institute of Medicine (US) Committee on Advancing Pain Research, Care, and Education, 2011). The global prevalence of chronic pain is estimated at 19%-32% (Breivik et al., 2006; Chenaf et al., 2018; Treede et al., 2015). A recent analysis of the National Health Interview Survey conducted by the Center for Disease Control and Prevention estimated that 1 in 5 adults in the USA has chronic pain (Dahlhamer, 2018). Chronic pain is among the most common reasons for medical visits and frequently leads to opioid analgesic prescriptions (Dahlhamer, 2018; Daubresse et al., 2013; Treede et al., 2015); further, it has become a major public health issue in two ways. First, it has a high annual economic cost in terms of healthcare and lost productivity, which is estimated at \$560-630 billion per year (Institute of Medicine (US) Committee on Advancing Pain Research, Care, and Education, 2011). Second, given the considerable increase in opioid prescription over the past two decades, there has been a concomitant increase in the rates of misuse (21-29%) and addiction (8-12%) in patients with chronic pain (Vowles et al., 2015), which leads to unintentional intoxication and death (Shipton et al., 2018). This trend began in North America before gradually spreading to most of the world's industrialized countries (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, 2019; Chenaf et al., 2016; European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2018; Gallagher and Galvin, 2018; Häuser et al., 2017; Manchikanti et al., 2018; Van Amsterdam and Van den Brink, 2015) and several developing countries in Africa and Asia (United Nations Office on Drugs and Crime, 2018). Depending on the criteria used, a literature review conducted by Højsted and Sjogren (2007) reported that the prevalence of prescription opioid problematic behavior in patients with chronic non-cancer pain was up to 50%. Further, this risk is increased among patients with associated comorbidities, particularly psychiatric and addictive, which are common in patients with chronic pain (Barry et al., 2016; Barth et al., 2013).

These risk factors should be assessed prior to the initial opioid analgesic prescription. Upon initiation of the prescriptions, it is necessary to analyze the relevance of each renewal and to check for potential problematic use of prescribed opioids, as well as the most appropriate pain management. Moreover, this article proposes means of considering a holistic approach for a tailored management of prescription analgesic opioids in patients with chronic pain with the exclusion of progressive cancer depending on the different problematic use patterns.

2. DIFFERENT TYPES OF ANALGESIC OPIOID USE DISORDERS

There is currently no consensus on the descriptive terms for problematic uses of opioid analgesics. Some of the definitions proposed by the Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders lose their meaning when placed in a particular pain context (Hasin et al., 2013). This is especially true for “abuse” and “dependence,” which were previously separate entities in the DSM-IV-TR and were subsequently merged in the DSM-5 under “substance use disorder” (Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2016). Definitions proposed by other studies, which will be applied in this review, have a convergence tendency but are still not in consensus (American Academy of Pain Medicine, the American Pain Society and the American Society of Addiction Medicine, 2001; O’Connor et al., 2013; Quinlan and Cox, 2017; Smith et al., 2013; Webster and Fine, 2010). The definitions used here are not intended to achieve consensus; rather, they summarize the previous studies’ points of view from different specialties; namely, psychiatrists, addictologists, pharmacologists, and pain physicians. They are intended to better define the phenotypes of patients with a “prescription opioid use disorder” (POUD).

2.1 Pharmacodependence, tolerance, and withdrawal syndrome

Pharmacodependence is a physiological process that causes tolerance to a substance consistently exposed to the body. This adaptation mechanism causes patient habituation with subsequent progressive loss of efficacy and a need for increased doses to maintain the expected effect. This adaptation constitutes a new physiological steady state of the central nervous system. Therefore, a sudden decrease or withdrawal of the drug, as well as an excessively long interval between two drug doses, can lead to balance disruption and lead to a withdrawal syndrome with severe physical and psychological effects. All opioids have similar symptoms; however, the symptoms vary in terms of severity and duration. Patients might begin experiencing symptoms after 6-30 hours depending on the opioid elimination rate. The main symptoms of opioid withdrawal syndrome include lacrimation; rhinorrhea and sneezing; yawning; hot and cold flushes; sweating and piloerection; craving; anxiety; restlessness and irritability; disturbed sleep; gastrointestinal tract symptoms; muscle, bone, and joint aches and pains; headache; muscle cramps; and tremor. The severity of signs and symptoms can be assessed using validated withdrawal scales, including the Clinical Opiate Withdrawal Scale (Wesson and Ling, 2003).

2.2 Problematic use of prescription analgesic opioids

2.2.1 Misuse and abuse

Misuse is a broad clinical concept referring to all uses other than those for which the drug was prescribed or indicated and without consideration of intentionality or potential consequences. Studies

on prescription opioids have widely applied the “misuse” concept as demonstrated by the findings of a recent systematic review (Brady et al., 2016). The definition of misuse is sufficiently broad to encompass most of the aberrant prescribed opioid uses, including individuals who do not meet the criteria for substance use disorder or dependence. Therefore, exploring misuse is simple and suitably allows for large-scale pharmacoepidemiological studies, especially big-data analytics on insurance claims databases (Cochran et al., 2015) or nationwide surveillance databases (Dart et al., 2015). However, there are pitfalls and ambiguity associated with the common definition of misuse. The definition of inappropriate medication use can be based on different criteria, including user characteristics (i.e., non-prescribed use of a prescription-only drug), reason for use (e.g., use for recreational purposes, anxiolytic, hypnotic, and stimulant-effect seeking), non-respect with the summary of product characteristics (e.g., use for a non-validated indication or by a non-conventional administration route, such as long-term use of subcutaneous or intravenous morphine), and lack of the clinically relevant symptoms (e.g., lack of pain) (Barrett et al., 2008).

However, some situations in prescribed opioid practice hardly fit these criteria. For example, some off-label opioid prescriptions might not follow the leaflet, particularly the dosage and treatment duration, but are still regarded as medical use as long as the patient follows the prescription. Further, the use of opioid analgesics not prescribed to the individual but obtained from family, friends, or the black market might comply with the summary of product characteristics; however, the lack of prescription qualifies it as misuse since it was not validated by a physician. Finally, it is occasionally difficult to differentiate between misuse and pseudo-addiction in some patients (see part 2.2.3). However, in clinical practice, “misuse” remains a simple and convenient term that encompasses most of the aberrant use patterns of prescribed drugs, including opioid analgesics.

Moreover, “abuse” occasionally has a similar definition; however, it can cause confusion since the DSM-IV-TR concept of “abuse” is quite different (Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2016). However, this “abuse” concept preferentially refers to non-therapeutic substance use.

2.2.2 Addiction

In 2001, an American pain expert consortium proposed the following definition for substance addiction: a primary, chronic, neurobiological disease with genetic, psychosocial, and environmental factors that influence its development and manifestations. Substance addiction is characterized by behaviors that include one or more of the following: impaired control over drug use, compulsive use, continued use despite harm, and craving (American Academy of Pain Medicine, the American Pain Society and the American Society of Addiction Medicine, 2001). This definition demonstrates the cardinal addiction features, which are sustained by long-lasting structural and functional

neuroadaptations in the reward, motivational, and emotional brain circuits (Kalivas and Volkow, 2005; Volkow and Morales, 2015).

The concept of craving is a central element in this definition and in addiction assessment. It is characterized by an intense and compulsive desire to use a substance or engage in hedonic behaviors. Craving has been recently identified as a central concept and clinically relevant feature in addictive behavior and is included in the DSM-5 criteria. Laboratory (Carter and Tiffany, 1999; Childress et al., 2008) and daily life studies using ecological momentary assessment approaches (Fatseas et al., 2015; Serre et al., 2015) have demonstrated a relationship among craving episodes, substance use, and relapse risk. There is a clear difference between a craving and physical dependence with the latter being related to physiological adaptation to chronic opioid exposure. In contrast to withdrawal and tolerance, which have rapid reversals, craving persists years after opioid discontinuation and is highly predictive of relapse. Unlike tolerance, which quickly decreases after opioid abstinence, craving persistence without adapted care increases the risk of compulsive drug taking with subsequent overdosing related to quick tolerance extinction.

These notions regarding a patient's loss of control over his/her consumption and having cravings are particularly relevant since they allow discrimination of patients suffering from a real opioid addiction from those only experiencing symptoms of physical and/or psychological dependence.

2.2.3 Pseudo-addiction

Pseudo-addiction refers to the aberrant use of prescribed analgesic treatments by a patient with inadequately managed pain. In this context, pseudo-addiction disappears upon the improvement of analgesic management.

Based on previous definitions, this notion might constitute a language abuse in situations where the patient does not feel a loss of control or associated craving. This suggests that it would then be more appropriate to include definitions for pseudo-misuse or abuse. However, adding terminology would unnecessarily complicate the subject without any particular benefit since the solution involves improving chronic pain management using pharmacological and non-pharmacological strategies (see part 4).

2.2.4 Opioid-induced hyperalgesia

Hyperalgesia is defined as “increased pain from a stimulus that normally provokes pain” (International Association for the Study of Pain Task Force on Taxonomy, 1994). The iatrogenic phenomenon of opioid-induced hyperalgesia (OIH) is described as “a state of enhanced pain sensitization in patients who are on chronic opioid therapy” (Yi and Pryzbylowski, 2015).

This paradoxical body reaction could be confused with the tolerance phenomenon since they both involve reduced opioid analgesic response (Hayhurst and Durieux, 2016). However, unlike in tolerance phenomenon, patients with OIH report no or very short-term pain relief upon increased doses. Finally, it is generally associated with a higher pain intensity than that initially reported with generalized, diffuse, and poorly systematized complaints (Lee et al., 2011; Ramasubbu and Gupta, 2011). OIH generally occurs faster than the tolerance phenomenon; further, its pathophysiological mechanism remains unclear (Raffa and Pergolizzi, 2013). There is no consensus on OIH management; however, it mostly involves progressive withdrawal strategies, opioid rotation, use of N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists, e.g., ketamine, methadone, or dextromethorphan, as well as other non-opioid pharmacological and non-pharmacological strategies (Lee et al., 2011; Ramasubbu and Gupta, 2011; Yi and Pryzbylowski, 2015).

3. DIFFERENT STRATEGIES FOR MANAGING ANALGESIC OPIOID USE DISORDERS

POUD management in patients with chronic pain addresses two main concerns; namely, eliminating aberrant behavior that can lead to serious complications and restoring a care framework that allows efficient chronic pain management. Currently, there is no standardized and validated strategy for chronic pain management in patients with POUD. In the absence of validated recommendations, the different management options should be presented to the patient and applied in a collaborative manner. The patient should be made aware of the rapid opioid tolerance loss and the overdose risk in case of retaking opioids at similar doses as the pre-withdrawal ones (Chang et al., 2018; Dunlap and Cifu, 2016). Prescription of a naloxone rescue kit increases vigilance over this risk and reduces mortality from overdose (Boyer, 2012; Wermeling, 2015).

Prior to management (see Table 1), it is important to carry out a complete history of the disorders and accurately assess the patient's pain complaints. A meticulous interview should be conducted that eliminates the need for an etiological assessment and allows for phenotyping of the prescribed analgesic opioid disorder and assessment for associated psychiatric and addictologic comorbidities. The latter factors might interfere with the patient's management or cause relapse; therefore, they require management. The use of validated POUD screening, e.g., the Prescription Opioid Misuse Index (Knisely et al., 2008); risk-stratification; and comorbidity assessment tools might be relevant for interview completion (Dowell et al., 2016). Therefore, regardless of the short- or long-term pharmacotherapy, it might be appropriate to offer holistic care involving a combination of pain physicians, psychiatrists, addiction physicians, and social workers. Further, it is imperative to combine psychotherapy (motivational, emotional, relational, cognitive, behavioral, etc.), physical activity, and social and occupational therapies to allow functional recovery perspective and cost-efficient

consultation with the general practitioner (care coordinator) (Fashler et al., 2016; Gatchel and Okifuji, 2006; Guzmán et al., 2001; Stanos, 2012).

3.1 Abrupt withdrawal

From a symptomatic approach, pharmacologic management of opioid withdrawal syndrome has been well established in patients with chronic pain without comorbidities and/or prolonged or high-dose opioids (Agency Medical Director's Group, 2015; Berna et al., 2015; Shah and Huecker, 2019; World Health Organization, 2009):

- High blood pressure, restlessness, sweating, or tremors can be treated with clonidine, an alpha-2 adrenergic agonist (Gowing et al., 2014)
- Digestive symptoms can be treated by anti-emetics (e.g., metoclopramide for nausea or loperamide for diarrhea) or anti-spasmodic (e.g., phloroglucinol)
- Insomnia can be treated by the following non-addictive treatments at bedtime: melatonin agonist, antihistamines, atypical antipsychotics, or sedative tricyclic antidepressants (e.g., amitriptyline and nortriptyline), which can help with pain relief with a reduced risk of dependence associated with benzodiazepines and derivatives (Lie et al., 2015; Nazarian and Park, 2014);
- Muscle pain can be treated by acetaminophen, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), or muscle relaxants with no or short-term use of benzodiazepines.

However, from a functional perspective, abrupt or antagonist-induced withdrawal, even under sedation, is not recommended in patients with chronic pain with POUD (Collins et al., 2005; Singh and Basu, 2004). POUD frequently occurs when comorbidities, especially psychiatric or environmental issues, are not considered along with initial pain (Martin et al., 2011) or when opioid prescriptions are renewed without global reassessment. Employing ultra-rapid detoxification poses a risk of increased doctor shopping, illicit drug use, or revealed mental health disorders, especially anxiety disorders, suicidal ideation, and insomnia (Passik et al., 2006). Moreover, some withdrawal symptoms can persist for several months after opioid reduction. In patients experiencing pain, a higher dose and duration of opioid use leads to a concomitantly higher risk of mental health issues, as well as alcohol and other substance use disorders. This further indicates that opioid discontinuation should be progressive and assisted by maintenance treatment in coordination with other prescribers and family members (Berna et al., 2015; Martin et al., 2011; Soyka et al., 2017). Taking all these factors into consideration suggests that this rapid strategy should only be applied in urgent cases (Dunlap and Cifu, 2016).

3.2 Progressive withdrawal

Gradual opioid analgesic withdrawal is the most common empirical strategy. It is often employed when the opioid use is considered not, or no longer, relevant for chronic pain management. This might be related to a lack of efficacy or excessive adverse effects, including drug dependence and OIH. This strategy is relevant when there is drug dependence, misuse, and OIH. Regarding addiction, craving persistence can be a significant obstacle to this strategy. Upon a decision for opioid therapy discontinuation, the opioids should be tapered under medical supervision.

Upon adoption of this strategy, a slow and planned treatment reduction (Rolland et al., 2017) in conjunction with the attending physician is recommended. It is imperative to inform the patient about the clinical withdrawal symptoms that could occur during the treatment decrease, especially those regarding pain. These symptoms could appear during weaning and disappear after a long post-decrease period (Berna et al., 2015). Patients should not be misadvised that there is continuing relevance to continuing opioid analgesic treatment. In case of persistence, the analgesic indication should be reconsidered and the therapeutic options (pharmacological or not) should be reassessed.

There is no validated slow withdrawal protocol. Initially, a transition from immediate-release opioids to a long-acting galenic can be proposed to reduce the brain's peak effect and space out the doses. It has been recognized that pharmacokinetic characteristics, including rapid attainment of peak plasma concentrations, have a significant role in the process of developing dependence (Allain et al., 2015). Subsequently, we propose a progressive gradual withdrawal protocol involving an initial 50% reduction target within the first 3-6 months and complete withdrawal within the next 6-12 months. Other protocols employ different reduction rates ranging from 10% of the total daily dose every day to 10% of the total daily dose every 1-2 weeks (Kahan et al., 2011). However, all protocols promote a decrease rate tailored for the patient's tolerance with stabilization or increased doses, as appropriate.

Upon progressive withdrawal failure, it is important to assess factors that could impede the care, including the potential associated comorbidities. Therefore, it is important to consider the following two strategies, which involve the rotation to a longer half-life opioid that could be more easily stopped.

3.3 Short-term opioid rotation with the progressive withdrawal of the second opioid

After progressive withdrawal failure, opioids can be rotated to longer half-life alternatives. Suitable alternatives include buprenorphine (combined or not combined with naloxone) and methadone, which are recommended for opioid use disorder management not involving chronic pain (Gowing et al., 2017). Their prolonged binding to mu-opioid receptors prevents the onset of withdrawal symptoms

while maintaining the analgesic action. However, there is no established equianalgesic protocol; therefore, it is imperative to conduct progressive titration.

Buprenorphine is a partial mu receptor agonist with pharmacological characteristics requiring a brief initial abrupt withdrawal prior to its introduction with a washout duration of 24-36 hours. Lack of this exposes the patient to a risk of iatrogenic withdrawal syndrome, which is often poorly tolerated and affects the therapeutic relationship. Buprenorphine has the advantage of reducing the risk of unintentional intoxication by having a limit beyond which it causes no other respiratory effects without losing its analgesic effect (Dahan et al., 2006; Davis, 2012; Khanna and Pillarisetti, 2015). The buprenorphine-naloxone combination reduces the risk of route diversion since naloxone becomes bioavailable only when the tablet is snorted or injected, which blocks the agonist effect of buprenorphine (Harricharan and Farah, 2017).

Methadone allows more flexible handling due to its complete mu receptor agonist profile. Therefore, it could be introduced in parallel with existing opioid analgesics. It is important to slowly titrate it given the high risk of opioid overdose and heart rhythm disorders by QTc prolongation (College of Physicians and Surgeons of British Columbia, 2019; Fredheim et al., 2008; Hawley et al., 2017). Once a balance of these long half-life treatments has been achieved, the patient can then undergo gradual withdrawal. The chances of a successful withdrawal are improved when it is slower (Dunn et al., 2011; Singh and Basu, 2004). In case of failure, continued long-term long half-life opioid treatment could be considered (Fiellin et al., 2014).

3.4 Long-term opioid maintenance treatment

In case previous strategies fail or if the patient has a comorbid condition that interferes with opioid withdrawal, long-term maintenance opioid therapy could be continued. Similar to the aforementioned notion, the most suitable molecules for this are buprenorphine (+/- naloxone) and methadone. In addition to preventing opioid withdrawal symptoms, increased doses of long-term opioid maintenance treatment effectively reduce craving and the relapse risk. Moreover, opioid maintenance treatment blocks the rewarding effects of short-acting opioids through the tolerance mechanism and cross-tolerance, which can, in turn, reduce the craving and loss of control (Kreek, 2000). Properly prescribed methadone and buprenorphine have been shown to enhance retention in treatment, reduce opioid use and overdose mortality, and improve global clinical outcome (Kreek, 2000; Mattick et al., 2014, 2009). Among individuals dependent on prescription opioids, treatment with opioid agonists has been shown to have clear clinical improvement, including substance use, general health, and pain (Weiss et al., 2015). Since addiction is considered a chronic illness with individual and environmental vulnerability factors, pharmacotherapy should be included in comprehensive and continued care through long-term treatment management strategies and continued monitoring (McLellan et al., 2000).

Clinical efforts are required to assess the risks and criteria for addiction among patients with chronic pain on opioid medications and to refer to addiction treatment specialists when indicated.

4. MANAGING CHRONIC PAIN DURING AND AFTER OPIOID WITHDRAWAL

As aforementioned, pain exacerbation could occur during the opioid withdrawal period. This transient exacerbation should be expected as an opioid withdrawal symptom and should not be confused with initial chronic pain. This painful condition is usually spontaneously resolved without treatment. However, in the case of major discomfort, short-term symptomatic analgesic treatment with acetaminophen or NSAIDs could be offered to the patient.

Apart from the withdrawal, management of the initial chronic pain could be problematic. The initial chronic pain, which is responsible for the opioid analgesic prescriptions, could still be present. Regardless of the chronic pain type (neuropathic, nociplastic, nociceptive, or mixed), chronic pain has a complex effect on the patient's biological, psychological, and social spheres that contributes to its persistence; therefore, the drug response alone is rarely sufficient (Fashler et al., 2016; Trouvin and Perrot, 2019; Turk et al., 2011). This is especially the case for patients dependent on opioid analgesics with subsequent limited use of these molecules. Therefore, it is imperative to offer holistic multidisciplinary care to these patients. This multidisciplinary team could include the following professionals: primary care provider, pain physician, addiction and psychiatrist specialists, pharmacist, nurse, psychologist, physical or occupational therapist, and social worker (Center for Substance Abuse Treatment, 2012).

Chronic pain management could vary depending on the adopted opioid withdrawal strategy. Upon the patient being completely weaned off any opioid analgesics, relief should be preferentially sought through the use of non-opioid analgesics and non-pharmacologic therapies. For patients receiving long-term maintenance opioid therapy, adjusting the dosage and administration rate of the opioid agonist treatment might contribute to pain relief if opioid analgesics are recommended (see part 4.2).

The caregiver should use his/her knowledge to educate the patient on the chronic condition and allow them to make informed choices about care. Regardless, the management of these complex conditions depends on the patient- and practitioner-defined objectives at the beginning of the follow-up, which should avoid the utopian “zero pain” myth that often leads to inflation in the number and dosage of prescribed molecules with subsequent iatrogenic consequences (Lee, 2016).

4.1 Non-opioid analgesics

This category includes acetaminophen (paracetamol), NSAIDs, and “adjuvant medications.” The latter drugs are initially developed for other therapeutic indications and are found to have analgesic efficacy

when administered under certain conditions and are essentially antidepressants and antiepileptic drugs (AEDs). The term “adjuvant” should not be misleading since these medications are now recommended as the first line of therapy depending on the practitioner’s understanding of the mechanism and type of pain (Obata, 2017). It is important to inform the patient about the frequent need to try different “adjuvant medications” so as to determine the one with the best efficacy/tolerance ratio.

4.1.1 Acetaminophen

Acetaminophen is the most widely used analgesic in the world. Although its mechanism of action remains unclear, it has been reported to involve the endocannabinoid, vanilloid, and calcium channel systems, as well as the cyclooxygenase inhibition and serotonin activation (Mallet et al., 2017). Acetaminophen is recommended as the first-line treatment for many painful conditions given its favorable safety profile compared to other pharmacological alternatives. However, there are limited studies on its efficacy against chronic pain with inconsistent results (Ennis et al., 2016), which encourages its long-term use. There is an ongoing debate on its safety with regard to cardiovascular and gastrointestinal bleeding risks, even at therapeutic doses (McCrae et al., 2018).

4.1.2 NSAIDs

NSAIDs are heterogeneous, analgesic, antipyretic, and anti-inflammatory medications that are categorized according to their relative selectivity for inhibition of the two types of cyclooxygenase isoenzymes (COX-2 *versus* COX-1) (Herndon and Daniels, 2018). They are known as effective treatments for nociceptive pain and are commonly used in chronic musculoskeletal pain, especially arthrosis. They are not recognized as effective for neuropathic and nociplastic pain (Derry et al., 2017; Macfarlane et al., 2017; Turk et al., 2011). They are often given as short-term prescriptions seeking the minimum effective doses based on their gastrointestinal and cardiovascular adverse effects (Ho et al., 2018).

4.1.3 Antidepressants

Some antidepressants might have an intrinsic analgesic action regardless of their effectiveness on the initially indicated psychiatric comorbidities (Obata, 2017). The mechanism of action of this analgesic effect remains unclear and is subject to numerous theories seeking to establish its relationship with their thymic action (Nekovarova et al., 2014). The most common hypothesis involves their pain modulation ability through their action on noradrenaline (norepinephrine) and serotonin transporters. This reduces these neurotransmitters’ reuptake, which increases their levels in the synaptic cleft. Noradrenaline is believed to have the greatest involvement in the analgesic efficacy of antidepressants, which occurs through the reinforcing effect of the descending inhibitory controls of the pain pathways in the dorsal horn of the spinal cord (Dharmshaktu et al., 2012; Obata, 2017).

Not all antidepressant classes have similar efficacies and pain characteristics. Tricyclic antidepressants have been shown to be effective against neuropathic and nociceptive pain, especially fibromyalgia, with a number needed to treat (NNT) i.e., the number of patients who have to be treated to reduce the pain intensity by 50% in 1 patient, of 3.6 (Dharmshaktu et al., 2012; Saarto and Wiffen, 2007). This well-studied pharmacological class was until recently recommended as first-line treatment in these contexts. However, its many anticholinergic and histaminergic side effects have caused its gradual replacement with serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) (Baltenberger et al., 2015; Derry et al., 2015a; Moore et al., 2015). Among SNRIs, venlafaxine and duloxetine have been particularly studied in the context of chronic pain. Although their reported NNT varies across studies and the target pathologies, their efficacy has been found to be comparable to that of tricyclic antidepressants and with increased tolerance, which allows them to be used as first-line treatments for neuropathic and nociceptive chronic pain (Baltenberger et al., 2015; Dharmshaktu et al., 2012; Saarto and Wiffen, 2007). Currently, milnacipran has not been reported to have major efficacy against neuropathic pain; however, it sometimes demonstrates efficacy against nociceptive pain (Cording et al., 2015; Derry et al., 2015b).

Other antidepressants, e.g., serotonin reuptake inhibitors and atypicals, lack significant efficacy against chronic pain. Some studies have reported a higher efficacy compared to placebo; however, these results might be related to their potential efficacy against psychiatric comorbidities associated with chronic pain (see part 5). Therefore, these treatments should be reserved for patients not responding to previously used antidepressants and with thymic symptomatology justifying their use (Baltenberger et al., 2015; Dharmshaktu et al., 2012; Onuțu et al., 2018; Patetsos and Horjales-Araujo, 2016; Saarto and Wiffen, 2007).

4.1.4 AEDs

AEDs have demonstrated efficacy against chronic neuropathic pain and some nociceptive pain types, including fibromyalgia. Upon central or peripheral nervous system injury, these molecules reduce the hyperexcitability of somatosensory pathways responsible for neuropathic pain. Although their mechanism of action remains unclear, it could involve a combination of sodium and calcium channel modulation, glutamate antagonism, and enhancement of the GABA inhibitory system in the peripheral and medullary pain pathways. The mechanism of action of AEDs against fibromyalgia remains poorly understood (Sidhu and Sadhotra, 2016; Turk et al., 2011). Studies have reported inconsistent findings regarding the efficacy of AEDs against chronic neuropathic pain; however, gabapentin, pregabalin, and carbamazepine (Narain and Adcock, 2018; Wiffen et al., 2017, 2014, 2013b) are more commonly used than lacosamide, topiramate, oxcarbazepine, and valproic acid derivatives (Gill et al., 2011; Hearn et al., 2012; Wiffen et al., 2013a; Zhou et al., 2017).

Tolerance to AEDs varies among patients and their side effects are mostly mild (blurred vision, dizziness, asthenia, drowsiness, digestive disorders, euphoria, etc.); however, they frequently lead to premature treatment discontinuation. Reports on serious adverse effects (hematological and dermatological) remain rare (Wiffen et al., 2013b). Recent guidelines recommend gabapentin-based AEDs as the first-line treatment for chronic neuropathic and nociplastic pain (Cruccu and Truini, 2017; Kia and Choy, 2017; Macfarlane et al., 2017; Mu et al., 2017; Sidhu and Sadhotra, 2016; Wiffen et al., 2013b).

However, recent studies have indicated the potential for abuse and misuse of gabapentinoids, particularly pregabalin, and they should be prescribed with caution in patients with a history of substance use disorder (Ashwini et al., 2015; Driot et al., 2019; Gahr et al., 2013; Saini et al., 2018; Sönmez, 2015; World Health Organization, 2018). Further, a recent Canadian study reported that the concomitant prescription of gabapentin and opioids increased the risk of opioid overdose mortality by 49% (Gomes et al., 2017), which was also found for pregabalin (Gomes et al., 2018).

4.1.5 Other non-opioid analgesics

4.1.5.1 NMDA receptors antagonists

Studies are steadily establishing the involvement of NMDA receptors in the induction and maintenance of chronic pain, particularly neuropathic pain. Initially restricted to a central painful hypersensitization role, recent studies have also demonstrated a peripheral involvement (Petrenko et al., 2003). Studies on NMDA receptor antagonist drugs, including ketamine, methadone, or dextromethorphan, have reported that they could effectively reduce neuropathic pain in some patients not responsive to conventional analgesics (Laumet et al., 2017). Moreover, this analgesic efficacy could be mediated by their reduction action on OIH (see part 2.2.4) (College of Physicians and Surgeons of British Columbia, 2019; Lee et al., 2011).

4.1.5.2 Cannabis and Cannabinoids

Despite being ancestral, the use of cannabis or cannabinoid derivatives remains controversial in chronic pain. There are inconsistent findings regarding their specific analgesic action against pain (Vučković et al., 2018). However, the findings are consistent with regard to the ability of these molecules to improve certain dimensions frequently affected by chronic pain, including sleep, appetite, anxiety, and the overall quality of life with the latter being considered as the main objective of incurable chronic diseases (Andrade et al., 2019; Romero-Sandoval et al., 2017). In patients with chronic pain and a history of POUD, the use of these potentially addictive drugs requires a proper assessment of the benefit/risk balance and close monitoring (Vučković et al., 2018).

4.1.5.3 Topical agents

Topical agents might provide appropriate pharmacological options as adjuncts or alternatives to oral drugs. Their localized action limits systemic passage and the risk of drug interactions and associated adverse effects (Rudin, 2013; Stanos and Galluzzi, 2013). Their efficacy limits or reduces opioid analgesic use, which is of interest to patients with POUND history. Topical analgesics commonly used for chronic pain treatment are (Derry et al., 2016; Rudin, 2013; Stanos and Galluzzi, 2013):

- Lidocaine, a local anesthetic that blocks fiber A δ and C to reduce neuropathic pain, which is mainly validated for postherpetic neuralgia with good efficacy and tolerance;
- NSAIDs patches, which are indicated for osteoarthritis disorders with good efficacy and tolerance;
- Capsaicin, an alkaloid responsible for the chili pepper burning sensation whose repeated or high concentration application leads to desensitization of nociceptive fibers in the epidermis with possible reversal of damage nerve fiber degeneration. Capsaicin patches have been mainly found to be effective for neuropathic pain, particularly post-herpetic or HIV-related pain.

4.1.5.4 Skeletal muscle relaxants

Botulinum toxin injections into spastic muscles cause denervation with subsequent myorelaxation. The exact mechanism underlying the resulting pain relief remains unclear. There remains debate on several theories suggesting purely myorelaxation-related relief, modulation of some pain-related peptides, or brain circulation improvement in some pathologies where it is suspected to be the cause of pain (Qerama et al., 2010). The effectiveness of botulinum toxin injections is inconsistent across pain etiologies and seems to fade over time for some patients (Attal et al., 2016; Guzman et al., 2016; Park and Park, 2017; Rivera D a et al., 2014). Therefore, it seems appropriate to remain cautious about this therapeutic option and it cannot be considered as a first-line option in the absence of further studies.

4.2 Opioid analgesics

A history of substance use disorders, including for opioids, is not a formal contraindication for opioid analgesic use necessary for acute or chronic pain management. Although the opioid prescription should be balanced against the associated risks, the equally harmful opiophobia should be avoided. Opioid analgesic use might be appropriate for managing painful exacerbations regardless of the patient's history. However, it is necessary to consider the prescribing context to limit the patient's risk exposure. It might be preferable to choose a sustained-release galenic to limit the peak effect, which might have some psychoactive side effects, or to choose an abuse-deterrent formulation to control and allow the use of the drug (Allain et al., 2015; Litman et al., 2018; Salwan et al., 2018; Webster and Fine, 2010). The prescriber should seek the minimum effective dose and shortest prescription period with careful monitoring of the treatment's tolerance and effectiveness (see Table 1).

In case withdrawal becomes necessary, POUND management involving long-term substitution with an opioid agonist can be divided into several daily doses to maintain its analgesic effect. In addition to their 24-h substitutive action, these drugs have an additional analgesic effect that might be of interest in a chronic pain context.

Regarding methadone, its expected analgesic action occurs at 6 hours from the beginning of treatment and after 8 hours when plasma concentrations have stabilized (College of Physicians and Surgeons of British Columbia, 2019; O'Donnell and Vogenberg, 2011; Rajan and Scott-Warren, 2016). The pharmacological characteristics of methadone have several advantages in chronic pain. First, it is a complete opioid agonist, indicating that it can be initiated in conjunction with existing opioid treatment (except for partial agonists such as buprenorphine), including fast-acting drugs for managing painful paroxysms. However, very gradual methadone titration is necessary ("start low, go slow") given its pharmacology, which requires spaced out dose increases to allow stabilization of plasma concentrations. This precaution significantly improves tolerance and reduces overdose risk (Chou et al., 2014; Hawley et al., 2017; Rajan and Scott-Warren, 2016).

Management of patients with chronic pain treated with buprenorphine (+/- naloxone), a partial opioid receptor agonist, should consider its atypical pharmacological characteristics. Buprenorphine contraindicates any concomitant use of another opioid and is usually used alone to manage both baseline and paroxysmal pain except for very specific emergency situations requiring strong analgesia for major acute pain and under strict supervision by an experienced physician. It is often necessary to split buprenorphine treatment into 3-4 daily doses with an average analgesic efficacy of 6 hours with doses lower than those used in a substitutive indication (Fishman and Kim, 2018; Khanna and Pillarisetti, 2015). Buprenorphine appears to have a better safety profile given its ceiling effect that limits the risk of respiratory depression without losing its analgesic effect, which allows safe dose increases and its use patients at risk of respiratory depression (Dahan et al., 2006; Davis, 2012; Khanna and Pillarisetti, 2015). Moreover, buprenorphine has been reported to be effective in OIH through mechanisms involving kappa-opioid receptor mechanisms (Aiyer et al., 2018; Chen et al., 2014; Khanna and Pillarisetti, 2015).

4.3 Non-pharmacologic therapies

Taking into account all the biopsychosocial dimensions affected by pain, a holistic approach allows comprehensive addressing of the patient's overall functional alterations and the effects on his/her daily quality of life. The occasionally flawed efficacy and tolerance of pharmacological analgesic therapies might require the use of complementary non-pharmacological approaches. Some of these approaches, which are insufficiently validated, are not financially supported by the health systems. However, they seem to provide a real benefit to patients in terms of perceived quality of life. Their financial cost

should be considered, especially for patients most at risk of financial insecurity, including patients with chronic pain with associated comorbidities.

There are numerous so-called “non-drug,” “alternative,” or “integrative” therapies that come from different specialties. There are guidelines that encourage their use in chronic pain management (Arena and Jump, 2012; Dowell et al., 2016; Skelly et al., 2018). These recommendations are especially relevant for patients with a substance use disorder history who require alternative strategies to avoid the prescription of addictive drugs. These non-pharmacological approaches can be broadly grouped into several large categories (Bruckenthal, 2010). We only discuss the main ones here.

4.3.1 Neuromodulation

Neuromodulation involves invasive or non-invasive nervous system stimulation (central and/or peripheral) by sending electrical stimuli to alter its activity for pain modulation (Costa et al., 2019; Deer et al., 2019). Spinal cord stimulation is an invasive method that involves electric current application through electrodes implanted in the posterior horn of the spinal cord to modulate pain signals in the brain’s pain pathways. The underlying mechanism of action remains unclear. The various parameters (amplitude, pulse width, and frequency) can be adjusted to achieve the desired effect. There are other implantable stimulation techniques that allow nerve conduction modulation at the peripheral level through electrode implantation near the damaged peripheral nerves. Although their effectiveness is inconsistent, these techniques are usually well-tolerated despite some described cases of efficacy loss due to a tolerance phenomenon developing over time (Costa et al., 2019; Deer et al., 2019; Fishman et al., 2019; Nayak and Banik, 2018).

Transcutaneous electrical nerve stimulation is a common analgesic technique that involves the application of a low-intensity electric current using electrodes applied to the skin near the painful area. This electrical stimulation could reduce pain by activating the descending inhibitory pain pathways through partially elucidated mechanisms. Despite its inconsistent efficacy, its good tolerance, low cost, and user-friendliness make it a recommended option for suitable patients (Gibson et al., 2019; Vance et al., 2014).

4.3.2 Evidence-based psychotherapies

Supportive psychotherapy is a commonly used strategy by therapists dealing with patients with chronic pain. It involves empathetic and unreserved validation of the patient’s daily life difficulties. Its aim is to highlight the patient’s difficulties and to strengthen the therapeutic alliance without attempting in-depth modification of the patient’s psychological functioning. Other more specific psychotherapeutic techniques have been shown to be effective in the chronic pain context and might reduce pharmacological therapy use.

Cognitive behavior therapy (CBT) is designed to help patients identify their cognitive distortions and negative behaviors when confronted with a problematic situation. Subsequently, using practical symptom-focused exercises, the therapist assists the patient to improve their emotion regulation and implement adaptation strategies for the initially identified situations. CBT follows relatively standardized protocols that allow its reproducibility and involves assessing the patient's progress during therapy. These characteristics allowed its scientific validation when the method was being expanded for public implementation. The application of this brief therapy in patients with chronic pain disorders could be perfectly integrated into a holistic management approach. CBT works to ameliorate pain-related disability by redirecting the patient's thoughts toward the positive aspects of his or her life. Moreover, it provides support for the management of associated comorbidities (Lim et al., 2018; Urits et al., 2019).

Other psycho-behavioral approaches, including acceptance and commitment therapy (ACT) and mindfulness, are derived from CBT and constitute its third wave (Hayes and Hofmann, 2017). ACT aims to improve the patients' psychological flexibility to allow distancing from and restricting of negative emotions. This allows the patient to free their attention from the pain and avoid its reappearance. Mindfulness exercises are frequently used in ACT to address chronic pain with greater care and detachment. Although it has only been partially validated, these innovative psychotherapeutic approaches represent a valid alternative to CBT for chronic pain management and/or associated comorbidities (Spijkerman et al., 2016; Thorn, 2017; Veehof et al., 2016).

4.3.3 Other complementary approaches

WHO defines these approaches as follows: a broad set of healthcare practices that are not part of that country's own tradition or conventional medicine and are not fully integrated into the dominant healthcare system (World Health Organization, 2013). The wide variety of approaches means that they cannot be exhaustively mentioned; however, they can be grouped into the following four main categories (Bauer et al., 2016; Bruckenthal, 2010; Lee and Raja, 2011):

- Biological-based practices: naturopathy, micro-nutritional, dietary and vitamin supplements, etc.
- Manual therapies: chiropractic, osteopathy, massage, acupuncture, etc.
- Mind-body therapies: sophrology, yoga, tai-chi, hypnosis, etc. Although the overall efficacy of hypnotherapy is still insufficiently validated, recent studies have demonstrated it could be a feasible therapeutic option for patients with chronic pain. Further, this practice is commonly used as a tool in CBT and the subsequent third wave approaches (Elkins et al., 2007; Jensen and Patterson, 2014).

There are obvious overlapping areas between some therapies belonging to several categories. Traditional medicines (e.g., Chinese, Ayurvedic, etc.) can be used as holistic and individualized approaches. However, since they have not been scientifically validated, they cannot be clinically advised. Optimally, these alternative approaches should be conducted by a health professional with validated quality training. Regardless, patients with complex conditions require care management that integrates the validated scientific literature as much as possible, in accordance with the principles of evidence-based medicine and medical ethics. Therefore, caregivers have a role of preventing these vulnerable patients from turning to non-validated care, which is sometimes comparable to sectarian abuses.

4.3.4 Therapeutic education of patients

Therapeutic education of patients aims to help patients with chronic diseases to optimally manage their lives. These workshops are led by health professionals who use the so-called “reverse” pedagogical techniques to obtain patient/caregiver knowledge. Through mobilization of knowledge, resources, and questions regarding their chronic pathology, the patients are allowed to work on their change resistance and play an active role in their care, as well as regain control over their pathology. The application of these techniques to chronic pain has been shown to be effective and facilitates both the therapeutic alliance and patient compliance with management (Geneen et al., 2015; Vargas-Schaffer and Cogan, 2014).

5. HOLISTIC PATIENT MANAGEMENT (Table 2)

Patients with chronic pain frequently present associated comorbid disorders, which are sometimes associated with POUD development (Richard, 2019). These conditions must be identified and treated in candidate patients for opioid prescriptions. Therefore, it is essential to thoroughly interview these patients with complex conditions (see Table 1).

There is a strong association between chronic pain and psychiatric disorders, particularly mood, anxiety, and sleep disorders; however, they remain under-treated in this population (Barry et al., 2016). They have two-way associations, which are underpinned by common morphological and functional alterations (Howe and Sullivan, 2014; Yalcin and Barrot, 2014). It is important to carefully screen for them to avoid unfocused and delayed care. Pain can be prodromal to an emerging depressive syndrome, which leads the therapist to adopt a single analgesic management strategy. This perspective is particularly inappropriate since patients with psychiatric disorders are already at a higher risk of becoming dependent on the opioid prescription (Goesling et al., 2018). From the alternate perspective, the negative effect of chronic pain on the patient’s quality of life might lead to secondary psychiatric comorbidity development (Goesling et al., 2018). Central sleep disorders, which

are associated with opioid use rather than psychiatric comorbidity, also have an impact on the overall perceived quality of life; therefore, they should be assessed through functional exploration (Rose et al., 2014).

Many patients with chronic pain have post-traumatic stress disorder. The high prevalence of this comorbidity among these patients can be explained by the high frequency of serious accidents or injuries in the life histories of these patients, which can cause both pain and post-traumatic stress disorder. Each of these disorders reminds the patient of the other's presence, which reinforces hypervigilance toward both pain and traumatic events and complicates the patient's management (Brennstuhl et al., 2015; Morasco et al., 2013; Richard, 2019). Eye movement desensitization and reprocessing techniques have shown to be effective in the management of this type of comorbid condition (Valiente-Gómez et al., 2017).

Addictive behaviors are frequently associated with both psychiatric disorders and chronic pain. Chronic pain increases the risk of substance use disorder by two- to five-fold (Howe and Sullivan, 2014). These non-opioid substance use disorder must be carefully screened since they constitute risk factors for POUD installation and impede the patient's clinical progress (Barry et al., 2016; Richard, 2019).

Clinical detection of these comorbidities might be difficult since these syndromes are less straightforward than the described traditional clinical expressions. Their different symptoms might potentiate, mix, or fade after interaction with the patient's other pathologies. This might lead to the management of "co-occurring disorders," which are frequent in psychiatry and addictology, with the inclusion of the chronic pain pathology (see Figure 1 in Supplemental files) (Edlund et al., 2013; Flynn and Brown, 2008; Murthy and Chand, 2012; Roncero et al., 2017). The practitioner is faced with a medley of symptoms that are difficult to discriminate across the different syndromes. Therefore, it is important to go beyond the conventional care framework involving independent management of each syndrome. These could involve integrative and simultaneous management where each symptom dimension is treated by freeing oneself from the referred syndrome(s) (Cuthbert, 2014; Dematteis and Pennel, 2018; Roncero et al., 2017; Woody, 1996). This holistic approach is limited by the fact that relapse in one dimension might cause a relapse in others. Therefore, there is a need for close and comprehensive patient follow-up involving a multidisciplinary team (Kelly and Daley, 2013). Lacking management of comorbidities associated with chronic pain results in chronicization and exacerbation of pain intensity, which increases the consumption of medical goods (consultations, hospitalizations, additional examinations, travel vouchers, and treatments) and the concomitant cost increase; further, it contributes to a decreased quality of life (Howe and Sullivan, 2014; Roncero et al., 2017).

Holistic management not only focuses on the pathology itself but also on the patient as a whole. The patient can rarely achieve relief by only using drugs, regardless of their dosage. This perspective is

particularly relevant in chronic diseases where stabilization, rather than cure, as well as improved overall quality of life, is sought. Therefore, there is a need for a precise assessment of the patient's social situation (Kelly and Daley, 2013; National Institute for Health and Care Excellence Guideline, 2016; Roncero et al., 2017). This is because patients with chronic pain, *a fortiori* those with psychiatric or addictive comorbidities, are frequently faced with a lower than average socio-economic situation and quality of life. These factors can be assessed using scales (Hadi et al., 2019; Marmot et al., 2012; Vartiainen et al., 2016; Webster et al., 2019). The onset of a chronic pain disorder often results in productivity loss and impeded professional activity, which can lead the patient to a precarious livelihood (Dueñas et al., 2016; Patel et al., 2012). A social audit ensures that all the social procedures are properly conducted with anticipation of socio-economic changes to the patients. Social improvement contributes to the patient's psychological well-being and is an objective factor for care progression. The social worker can act as an interface with public service institutions, which might have complex functioning from the patient's perspective (Findley, 2014). This is especially important for ensuring equitable access to care in a clinical setting where opioid analgesic use must be reduced or avoided. Further, this might require the practitioner to use alternative non-pharmacological therapies (see 4.3) whose costs might not be covered by the health system (May et al., 2018; Webster et al., 2019). The intervention of occupational therapists and medicine is an interesting alternative for allowing adaptation to the patient's workstation and avoid professional disinsertion or allow one to return to work (Désiron et al., 2011; Hesselstrand et al., 2015; Hill, 2016; Lagueux et al., 2018).

Implementation of a holistic care framework requires patient-assisted identification of realistic and possibly quantifiable objectives for care since management onset. These objectives allow for the proposal of a treatment plan that provides a reference guide for the practitioner to avoid "getting lost" in the chronic, complex, multidisciplinary management (Dowell et al., 2016). Moreover, this reference can facilitate the end of the management or discontinuation of some drugs by avoiding an unreasonable therapeutic overstatement and its iatrogenic consequences (World Health Organization, 1994). The general practitioner is at the pivot of this system and allows for care coordination. A fundamental principle is defining "who prescribes what." The most efficient solution is setting up a healthcare service protocol for managing the patient with a pre-determined prescribing doctor and a dispensing pharmacy, which is similar to the management of opioid substitution treatments in addiction (Bertin et al., 2019). This care protocol allows avoiding of nomadic medical behavior and quick detection of overuse. This measure is not intended to be coercive; rather, it prevents complications associated with potential treatment misuse and compliance can be improved through prior therapeutic education of the patient.

From a pharmacological perspective, the co-existence of comorbid pathologies brings a risk of drug inflation, involving different molecules and doses, which should be avoided. This risk is increased if

the intervention involves different specialists with different perspectives on the patient. Therefore, effective communication among all the stakeholders and the patient is important to agree on drugs that simultaneously improve several symptom dimensions and limit adverse effects. In patients with a POUD history, there is a need to prevent the risk of dependence and misuse. For example, using an SNRI-type antidepressant could be more relevant than an AED in conjunction with benzodiazepines in a chronic neuropathic pain context associated with the depressive syndrome. Taken together, any treatment started should be regularly evaluated for tolerance and efficacy to avoid the introduction of multiple drugs prescriptions that could be potentially ineffective but with cumulative iatrogenic effects (Aronson, 2006; Dowell et al., 2016; Webster and Fine, 2010; World Health Organization, 1994).

The patient's optimism, which refers to unreserved and unstigmatized pain recognition, as well as the caregivers' empathy, are new factors that could be involved in the positive evolution of the patient's pain symptomatology. These new approaches require further exploration; however, they appear to allow easy implementation and good therapeutic alliance, which are essential for compliance with care (Cánovas et al., 2018; Cohen et al., 2011; Finset and Ørnes, 2017; Koole and Tschacher, 2016).

Holistic management aims to offer the most personalized approach possible to the patient. Therefore, this principle of care evolves over time based on medical advances, social support evolution, and technological progress. The latter provides an interesting possibility for real-life monitoring of the patient's evolution using e- and m-health tools (Luxton et al., 2011; Moss et al., 2019). This real-time approach could potentially allow the patient immediate online access to non-medicinal tools through smartphones, including virtual reality modules, musicotherapy, therapeutic education, meditation, etc. These tools could further relieve the patient's symptoms by avoiding or reducing the associated medication intake.

6. CONCLUSION

Chronic pain management could be complicated by substance use disorder history of one of the used pharmacological classes. Without formalized recommendations, the proposed holistic management (see key points in Table 2) could allow transcending from the conventional care framework, which involves specifically treating each individual pathology, to the global management of all the dimensions affected both by the main pathology and associated comorbidities. This requires that practitioners are able to identify and manage all comorbidities, which generally involves setting up a coordinated, multidisciplinary, and language-shared care network that is tailored for the patient. By taking into account all the dimensions affected by the patient's comorbid conditions, this network aims to improve the overall perceived quality of life by limiting drug inflation.

Funding: This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

REFERENCES

- Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, 2019. État des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques. ANSM, Saint-Denis.
- Agency Medical Director's Group (Ed.), 2015. Interagency Guideline on Prescribing Opioids for Pain, 3rd Edition. ed.
- Aiyer, R., Gulati, A., Gungor, S., Bhatia, A., Mehta, N., 2018. Treatment of Chronic Pain With Various Buprenorphine Formulations: A Systematic Review of Clinical Studies. *Anesth. Analg.* 127, 529–538. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002718>
- Allain, F., Minogianis, E.-A., Roberts, D.C.S., Samaha, A.-N., 2015. How fast and how often: The pharmacokinetics of drug use are decisive in addiction. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 56, 166–179. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.06.012>
- American Academy of Pain Medicine, the American Pain Society and the American Society of Addiction Medicine, 2001. Definitions related to the use of opioids for the treatment of pain. *WMJ Off. Publ. State Med. Soc. Wis.* 100, 28–29.
- Andrade, A.K., Renda, B., Murray, J.E., 2019. Cannabinoids, interoception, and anxiety. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 180, 60–73. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2019.03.006>
- Arena, J.G., Jump, R.L., 2012. Nonpharmacological Interventions for Chronic Pain, in: *Handbook of Evidence-Based Practice in Clinical Psychology*. American Cancer Society. <https://doi.org/10.1002/9781118156391.ebcp002025>
- Aronson, J.K., 2006. A prescription for better prescribing. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 61, 487–491. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2006.02649.x>
- Ashwini, S., Amit, D.R., Ivan, N.S., Alka, P.V., 2015. Pregabalin dependence with pregabalin induced intentional self-harm behavior: A case report. *Indian J. Psychiatry* 57, 110. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.148550>
- Attal, N., de Andrade, D.C., Adam, F., Ranoux, D., Teixeira, M.J., Galhardoni, R., Raicher, I., Üçeyler, N., Sommer, C., Bouhassira, D., 2016. Safety and efficacy of repeated injections of botulinum toxin A in peripheral neuropathic pain (BOTNEP): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 15, 555–565. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00017-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00017-X)
- Baltenberger, E.P., Buterbaugh, W.M., Martin, B.S., Thomas, C.J., 2015. Review of antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Ment. Health Clin.* 5, 123–133. <https://doi.org/10.9740/mhc.2015.05.123>

- Barrett, S.P., Meisner, J.R., Stewart, S.H., 2008. What constitutes prescription drug misuse? Problems and pitfalls of current conceptualizations. *Curr. Drug Abuse Rev.* 1, 255–262.
- Barry, D.T., Cutter, C.J., Beitel, M., Kerns, R.D., Liong, C., 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. <https://doi.org/10.4088/JCP.15m09963>
- Barth, K.S., Maria, M.M.-S., Lawson, K., Shaftman, S., Brady, K.T., Back, S.E., 2013. Pain and Motives for Use among Non-Treatment Seeking Individuals with Prescription Opioid Dependence. *Am. J. Addict. Am. Acad. Psychiatr. Alcohol. Addict.* 22, 486–491. <https://doi.org/10.1111/j.1521-0391.2013.12038.x>
- Bauer, B.A., Tilburt, J.C., Sood, A., Li, G., Wang, S., 2016. Complementary and alternative medicine therapies for chronic pain. *Chin. J. Integr. Med.* 22, 403–411. <https://doi.org/10.1007/s11655-016-2258-y>
- Berna, C., Kulich, R.J., Rathmell, J.P., 2015. Tapering Long-term Opioid Therapy in Chronic Noncancer Pain: Evidence and Recommendations for Everyday Practice. *Mayo Clin. Proc.* 90, 828–842. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.04.003>
- Bertin, C., Delorme, J., Riquelme, M., Peyrière, H., Brousse, G., Eschalier, A., Ardid, D., Chenaf, C., Authier, N., 2019. Risk assessment of using off-label morphine sulfate in a population-based retrospective cohort of opioid-dependent patients. *Br. J. Clin. Pharmacol.* <https://doi.org/10.1111/bcp.14082>
- Boyer, E.W., 2012. Management of Opioid Analgesic Overdose. *N. Engl. J. Med.* 367, 146–155. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1202561>
- Brady, K.T., McCauley, J.L., Back, S.E., 2016. Prescription Opioid Misuse, Abuse, and Treatment in the United States: An Update. *Am. J. Psychiatry* 173, 18–26. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15020262>
- Breivik, H., Collett, B., Ventafridda, V., Cohen, R., Gallacher, D., 2006. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur. J. Pain Lond. Engl.* 10, 287–333. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.06.009>
- Brennstuhl, M.-J., Tarquinio, C., Montel, S., 2015. Chronic Pain and PTSD: Evolving Views on Their Comorbidity. *Perspect. Psychiatr. Care* 51, 295–304. <https://doi.org/10.1111/ppc.12093>
- Bruckenthal, P., 2010. Integrating Nonpharmacologic and Alternative Strategies Into a Comprehensive Management Approach for Older Adults With Pain. *Pain Manag. Nurs.* 11, S23–S31. <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2010.03.004>
- Cánovas, L., Carrascosa, A.-J., García, M., Fernández, M., Calvo, A., Monsalve, V., Soriano, J.-F., 2018. Impact of Empathy in the Patient-Doctor Relationship on Chronic Pain Relief and Quality of Life: A Prospective Study in Spanish Pain Clinics. *Pain Med.* 19, 1304–1314. <https://doi.org/10.1093/pm/pnx160>

- Carter, B.L., Tiffany, S.T., 1999. Meta-analysis of cue-reactivity in addiction research. *Addict. Abingdon Engl.* 94, 327–340.
- Center for Substance Abuse Treatment, 2012. *Managing Chronic Pain in Adults With or in Recovery From Substance Use Disorders*, SAMHSA/CSAT Treatment Improvement Protocols. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (US), Rockville (MD).
- Chang, D.C., Klimas, J., Wood, E., Fairbairn, N., 2018. A case of opioid overdose and subsequent death following medically supervised withdrawal: The problematic role of rapid tapers for opioid use disorder. *J. Addict. Med.* 12, 80–83. <https://doi.org/10.1097/ADM.0000000000000359>
- Chen, K.Y., Chen, L., Mao, J., 2014. Buprenorphine-Naloxone therapy in pain management. *Anesthesiology* 120, 1262–1274. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000170>
- Chenaf, C., Delorme, J., Delage, N., Ardid, D., Eschalier, A., Authier, N., 2018. Prevalence of chronic pain with or without neuropathic characteristics in France using the capture-recapture method: a population-based study. *Pain* 159, 2394–2402. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001347>
- Chenaf, C., Kabore, J.-L., Delorme, J., Pereira, B., Mulliez, A., Roche, L., Eschalier, A., Delage, N., Authier, N., 2016. Codeine Shopping Behavior in a Retrospective Cohort of Chronic Noncancer Pain Patients: Incidence and Risk Factors. *J. Pain* 17, 1291–1301. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2016.08.010>
- Childress, A.R., Ehrman, R.N., Wang, Z., Li, Y., Sciortino, N., Hakun, J., Jens, W., Suh, J., Listerud, J., Marquez, K., Franklin, T., Langleben, D., Detre, J., O'Brien, C.P., 2008. Prelude to passion: limbic activation by “unseen” drug and sexual cues. *PloS One* 3, e1506. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001506>
- Chou, R., Cruciani, R.A., Fiellin, D.A., Compton, P., Farrar, J.T., Haigney, M.C., Inturrisi, C., Knight, J.R., Otis-Green, S., Marcus, S.M., Mehta, D., Meyer, M.C., Portenoy, R., Savage, S., Strain, E., Walsh, S., Zeltzer, L., American Pain Society, Heart Rhythm Society, 2014. Methadone safety: a clinical practice guideline from the American Pain Society and College on Problems of Drug Dependence, in collaboration with the Heart Rhythm Society. *J. Pain Off. J. Am. Pain Soc.* 15, 321–337. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2014.01.494>
- Cochran, G., Woo, B., Lo-Ciganic, W.-H., Gordon, A.J., Donohue, J.M., Gellad, W.F., 2015. Defining Nonmedical Use of Prescription Opioids Within Health Care Claims: A Systematic Review. *Subst. Abuse* 36, 192–202. <https://doi.org/10.1080/08897077.2014.993491>
- Cohen, M., Quintner, J., Buchanan, D., Nielsen, M., Guy, L., 2011. Stigmatization of Patients with Chronic Pain: The Extinction of Empathy. *Pain Med.* 12, 1637–1643. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2011.01264.x>

- College of Physicians and Surgeons of British Columbia, 2019. Methadone for Analgesia Guidelines. British Columbia.
- Collins, E.D., Kleber, H.D., Whittington, R.A., Heitler, N.E., 2005. Anesthesia-Assisted vs Buprenorphine- or Clonidine-Assisted Heroin Detoxification and Naltrexone Induction: A Randomized Trial. *JAMA* 294, 903–913. <https://doi.org/10.1001/jama.294.8.903>
- Cording, M., Derry, S., Phillips, T., Moore, R.A., Wiffen, P.J., 2015. Milnacipran for pain in fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD008244. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008244.pub3>
- Costa, B., Ferreira, I., Trevizol, A., Thibaut, A., Fregni, F., 2019. Emerging targets and uses of neuromodulation for pain. *Expert Rev. Neurother.* 19, 109–118. <https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1567332>
- Crucchi, G., Truini, A., 2017. A review of Neuropathic Pain: From Guidelines to Clinical Practice. *Pain Ther.* 6, 35–42. <https://doi.org/10.1007/s40122-017-0087-0>
- Cuthbert, B.N., 2014. The RDoC framework: facilitating transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopathology. *World Psychiatry* 13, 28–35. <https://doi.org/10.1002/wps.20087>
- Dahan, A., Yassen, A., Romberg, R., Sarton, E., Teppema, L., Olofsen, E., Danhof, M., 2006. Buprenorphine induces ceiling in respiratory depression but not in analgesia. *BJA Br. J. Anaesth.* 96, 627–632. <https://doi.org/10.1093/bja/ael051>
- Dahlhamer, J., 2018. Prevalence of Chronic Pain and High-Impact Chronic Pain Among Adults — United States, 2016. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 67. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6736a2>
- Dart, R.C., Surratt, H.L., Cicero, T.J., Parrino, M.W., Severtson, S.G., Bucher-Bartelson, B., Green, J.L., 2015. Trends in opioid analgesic abuse and mortality in the United States. *N. Engl. J. Med.* 372, 241–248. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa1406143>
- Daubresse, M., Chang, H.-Y., Yu, Y., Viswanathan, S., Shah, N.D., Stafford, R.S., Kruszewski, S.P., Alexander, G.C., 2013. Ambulatory diagnosis and treatment of non-malignant pain in the united states, 2000–2010. *Med. Care* 51. <https://doi.org/10.1097/MLR.0b013e3182a95d86>
- Davis, M.P., 2012. Twelve reasons for considering buprenorphine as a frontline analgesic in the management of pain. *J. Support. Oncol.* 10, 209–219. <https://doi.org/10.1016/j.suponc.2012.05.002>
- Deer, T., Jain, S., Hunter, C., Chakravarthy, K., 2019. Neurostimulation for Intractable Chronic Pain. *Brain Sci.* 9, 23. <https://doi.org/10.3390/brainsci9020023>
- Dematteis, M., Pennel, L., 2018. Du produit à la fonction : soins complexes en addictologie par une approche dimensionnelle fonctionnelle. *Ann. Méd.-Psychol. Rev. Psychiatr.* 176, 758–765. <https://doi.org/10.1016/j.amp.2018.08.005>

- Derry, S., Aldington, D., Cole, P., Wiffen, P.J., Moore, R.A., 2015a. Amitriptyline for fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011824>
- Derry, S., Conaghan, P., Da Silva, J.A.P., Wiffen, P.J., Moore, R.A., 2016. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 4, CD007400. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007400.pub3>
- Derry, S., Phillips, T., Moore, R.A., Wiffen, P.J., 2015b. Milnacipran for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD011789. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011789>
- Derry, S., Wiffen, P.J., Häuser, W., Mücke, M., Tölle, T.R., Bell, R.F., Moore, R.A., 2017. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 3, CD012332. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012332.pub2>
- Désiron, H.A., de Rijk, A., Van Hoof, E., Donceel, P., 2011. Occupational therapy and return to work: a systematic literature review. *BMC Public Health* 11, 615. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-615>
- Dharmshaktu, P., Tayal, V., Kalra, B.S., 2012. Efficacy of Antidepressants as Analgesics: A Review. *J. Clin. Pharmacol.* 52, 6–17. <https://doi.org/10.1177/0091270010394852>
- Dowell, D., Haegerich, T.M., Chou, R., 2016. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain - United States, 2016. *MMWR Recomm. Rep. Morb. Mortal. Wkly. Rep. Recomm. Rep.* 65, 1–49. <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr6501e1>
- Driot, D., Jouanjus, E., Oustric, S., Dupouy, J., Lapeyre-Mestre, M., 2019. Patterns of gabapentin and pregabalin use and misuse: Results of a population-based cohort study in France. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 85, 1260–1269. <https://doi.org/10.1111/bcp.13892>
- Dueñas, M., Ojeda, B., Salazar, A., Mico, J.A., Failde, I., 2016. A review of chronic pain impact on patients, their social environment and the health care system. *J. Pain Res.* 9, 457–467. <https://doi.org/10.2147/JPR.S105892>
- Dunlap, B., Cifu, A.S., 2016. Clinical Management of Opioid Use Disorder. *JAMA* 316, 338–339. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.9795>
- Dunn, K.E., Sigmon, S.C., Strain, E.C., Heil, S.H., Higgins, S.T., 2011. The association between outpatient buprenorphine detoxification duration and clinical treatment outcomes: A review. *Drug Alcohol Depend.* 119, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2011.05.033>
- Edlund, M.J., Sullivan, M.D., Han, X., Booth, B.M., 2013. Days with Pain and Substance Use Disorders: Is There an Association? *Clin. J. Pain* 29, 689–695. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e318270fa77>
- Elkins, G., Jensen, M.P., Patterson, D.R., 2007. Hypnotherapy for the Management of Chronic Pain. *Int. J. Clin. Exp. Hypn.* 55, 275. <https://doi.org/10.1080/00207140701338621>

- Ennis, Z.N., Dideriksen, D., Vægter, H.B., Handberg, G., Pottegård, A., 2016. Acetaminophen for Chronic Pain: A Systematic Review on Efficacy. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 118, 184–189. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12527>
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2018. European Drug Report 2018: Trends and Developments, European Drug Report. EMCDDA, Lisbon.
- Fashler, S.R., Cooper, L.K., Oosenbrug, E.D., Burns, L.C., Razavi, S., Goldberg, L., Katz, J., 2016. Systematic Review of Multidisciplinary Chronic Pain Treatment Facilities. *Pain Res. Manag.* 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/5960987>
- Fatseas, M., Serre, F., Alexandre, J.-M., Debrabant, R., Auriacombe, M., Swendsen, J., 2015. Craving and substance use among patients with alcohol, tobacco, cannabis or heroin addiction: a comparison of substance- and person-specific cues. *Addict.* Abingdon Engl. 110, 1035–1042. <https://doi.org/10.1111/add.12882>
- Fiellin, D.A., Schottenfeld, R.S., Cutter, C.J., Moore, B.A., Barry, D.T., O'Connor, P.G., 2014. Primary Care–Based Buprenorphine Taper vs Maintenance Therapy for Prescription Opioid Dependence: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern. Med.* 174, 1947–1954. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.5302>
- Findley, P.A., 2014. Social work practice in the chronic care model: Chronic illness and disability care. *J. Soc. Work* 14, 83–95. <https://doi.org/10.1177/1468017313475381>
- Finset, A., Ørnes, K., 2017. Empathy in the Clinician–Patient Relationship. *J. Patient Exp.* 4, 64–68. <https://doi.org/10.1177/2374373517699271>
- Fishman, M.A., Antony, A., Esposito, M., Deer, T., Levy, R., 2019. The Evolution of Neuromodulation in the Treatment of Chronic Pain: Forward-Looking Perspectives. *Pain Med.* 20, S58–S68. <https://doi.org/10.1093/pm/pnz074>
- Fishman, M.A., Kim, P.S., 2018. Buprenorphine for Chronic Pain: a Systemic Review. *Curr. Pain Headache Rep.* 22, 83. <https://doi.org/10.1007/s11916-018-0732-2>
- Flynn, P.M., Brown, B.S., 2008. Co-Occurring Disorders in Substance Abuse Treatment: Issues and Prospects. *J. Subst. Abuse Treat.* 34, 36–47. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2006.11.013>
- Fredheim, O.M.S., Moksnes, K., Borchgrevink, P.C., Kaasa, S., Dale, O., 2008. Clinical pharmacology of methadone for pain. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 52, 879–889. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2008.01597.x>
- Gahr, M., Franke, B., Freudenmann, R.W., Kölle, M.A., Schönfeldt-Lecuona, C., 2013. Concerns about pregabalin: further experience with its potential of causing addictive behaviors. *J. Addict. Med.* 7, 147–149. <https://doi.org/10.1097/ADM.0b013e3182872718>
- Gallagher, H., Galvin, D., 2018. Opioids for chronic non-cancer pain. *BJA Educ.* 18, 337–341. <https://doi.org/10.1016/j.bjae.2018.06.006>

- Gatchel, R.J., Okifuji, A., 2006. Evidence-based scientific data documenting the treatment and cost-effectiveness of comprehensive pain programs for chronic nonmalignant pain. *J. Pain Off. J. Am. Pain Soc.* 7, 779–793. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2006.08.005>
- Geneen, L.J., Martin, D.J., Adams, N., Clarke, C., Dunbar, M., Jones, D., McNamee, P., Schofield, P., Smith, B.H., 2015. Effects of education to facilitate knowledge about chronic pain for adults: a systematic review with meta-analysis. *Syst. Rev.* 4. <https://doi.org/10.1186/s13643-015-0120-5>
- Gibson, W., Wand, B.M., Meads, C., Catley, M.J., O’Connell, N.E., 2019. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic pain - an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011890.pub3>
- Gill, D., Derry, S., Wiffen, P.J., Moore, R.A., 2011. Valproic acid and sodium valproate for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD009183. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009183.pub2>
- Goesling, J., Lin, L.A., Clauw, D.J., 2018. Psychiatry and Pain Management: at the Intersection of Chronic Pain and Mental Health. *Curr. Psychiatry Rep.* 20, 12. <https://doi.org/10.1007/s11920-018-0872-4>
- Gomes, T., Greaves, S., van den Brink, W., Antoniou, T., Mamdani, M.M., Paterson, J.M., Martins, D., Juurlink, D.N., 2018. Pregabalin and the Risk for Opioid-Related Death: A Nested Case-Control Study. *Ann. Intern. Med.* 169, 732–734. <https://doi.org/10.7326/M18-1136>
- Gomes, T., Juurlink, D.N., Antoniou, T., Mamdani, M.M., Paterson, J.M., Brink, W. van den, 2017. Gabapentin, opioids, and the risk of opioid-related death: A population-based nested case-control study. *PLOS Med.* 14, e1002396. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002396>
- Gowing, L., Ali, R., White, J.M., Mbewe, D., 2017. Buprenorphine for managing opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst. Rev.* <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002025.pub5>
- Gowing, L., Farrell, M.F., Ali, R., White, J.M., 2014. Alpha2-adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD002024. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002024.pub4>
- Guzmán, J., Esmail, R., Karjalainen, K., Malmivaara, A., Irvin, E., Bombardier, C., 2001. Multidisciplinary rehabilitation for chronic low back pain: systematic review. *BMJ* 322, 1511–1516.
- Guzman, S., Helander, E., Elhassan, A., 2016. Use of Botulinum Toxin for Chronic Pain Management: *Top. Pain Manag.* 31, 1–8. <https://doi.org/10.1097/01.TPM.0000482997.94909.69>
- Hadi, M.A., McHugh, G.A., Closs, S.J., 2019. Impact of Chronic Pain on Patients’ Quality of Life: A Comparative Mixed-Methods Study. *J. Patient Exp.* 6, 133–141. <https://doi.org/10.1177/2374373518786013>

- Harricharan, S., Farah, K., 2017. Buprenorphine Formulations for the Treatment of Opioid Use Disorders: A Review of Comparative Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness and Guidelines, CADTH Rapid Response Reports. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Ottawa (ON).
- Hasin, D.S., O'Brien, C.P., Auriacombe, M., Borges, G., Bucholz, K., Budney, A., Compton, W.M., Crowley, T., Ling, W., Petry, N.M., Schuckit, M., Grant, B.F., 2013. DSM-5 Criteria for Substance Use Disorders: Recommendations and Rationale. *Am. J. Psychiatry* 170, 834–851. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12060782>
- Häuser, W., Schug, S., Furlan, A.D., 2017. The opioid epidemic and national guidelines for opioid therapy for chronic noncancer pain: a perspective from different continents. *Pain Rep.* 2. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000599>
- Hawley, P., Chow, L., Fyles, G., Shokoochi, A., O'Leary, M.-J., Mittelstadt, M., 2017. Clinical Outcomes of Start-Low, Go-Slow Methadone Initiation for Cancer-Related Pain: What's the Hurry? *J. Palliat. Med.* 20, 1244–1251. <https://doi.org/10.1089/jpm.2017.0090>
- Hayes, S.C., Hofmann, S.G., 2017. The third wave of cognitive behavioral therapy and the rise of process-based care. *World Psychiatry* 16, 245. <https://doi.org/10.1002/wps.20442>
- Hayhurst, C.J., Durieux, M.E., 2016. Differential Opioid Tolerance and Opioid-induced Hyperalgesia: A Clinical Reality. *Anesthesiol. J. Am. Soc. Anesthesiol.* 124, 483–488. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000963>
- Hearn, L., Derry, S., Moore, R.A., 2012. Lacosamide for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD009318. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009318.pub2>
- Herndon, C.M., Daniels, A.M., 2018. Nonopioid strategies for managing chronic pain. *Pharm. Today* 24, 47–61. <https://doi.org/10.1016/j.ptdy.2018.11.026>
- Hesselstrand, M., Samuelsson, K., Liedberg, G., 2015. Occupational Therapy Interventions in Chronic Pain – A Systematic Review. *Occup. Ther. Int.* 22, 183–194. <https://doi.org/10.1002/oti.1396>
- Hill, W., 2016. The role of occupational therapy in pain management. *Anaesth. Intensive Care Med., Pain* 17, 451–453. <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2016.06.008>
- Ho, K.Y., Gwee, K.A., Cheng, Y.K., Yoon, K.H., Hee, H.T., Omar, A.R., 2018. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic pain: implications of new data for clinical practice. *J. Pain Res.* 11, 1937–1948. <https://doi.org/10.2147/JPR.S168188>
- Højsted, J., Sjøgren, P., 2007. Addiction to opioids in chronic pain patients: A literature review. *Eur. J. Pain* 11, 490–518. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2006.08.004>
- Howe, C.Q., Sullivan, M.D., 2014. The missing 'P' in pain management: how the current opioid epidemic highlights the need for psychiatric services in chronic pain care. *Gen. Hosp. Psychiatry* 36, 99–104. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2013.10.003>

- Institute of Medicine (US) Committee on Advancing Pain Research, Care, and Education, 2011. *Relieving Pain in America: A Blueprint for Transforming Prevention, Care, Education, and Research*, The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. National Academies Press (US), Washington (DC).
- International Association for the Study of Pain Task Force on Taxonomy, 1994. Part III: Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage, in: *Classification of Chronic Pain, Second Edition (Revised)*. H. Merskey and N. Bogduk, Seattle, pp. 209–214.
- Jensen, M.P., Patterson, D.R., 2014. Hypnotic Approaches for Chronic Pain Management: Clinical Implications of Recent Research Findings. *Am. Psychol.* 69, 167. <https://doi.org/10.1037/a0035644>
- Kahan, M., Mailis-Gagnon, A., Wilson, L., Srivastava, A., 2011. Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic noncancer pain. *Can. Fam. Physician* 57, 1257–1266.
- Kalivas, P.W., Volkow, N.D., 2005. The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *Am. J. Psychiatry* 162, 1403–1413. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.8.1403>
- Kelly, T.M., Daley, D.C., 2013. Integrated Treatment of Substance Use and Psychiatric Disorders. *Soc. Work Public Health* 28, 388–406. <https://doi.org/10.1080/19371918.2013.774673>
- Khanna, I.K., Pillarisetti, S., 2015. Buprenorphine – an attractive opioid with underutilized potential in treatment of chronic pain. *J. Pain Res.* 8, 859–870. <https://doi.org/10.2147/JPR.S85951>
- Kia, S., Choy, E., 2017. Update on Treatment Guideline in Fibromyalgia Syndrome with Focus on Pharmacology. *Biomedicines* 5. <https://doi.org/10.3390/biomedicines5020020>
- Knisely, J.S., Wunsch, M.J., Cropsey, K.L., Campbell, E.D., 2008. Prescription Opioid Misuse Index: a brief questionnaire to assess misuse. *J. Subst. Abuse Treat.* 35, 380–386. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2008.02.001>
- Koole, S.L., Tschacher, W., 2016. Synchrony in Psychotherapy: A Review and an Integrative Framework for the Therapeutic Alliance. *Front. Psychol.* 7. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.00862>
- Kreek, M.J., 2000. Methadone-related opioid agonist pharmacotherapy for heroin addiction. History, recent molecular and neurochemical research and future in mainstream medicine. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 909, 186–216. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06683.x>
- Lagueux, É., Dépelteau, A., Masse, J., 2018. Occupational Therapy's Unique Contribution to Chronic Pain Management: A Scoping Review. *Pain Res. Manag.* 2018, 5378451. <https://doi.org/10.1155/2018/5378451>
- Laumet, G., Chen, S.-R., Pan, H.-L., 2017. NMDA Receptors and Signaling in Chronic Neuropathic Pain, in: Hashimoto, K. (Ed.), *The NMDA Receptors*. Springer International Publishing, Cham, pp. 103–119. https://doi.org/10.1007/978-3-319-49795-2_6

- Lee, F.H., Raja, S.N., 2011. Complementary and alternative medicine in chronic pain: *Pain* 152, 28–30. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.09.023>
- Lee, M., Silverman, S.M., Hansen, H., Patel, V.B., Manchikanti, L., 2011. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician* 14, 145–161.
- Lee, T.H., 2016. Zero Pain Is Not the Goal. *JAMA* 315, 1575–1577. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.1912>
- Lie, J.D., Tu, K.N., Shen, D.D., Wong, B.M., 2015. Pharmacological Treatment of Insomnia. *Pharm. Ther.* 40, 759–771.
- Lim, J.-A., Choi, S.-H., Lee, W.J., Jang, J.H., Moon, J.Y., Kim, Y.C., Kang, D.-H., 2018. Cognitive-behavioral therapy for patients with chronic pain. *Medicine (Baltimore)* 97. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000010867>
- Litman, R.S., Pagán, O.H., Cicero, T.J., 2018. Abuse-deterrent Opioid Formulations. *Anesthesiology* 128, 1015–1026. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002031>
- Luxton, D.D., McCann, R.A., Bush, N.E., Mishkind, M.C., Reger, G.M., 2011. mHealth for mental health: Integrating smartphone technology in behavioral healthcare. *Prof. Psychol. Res. Pract.* 42, 505–512. <https://doi.org/10.1037/a0024485>
- Macfarlane, G.J., Kronisch, C., Dean, L.E., Atzeni, F., Häuser, W., Fluß, E., Choy, E., Kosek, E., Amris, K., Branco, J., Dincer, F., Leino-Arjas, P., Longley, K., McCarthy, G.M., Makri, S., Perrot, S., Sarzi-Puttini, P., Taylor, A., Jones, G.T., 2017. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann. Rheum. Dis.* 76, 318–328. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209724>
- Mallet, C., Eschaliér, A., Daulac, L., 2017. Paracetamol: Update on its Analgesic Mechanism of Action, in: *Pain Relief: From Analgesics to Alternative Therapies*. BoD – Books on Demand.
- Manchikanti, L., Sanapati, J., Benyamin, R.M., Atluri, S., Kaye, A.D., Hirsch, J.A., 2018. Reframing the Prevention Strategies of the Opioid Crisis: Focusing on Prescription Opioids, Fentanyl, and Heroin Epidemic. *Pain Physician* 21, 309–326.
- Marmot, M., Allen, J., Bell, R., Bloomer, E., Goldblatt, P., 2012. WHO European review of social determinants of health and the health divide. *The Lancet* 380, 1011–1029. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61228-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61228-8)
- Martin, B.C., Fan, M.-Y., Edlund, M.J., Devries, A., Braden, J.B., Sullivan, M.D., 2011. Long-term chronic opioid therapy discontinuation rates from the TROUP study. *J. Gen. Intern. Med.* 26, 1450–1457. <https://doi.org/10.1007/s11606-011-1771-0>
- Mattick, R.P., Breen, C., Kimber, J., Davoli, M., 2014. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD002207. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002207.pub4>

- Mattick, R.P., Breen, C., Kimber, J., Davoli, M., 2009. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD002209. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002209.pub2>
- May, C., Brcic, V., Lau, B., 2018. Characteristics and complexity of chronic pain patients referred to a community-based multidisciplinary chronic pain clinic. *Can. J. Pain* 2, 125–134. <https://doi.org/10.1080/24740527.2018.1453751>
- McCrae, J.C., Morrison, E.E., MacIntyre, I.M., Dear, J.W., Webb, D.J., 2018. Long-term adverse effects of paracetamol – a review. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 84, 2218–2230. <https://doi.org/10.1111/bcp.13656>
- McLellan, A.T., Lewis, D.C., O'Brien, C.P., Kleber, H.D., 2000. Drug dependence, a chronic medical illness: implications for treatment, insurance, and outcomes evaluation. *JAMA* 284, 1689–1695. <https://doi.org/10.1001/jama.284.13.1689>
- Moore, R.A., Derry, S., Aldington, D., Cole, P., Wiffen, P.J., 2015. Amitriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD008242. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008242.pub3>
- Morasco, B.J., Lovejoy, T.I., Lu, M., Turk, D.C., Lewis, L., Dobscha, S.K., 2013. The Relationship between PTSD and Chronic Pain: Mediating Role of Coping Strategies and Depression. *Pain* 154, 609–616. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.01.001>
- Moss, R.J., Süle, A., Kohl, S., 2019. eHealth and mHealth. *Eur. J. Hosp. Pharm.* 26, 57–58. <https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2018-001819>
- Mu, A., Weinberg, E., Moulin, D.E., Clarke, H., 2017. Pharmacologic management of chronic neuropathic pain. *Can. Fam. Physician* 63, 844–852.
- Murthy, P., Chand, P., 2012. Treatment of dual diagnosis disorders. *Curr. Opin. Psychiatry* 25, 194–200. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e328351a3e0>
- Narain, T., Adcock, L., 2018. Gabapentin for Adults with Neuropathic Pain: A Review of the Clinical Effectiveness, CADTH Rapid Response Reports. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Ottawa (ON).
- National Institute for Health and Care Excellence Guideline, 2016. Coexisting severe mental illness and substance misuse: community health and social care services (Guideline No. NG58). National Institute for Health and Care Excellence.
- Nayak, R., Banik, R.K., 2018. Current Innovations in Peripheral Nerve Stimulation. *Pain Res. Treat.* 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/9091216>
- Nazarian, P.K., Park, S.H., 2014. Antidepressant management of insomnia disorder in the absence of a mood disorder. *Ment. Health Clin.* 4, 41–46. <https://doi.org/10.9740/mhc.n188364>

- Nekovarova, T., Yamamotova, A., Vales, K., Stuchlik, A., Fricova, J., Rokyta, R., 2014. Common mechanisms of pain and depression: are antidepressants also analgesics? *Front. Behav. Neurosci.* 8. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00099>
- Obata, H., 2017. Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic Pain. *Int. J. Mol. Sci.* 18. <https://doi.org/10.3390/ijms18112483>
- O'Connor, A.B., Turk, D.C., Dworkin, R.H., Katz, N.P., Colucci, R., Haythornthwaite, J.A., Klein, M., O'Brien, C., Posner, K., Rappaport, B.A., Reisfield, G., Adams, E.H., Balster, R.L., Bigelow, G.E., Burke, L.B., Comer, S.D., Cone, E., Cowan, P., Denisco, R.A., Farrar, J.T., Foltin, R.W., Haddox, J.D., Hertz, S., Jay, G.W., Junor, R., Kopecky, E.A., Leiderman, D.B., McDermott, M.P., Palmer, P.P., Raja, S.N., Rauschkolb, C., Rowbotham, M.C., Sampaio, C., Setnik, B., Smith, S.M., Sokolowska, M., Stauffer, J.W., Walsh, S.L., Zacny, J.P., 2013. Abuse liability measures for use in analgesic clinical trials in patients with pain: IMMPACT recommendations. *Pain* 154, 2324–2334. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.06.035>
- O'Donnell, J., Vogenberg, F.R., 2011. Applying Legal Risk Management To the Clinical Use of Methadone. *Pharm. Ther.* 36, 813–822.
- Onuțu, A.H., Dirzu, D.S., Petrișor, C., 2018. Serotonin Reuptake Inhibitors and Their Role in Chronic Pain Management. *Serotonin*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.80711>
- Park, J., Park, H.J., 2017. Botulinum Toxin for the Treatment of Neuropathic Pain. *Toxins* 9. <https://doi.org/10.3390/toxins9090260>
- Passik, S.D., Kirsh, K.L., Donaghy, K.B., Portenoy, R.K., 2006. Pain and aberrant drug-related behaviors in medically ill patients with and without histories of substance abuse. *Clin. J. Pain* 22, 173–181.
- Patel, A.S., Farquharson, R., Carroll, D., Moore, A., Phillips, C.J., Taylor, R.S., Barden, J., 2012. The impact and burden of chronic pain in the workplace: a qualitative systematic review. *Pain Pract. Off. J. World Inst. Pain* 12, 578–589. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2012.00547.x>
- Patetsos, E., Horjales-Araujo, E., 2016. Treating Chronic Pain with SSRIs: What Do We Know? *Pain Res. Manag.* 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/2020915>
- Petrenko, A.B., Yamakura, T., Baba, H., Shimoji, K., 2003. The Role of N-Methyl-d-Aspartate (NMDA) Receptors in Pain: A Review: *Anesth. Analg.* 1108–1116. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000081061.12235.55>
- Qerama, E., Fuglsang-Frederiksen, A., Jensen, T.S., 2010. The role of botulinum toxin in management of pain: an evidence-based review. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 23, 602–610. <https://doi.org/10.1097/ACO.0b013e32833c3405>
- Quinlan, J., Cox, F., 2017. Acute pain management in patients with drug dependence syndrome. *Pain Rep.* 2. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000611>

- Raffa, R.B., Pergolizzi, J.V., 2013. Opioid-induced hyperalgesia: is it clinically relevant for the treatment of pain patients? *Pain Manag. Nurs. Off. J. Am. Soc. Pain Manag. Nurses* 14, e67-83. <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2011.04.002>
- Rajan, J., Scott-Warren, J., 2016. The clinical use of methadone in cancer and chronic pain medicine. *BJA Educ.* 16, 102–106. <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkv023>
- Ramasubbu, C., Gupta, A., 2011. Pharmacological treatment of opioid-induced hyperalgesia: a review of the evidence. *J. Pain Palliat. Care Pharmacother.* 25, 219–230. <https://doi.org/10.3109/15360288.2011.589490>
- Richard, N., 2019. Psychiatric and Psychological Morbidities of Chronic Pain, in: Abd-Elseyed, A. (Ed.), *Pain: A Review Guide*. Springer International Publishing, Cham, pp. 385–388. https://doi.org/10.1007/978-3-319-99124-5_85
- Rivera D a, R.C., Lotero, M.A.A., Suarez, M.V.A., Saldarriaga, S.E., Martínez, M.G., 2014. Botulinum toxin for the treatment of chronic pain. Review of the evidence. *Colomb. J. Anesthesiol.* 42, 205–213. <https://doi.org/10.1016/j.rcae.2014.04.004>
- Rolland, B., Bouhassira, D., Authier, N., Auriacombe, M., Martinez, V., Polomeni, P., Brousse, G., Schwan, R., Lack, P., Bachellier, J., Rostaing, S., Bendimerad, P., Vergne-Salle, P., Dematteis, M., Perrot, S., 2017. Mésusage et dépendance aux opioïdes de prescription : prévention, repérage et prise en charge. /data/revues/02488663/v38i8/S0248866317300218/.
- Romero-Sandoval, E.A., Kolano, A.L., Alvarado-Vázquez, P.A., 2017. Cannabis and Cannabinoids for Chronic Pain. *Curr. Rheumatol. Rep.* 19, 67. <https://doi.org/10.1007/s11926-017-0693-1>
- Roncero, C., Grau-López, L., Casas, M., 2017. Dual Disorders: A Clinical Perspective. *Addict. Disord. Their Treat.* 16, 175–179. <https://doi.org/10.1097/ADT.000000000000113>
- Rose, A.R., Catcheside, P.G., McEvoy, R.D., Paul, D., Kapur, D., Peak, E., Vakulin, A., Antic, N.A., 2014. Sleep disordered breathing and chronic respiratory failure in patients with chronic pain on long term opioid therapy. *J. Clin. Sleep Med. JCSM Off. Publ. Am. Acad. Sleep Med.* 10, 847–852. <https://doi.org/10.5664/jcsm.3950>
- Rudin, N.J., 2013. Topical Analgesics for Chronic Pain. *Curr. Phys. Med. Rehabil. Rep.* 1, 315–321. <https://doi.org/10.1007/s40141-013-0028-8>
- Saarto, T., Wiffen, P.J., 2007. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst. Rev.* <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005454.pub2>
- Saini, R., Panda, U.K., Sarkar, S., 2018. A case report of pregabalin use disorder with co-morbid somatic symptom disorder and depression. *Asian J. Psychiatry* 32, 89–91. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2017.11.033>
- Salwan, A.J., Hagemeyer, N.E., Harirforoosh, S., 2018. Abuse-Deterrent Opioid Formulations: A Key Ingredient in the Recipe to Prevent Opioid Disasters? *Clin. Drug Investig.* 38, 573–577. <https://doi.org/10.1007/s40261-018-0651-3>

- Serre, F., Fatseas, M., Swendsen, J., Auriacombe, M., 2015. Ecological momentary assessment in the investigation of craving and substance use in daily life: a systematic review. *Drug Alcohol Depend.* 148, 1–20. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.12.024>
- Shah, M., Huecker, M.R., 2019. Opioid Withdrawal, in: *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
- Shipton, E.A., Shipton, E.E., Shipton, A.J., 2018. A Review of the Opioid Epidemic: What Do We Do About It? *Pain Ther.* 7, 23–36. <https://doi.org/10.1007/s40122-018-0096-7>
- Sidhu, H.S., Sadhotra, A., 2016. Current Status of the New Antiepileptic Drugs in Chronic Pain. *Front. Pharmacol.* 7. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00276>
- Singh, J., Basu, D., 2004. Ultra-Rapid Opioid Detoxification: Current Status and Controversies. *J. Postgrad. Med.* 50, 227.
- Skelly, A.C., Chou, R., Dettori, J.R., Turner, J.A., Friedly, J.L., Rundell, S.D., Fu, R., Brodt, E.D., Wasson, N., Winter, C., Ferguson, A.J.R., 2018. Noninvasive Nonpharmacological Treatment for Chronic Pain: A Systematic Review, AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Agency for Healthcare Research and Quality (US), Rockville (MD).
- Smith, S.M., Dart, R.C., Katz, N.P., Paillard, F., Adams, E.H., Comer, S.D., Degroot, A., Edwards, R.R., Haddox, J.D., Jaffe, J.H., Jones, C.M., Kleber, H.D., Kopecky, E.A., Markman, J.D., Montoya, I.D., O'Brien, C., Roland, C.L., Stanton, M., Strain, E.C., Vorsanger, G., Wasan, A.D., Weiss, R.D., Turk, D.C., Dworkin, R.H., 2013. Classification and definition of misuse, abuse, and related events in clinical trials: ACTION systematic review and recommendations. *Pain* 154, 2287–2296. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.05.053>
- Sönmez, M.B., 2015. Pregabalin Use Disorder. *Nöro Psikiyatri Arş.* 52, 421–422. <https://doi.org/10.5152/npa.2015.9964>
- Soyka, M., Strehle, J., Rehm, J., Bühringer, G., Wittchen, H.-U., 2017. Six-Year Outcome of Opioid Maintenance Treatment in Heroin-Dependent Patients: Results from a Naturalistic Study in a Nationally Representative Sample. *Eur. Addict. Res.* 23, 97–105. <https://doi.org/10.1159/000468518>
- Spijkerman, M.P.J., Pots, W.T.M., Bohlmeijer, E.T., 2016. Effectiveness of online mindfulness-based interventions in improving mental health: A review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin. Psychol. Rev.* 45, 102–114. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2016.03.009>
- Stanos, S., 2012. Focused review of interdisciplinary pain rehabilitation programs for chronic pain management. *Curr. Pain Headache Rep.* 16, 147–152. <https://doi.org/10.1007/s11916-012-0252-4>
- Stanos, S.P., Galluzzi, K.E., 2013. Topical therapies in the management of chronic pain. *Postgrad. Med.* 125, 25–33. <https://doi.org/10.1080/00325481.2013.1110567111>

- Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2016. Impact of the DSM-IV to DSM-5 Changes on the National Survey on Drug Use and Health, CBHSQ Methodology Report. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (US), Rockville (MD).
- Thorn, B.E., 2017. Cognitive Therapy for Chronic Pain, Second Edition: A Step-by-Step Guide. Guilford Publications.
- Treede, R.-D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M.I., Benoliel, R., Cohen, M., Evers, S., Finnerup, N.B., First, M.B., Giamberardino, M.A., Kaasa, S., Kosek, E., Lavand'homme, P., Nicholas, M., Perrot, S., Scholz, J., Schug, S., Smith, B.H., Svensson, P., Vlaeyen, J.W.S., Wang, S.-J., 2015. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain* 156, 1003–1007. <https://doi.org/10.1097/j.pain.000000000000160>
- Trouvin, A.-P., Perrot, S., 2019. New concepts of pain. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* <https://doi.org/10.1016/j.berh.2019.04.007>
- Turk, D.C., Wilson, H.D., Cahana, A., 2011. Treatment of chronic non-cancer pain. *The Lancet* 377, 2226–2235. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60402-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60402-9)
- United Nations Office on Drugs and Crime, 2018. World Drug Report 2018 - Analysis of Drug Markets.
- Urits, I., Hubble, A., Peterson, E., Orhurhu, V., Ernst, C.A., Kaye, A.D., Viswanath, O., 2019. An Update on Cognitive Therapy for the Management of Chronic Pain: a Comprehensive Review. *Curr. Pain Headache Rep.* 23, 57. <https://doi.org/10.1007/s11916-019-0794-9>
- Valiente-Gómez, A., Moreno-Alcázar, A., Treen, D., Cedrón, C., Colom, F., Pérez, V., Amann, B.L., 2017. EMDR beyond PTSD: A Systematic Literature Review. *Front. Psychol.* 8. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01668>
- Van Amsterdam, J., Van den Brink, W., 2015. The Misuse of Prescription Opioids: A Threat for Europe? *Curr. Drug Abuse Rev.* 8, 3–14.
- Vance, C.G., Dailey, D.L., Rakel, B.A., Sluka, K.A., 2014. Using TENS for pain control: the state of the evidence. *Pain Manag.* 4, 197–209. <https://doi.org/10.2217/pmt.14.13>
- Vargas-Schaffer, G., Cogan, J., 2014. Patient therapeutic education: Placing the patient at the centre of the WHO analgesic ladder. *Can. Fam. Physician* 60, 235.
- Vartiainen, P., Heiskanen, T., Sintonen, H., Roine, R.P., Kalso, E., 2016. Health-related quality of life and burden of disease in chronic pain measured with the 15D instrument. *Pain* 157, 2269–2276. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000641>
- Veehof, M.M., Trompetter, H.R., Bohlmeijer, E.T., Schreurs, K.M.G., 2016. Acceptance- and mindfulness-based interventions for the treatment of chronic pain: a meta-analytic review. *Cogn. Behav. Ther.* 45, 5–31. <https://doi.org/10.1080/16506073.2015.1098724>
- Volkow, N.D., Morales, M., 2015. The Brain on Drugs: From Reward to Addiction. *Cell* 162, 712–725. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.07.046>

- Vowles, K.E., McEntee, M.L., Julnes, P.S., Frohe, T., Ney, J.P., van der Goes, D.N., 2015. Rates of opioid misuse, abuse, and addiction in chronic pain: a systematic review and data synthesis. *PAIN* 156, 569. <https://doi.org/10.1097/01.j.pain.0000460357.01998.f1>
- Vučković, S., Srebro, D., Vujović, K.S., Vučetić, Č., Prostran, M., 2018. Cannabinoids and Pain: New Insights From Old Molecules. *Front. Pharmacol.* 9. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01259>
- Webster, F., Rice, K., Katz, J., Bhattacharyya, O., Dale, C., Upshur, R., 2019. An ethnography of chronic pain management in primary care: The social organization of physicians' work in the midst of the opioid crisis. *PLOS ONE* 14, e0215148. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215148>
- Webster, L.R., Fine, P.G., 2010. Approaches to improve pain relief while minimizing opioid abuse liability. *J. Pain Off. J. Am. Pain Soc.* 11, 602–611. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2010.02.008>
- Weiss, R.D., Potter, J.S., Griffin, M.L., Provost, S.E., Fitzmaurice, G.M., McDermott, K.A., Srisarajivakul, E.N., Dodd, D.R., Dreifuss, J.A., McHugh, R.K., Carroll, K.M., 2015. Long-term outcomes from the National Drug Abuse Treatment Clinical Trials Network Prescription Opioid Addiction Treatment Study. *Drug Alcohol Depend.* 150, 112–119. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.02.030>
- Wermeling, D.P., 2015. Review of naloxone safety for opioid overdose: practical considerations for new technology and expanded public access. *Ther. Adv. Drug Saf.* 6, 20–31. <https://doi.org/10.1177/2042098614564776>
- Wesson, D.R., Ling, W., 2003. The Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS). *J. Psychoactive Drugs* 35, 253–259. <https://doi.org/10.1080/02791072.2003.10400007>
- Wiffen, P.J., Derry, S., Bell, R.F., Rice, A.S., Tölle, T.R., Phillips, T., Moore, R.A., 2017. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 6, CD007938. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007938.pub4>
- Wiffen, P.J., Derry, S., Lunn, M.P.T., Moore, R.A., 2013a. Topiramate for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD008314. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008314.pub3>
- Wiffen, P.J., Derry, S., Moore, R.A., Aldington, D., Cole, P., Rice, A.S.C., Lunn, M.P.T., Hamunen, K., Haanpaa, M., Kalso, E.A., 2013b. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD010567. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010567.pub2>
- Wiffen, P.J., Derry, S., Moore, R.A., Kalso, E.A., 2014. Carbamazepine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD005451. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005451.pub3>
- Woody, G., 1996. The Challenge of Dual Diagnosis. *Alcohol Health Res. World* 20, 76.

- World Health Organization, 2018. Critical Review Report: Pregabalin. World Health Organization, Geneva.
- World Health Organization, 2013. WHO traditional medicine strategy: 2014-2023.
- World Health Organization (Ed.), 2009. 4, Withdrawal Management, in: Clinical Guidelines for Withdrawal Management and Treatment of Drug Dependence in Closed Settings. World Health Organization, Geneva, p. 91.
- World Health Organization, 1994. Guide to Good Prescribing - A Practical Manual. Geneva.
- Yalcin, I., Barrot, M., 2014. The anxiodepressive comorbidity in chronic pain. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 27, 520–527. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000116>
- Yi, P., Pryzbylkowski, P., 2015. Opioid Induced Hyperalgesia. *Pain Med.* 16, S32–S36. <https://doi.org/10.1111/pme.12914>
- Zhou, M., Chen, N., He, L., Yang, M., Zhu, C., Wu, F., 2017. Oxcarbazepine for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst. Rev.* 12, CD007963. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007963.pub3>

Tables:

Table 1. Key points of opioid prescription in chronic pain patients

Start of care - before any opioid prescription

- Careful screening for associated comorbidities, particularly psychiatric and addictive;
 - If appropriate, use screening or misuse risk assessment scales (POMI and ORT scales);
 - Define precise and ideally quantifiable management objectives;
 - Inform the patient about the expected benefits and potential risks, including drug dependence
-

Start of care - in case of active opioid prescriptions

➤ Previous items, to which are added:

- Find out who is the opioid prescriber;
 - Search for the reason and initial date of opioid prescription;
 - Evaluate the effectiveness and clinical relevance of maintaining treatment;
 - Systematic screening for potential misuse (POMI scale);
 - Screening for opioid analgesic drug dependence.
-

When opioid is prescribed

➤ Ensure that the previous items have been completed.

- Prescribe for the shortest possible time, seeking the minimum dosage;
 - Do not "under-prescribe", at the risk of being ineffective: "Neither too much, nor too little";
 - Promote sustained-release formulations;
 - Anticipate deprescribing by informing the patient about the potential factors for stopping the prescription;
 - Inform the multidisciplinary team of the justified modification of the care;
 - Depending on the situation, protocolization of prescriptions: "Who prescribes what? ».
-

After the opioid prescription

- Check the effectiveness and relevance of the treatment at each consultation;
 - Confront the benefit/risk ratio of opioid treatment with the objectives initially set;
 - Always look for the minimum dosage;
 - Evaluate tolerance and compliance at each visit;
 - Evaluate the occurrence of drug dependence or prescription opioid use disorder at each consultation;
 - If appropriate, repeat the rating of the POMI scale.
-

POMI: Prescription opioid misuse index; ORT: Opioid risk tool

Table 2. Key points of holistic care

-
- Consideration of all dimensions impacted by the main pathology, but also all associated comorbidities;
 - Multidisciplinary and simultaneous care;
 - Shared-language of the different stakeholders;
 - Personalization of care as close as possible to the patient's needs;
 - Primary objective: overall improvement of the patient's perceived quality of life.
-

Figure captions (in Supplemental files):

Co-occurring disorders model

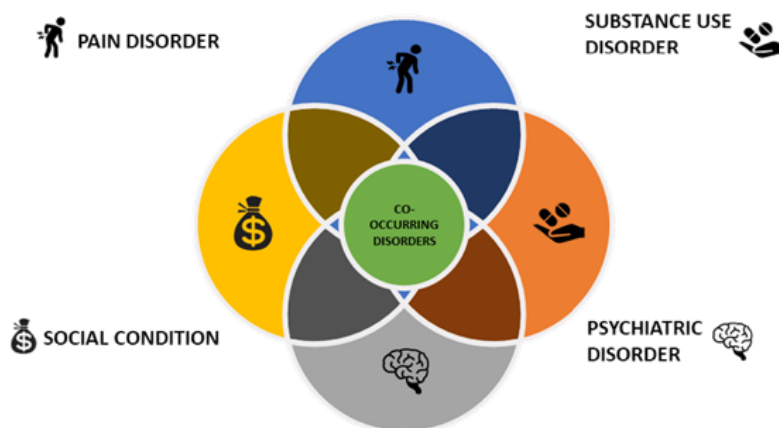


Figure 1. Co-occurring disorders, 4-valent model

6. Prévention et réduction des risques et des dommages de l'usage régulier de MS

L'adoption du cadre de soins holistique décrit précédemment peut être considérée comme une première forme de prévention. La prise en compte de l'ensemble des dimensions pathologiques qui impactent la qualité de vie globale de l'individu limite les risques de chronicisation de ses soins, d'inflation des prescriptions et d'interactions médicamenteuses qui en découlent. D'autres mesures de préventions peuvent être adoptées afin de favoriser le bon usage des médicaments opioïdes, éviter leurs complications iatrogènes, et réduire les risques et dommages associés à l'usage régulier de MS.

6.1. Mesures de prévention

La plupart des mesures de prévention concernent directement le prescripteur et s'appliquent à l'ensemble des patients qui peuvent être amenés à recevoir des prescriptions d'opioïdes, *a fortiori* régulières.

Avant toute prescription d'opioïde, un entretien minutieux doit être conduit avec le patient afin de rechercher de potentielles comorbidités associées qui pourraient être des facteurs de persistance de l'usage d'opioïdes et de complications iatrogènes. En cas de nécessité, le recours à des échelles de dépistage et de stratification des risques (*Prescription opioid misuse index* – POMI ou *Opioid risk tool* – ORT) peut être d'une aide précieuse [70,262,263]. Dans le cadre de prescriptions d'antalgiques opioïdes à des patients douloureux chroniques, définir un objectif précis, et idéalement quantifiable, de cette prescription constituera un support pertinent pour en évaluer l'efficacité et sa poursuite. Le patient doit impérativement être informé des bénéfices attendus, mais aussi des risques, notamment iatrogènes, de dépendance physique et troubles de l'usage associés aux opioïdes.

Si le prescripteur se trouve face à un patient pour lequel une prescription d'opioïdes est déjà en cours, il a le devoir de s'assurer que les éléments décrits au paragraphe précédent ont été appliqués. Il doit, en outre, tracer l'origine de cette prescription en recherchant le nom de son signataire, afin d'éviter de multiplier les prescripteurs, et la date de l'ordonnance pour dépister un potentiel chevauchement et une surconsommation associée. Selon le contexte clinique, on peut envisager que la réalisation d'une toxicologie urinaire puisse lever un doute concernant la véracité des prises déclarées d'opioïdes. Là encore, le recours à une échelle de dépistage du mésusage comme la POMI peut être pertinent. L'efficacité, la tolérance et la persistance de l'indication des opioïdes doivent impérativement être recherchées.

Si une primo-prescription ou un renouvellement doit avoir lieu, cette prescription doit se faire dans le respect des règles de bon usage des médicaments opioïdes. Ces règles font partie des connaissances

essentielles que tout prescripteur se doit de maintenir à jour durant son parcours professionnel. Les indications pour lesquelles un opioïde peut être prescrit doivent être respectées, ainsi que leurs contre-indications potentielles, mises en relation avec les traitements en cours afin d'identifier de possibles interactions médicamenteuses.

Les opioïdes doivent être prescrits à dose minimale efficace, en favorisant les formes à libération prolongée à risque addictogène plus modéré, après titration, sans « sous-doser » au risque de voir le patient surconsommer pour obtenir un soulagement accru. La durée de la prescription doit être la plus courte possible, en restant adaptée à la temporalité de la pathologie que l'on souhaite traiter, ou des objectifs fixés. Il n'est pas pertinent de prescrire des opioïdes au long cours pour une exacerbation douloureuse liée à un évènement transitoire. Les prescriptions doivent respecter la règle du « Ni trop, ni trop peu ».

Le prescripteur se doit d'évaluer le bénéfice/risque de ses prescriptions, et de réévaluer ce dernier ainsi que la tolérance de tout traitement qu'il prescrit. La déprescription des traitements introduits peut s'avérer pertinente en cas de balance bénéfice-risque défavorable. Les facteurs motivant une potentielle déprescription doivent être expliqués au patient dès le début de sa prise en charge. L'équipe pluridisciplinaire doit être informée de l'introduction d'opioïdes afin d'attirer la vigilance de chacun pour une surveillance de leurs effets. Si la situation le rend nécessaire, une protocolisation des prescriptions en lien avec l'Assurance Maladie peut être effectuée, afin de définir « Qui prescrit quoi ? ». Cette protocolisation constitue une protection à la fois du patient et du médecin concernant de potentielles complications associées à l'usage fait du traitement prescrit.

Lors du suivi de la prescription d'opioïdes, le praticien doit vérifier le maintien de la pertinence des prescriptions à chaque consultation ainsi que le ratio bénéfice-risque qui doit être confronté aux objectifs fixés initialement. La posologie minimale efficace doit être systématiquement recherchée, en prenant garde à ne pas sous-traiter pour autant le patient.

Le prescripteur doit être attentif aux signes d'alertes pouvant indiquer l'existence d'une pharmacotolérance ou d'un POUD, notamment par l'augmentation rapide et/ou à des posologies élevées des opioïdes, avec une prédominance des galéniques unitaires fortement dosées. Des signes cliniques de sevrage physique en opioïdes doivent être dépistés, en s'appuyant si nécessaire sur des échelles adaptées, telles que la Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS) [264]. Une attention doit aussi être portée sur le détournement des formes galéniques, avec le dépistage de conduites d'injection, nécessitant l'examen de l'état cutané du patient selon l'existence d'un point d'appel clinique. Une synthèse des règles de bon usage s'appliquant aux antalgiques opioïdes est présentée dans le Tableau 9.

Tableau 9. Règles de bon usage de la prescription d'antalgiques opioïdes

Début des soins – Avant toute prescription d'opioïdes

- Dépistage soigneux des comorbidités associées, particulièrement d'ordre psychiatrique et addictologique ;
 - Si nécessaire, recourir à des outils de dépistage ou d'évaluation du risque de trouble de l'usage (échelles POMI et/ou ORT) ;
 - Définir des objectifs précis, et idéalement, quantifiables à la prise en charge ;
 - Informer le patient des bénéfices attendus et des risques potentiels du traitement, incluant celui de dépendance physique.
-

Début des soins – En présence d'une prescription d'opioïdes déjà active

- Ensemble des items précédents, auxquels s'ajoutent :
 - S'informer de l'identité du prescripteur de l'ordonnance en cours de validité ;
 - Chercher l'indication et la date de début des prescriptions d'opioïdes ;
 - Évaluer l'efficacité du traitement et la pertinence de le poursuivre ;
 - Repérer systématiquement un potentiel trouble de l'usage (échelle POMI) ;
 - Repérer des signes cliniques de dépendance physique.
-

Une fois l'opioïde prescrit

- S'assurer que l'ensemble des items précédents ont été évalués.
 - Prescrire pour la durée la plus courte possible, à la posologie minimale efficace ;
 - Éviter de « sous-prescrire », au risque d'être inefficace, selon la règle du : « Ni trop, ni pas assez » ;
 - Privilégier les galéniques à libération prolongée ;
 - Anticiper la déprescription en informant le patient des potentiels facteurs en faveur d'un arrêt des prescriptions ;
 - Informer l'équipe pluridisciplinaire de l'initiation des prescriptions d'opioïdes ;
 - Selon les situations, protocoliser les soins pour définir « Qui prescrit quoi ? ».
-

Après la prescription d'opioïdes

- Évaluer l'efficacité et la pertinence de poursuivre les opioïdes à chaque consultation ;
 - Confronter la balance bénéfice/risque du traitement par opioïdes aux objectifs déterminés initialement ;
 - Toujours rechercher la posologie minimale efficace ;
 - Évaluer la tolérance et l'observance à chaque consultation ;
 - Évaluer l'apparition d'un trouble de l'usage de substances et/ou des opioïdes prescrits à chaque consultation ;
 - Si nécessaire, répéter la cotation de l'échelle POMI.
-

POMI: Prescription opioid misuse index; ORT: Opioid risk tool

6.2. Mesure de réduction des risques et des dommages

La démarche de réduction des risques et des dommages (RDR) dépasse le cadre de la prévention du trouble de l'usage. Dans ce contexte, on considère le fait que la substance soit consommée comme acquis. On ne recherche pas l'arrêt de sa consommation, mais on propose simplement des mesures pour lutter contre les risques les plus graves que la substance, et/ou son mode de consommation, peuvent engendrer.

Il n'existe pas de définition universelle consensuelle à ces mesures que la Harm Reduction International Association définit comme l'ensemble « *des lois, des programmes et des pratiques qui visent principalement à réduire les conséquences néfastes tant au niveau de la santé qu'au niveau socioéconomique de la consommation de drogues [...] par les personnes qui sont incapables ou qui n'ont pas la volonté de cesser de consommer* », reprise par la Haute Autorité de Santé (HAS) [265,266].

Le Ministère des Solidarités et de la Santé en propose la définition suivante « *La politique de réduction des risques et des dommages en direction des usagers de drogue vise à prévenir la transmission des infections, la mortalité par surdose par injection de drogue intraveineuse et les dommages sociaux et psychologiques liés à la toxicomanie par des substances classées comme stupéfiants.* » [267].

Comme le montrent ces définitions, la notion de RDR s'applique habituellement à l'usage de substances prohibées plutôt qu'à des molécules prescrites. Néanmoins, certaines de ces mesures peuvent s'appliquer aux usagers de MS, que ce soit à visée antalgique, substitutive, ou en recherche des effets psychoactifs de cette molécule.

Les différents résultats présentés dans ce travail de thèse mettent en évidence une prévalence accrue des intoxications involontaires aux opioïdes chez les patients usagers de MS, quelles que soient la finalité et la régularité de l'usage. En conséquence, il paraît indispensable d'élargir la délivrance de kits de naloxone de secours, permettant de réverser rapidement la survenue d'une surdose aux opioïdes à l'ensemble des patients qui reçoivent de fortes doses de MS. Ces kits doivent être assortis d'une information précise du patient sur les modalités d'utilisation et les signes cliniques qui doivent alerter et entraîner son usage. Idéalement, l'entourage du patient devrait pouvoir bénéficier de ces informations, étant plus à même d'intervenir en cas de surdose, que la personne qui la subit.

Les mesures de réduction des risques et dommages suivantes s'orientent préférentiellement vers les usagers ayant un usage substitutif et/ou psychoactif du MS, d'autant plus vu la forte prévalence des conduites d'injections intraveineuses dans cette population. Il paraît indispensable que ces usagers puissent être orientés vers des centres spécialisés dans la prise en charge des troubles de l'usage de

substances plutôt qu'en soins primaires. Ces centres sont les plus à même de proposer les soins coordonnés, pluridisciplinaires et individualisés décrits précédemment. Ils ont aussi la possibilité de délivrer les traitements de substitution, si l'on intègre le MS parmi eux, de façon fractionnée à un rythme adapté au patient. Cette délivrance, qui peut être quotidienne, permet de réduire les risques de surconsommation et de surdose.

Le cadre de soins proposé doit toutefois garder une certaine flexibilité pour ne pas voir s'échapper les usagers les moins insérés, parfois nomades, pouvant entraîner leur retour vers des achats au marché noir et un usage plus à risque de substances. Ces patients changent fréquemment de prescripteurs au gré de leur localisation du moment, ce qui peut rendre difficile leur suivi régulier au sein d'un centre. Le niveau de prise en charge offert à ces patients doit être gradué selon leur capacité d'adhésion aux soins. Ces usagers précaires auraient tout avantage à bénéficier d'un dossier médical partagé entre tous les intervenants, prescripteurs, et dispensateurs, afin de maintenir une prise en charge coordonnée malgré leurs changements de lieux de vie et de suivi.

Les patients injecteurs de MS devraient *a minima* pouvoir recevoir gratuitement du matériel d'injection – seringues et filtres – à usage unique adapté à leur pratique, en veillant à leur fournir de l'eau pour préparation injectable et du désinfectant en quantité suffisante.

En tout état de cause, il n'est pas acceptable de continuer de voir prescrit, sans mesure associée de RDR, un opioïde oral dont on sait que la galénique va, dans l'immense majorité des cas, être détournée pour un usage par voie intraveineuse. La mise à disposition d'un opioïde de substitution injectable pour ces usagers de MS devient une question de santé publique indispensable à se poser. La prescription d'une galénique injectable permettrait d'assurer une reproductibilité des doses autoadministrées, et de diminuer les risques infectieux et thrombotiques en réduisant les contaminations par des organismes pathogènes et les particules en suspension qui découlent de la manipulation et de la dissolution des gélules de MS.

Dans tous les cas, ces usagers devraient pouvoir accéder, sur tout le territoire français, à des salles de consommation à moindres risques, où l'ensemble du matériel d'injection et de désinfection nécessaire serait mis à leur disposition. Ils pourraient alors s'auto-injecter leur opioïde, qu'il soit ou non de substitution, dans des conditions d'asepsie accrues, sous supervision médicale. Des soignants pourraient délivrer les soins de premiers secours en cas de surdose, mais aussi des messages de prévention et de réduction des risques. Cet accompagnement permettrait d'orienter progressivement cette minorité d'usagers complexes et précaires vers une prise en charge de leurs troubles de l'usage, mais aussi de l'ensemble des comorbidités qui peuvent s'y associer.

6.3. Galéniques anti-abus

Les galéniques dites « limitant l'abus » n'ont été volontairement mentionnées ni dans la prévention du mésusage, ni dans les mesures potentielles de réduction des risques. Ces formes peuvent être pertinentes chez certains patients spécifiques, notamment ceux qui en font la demande, comme d'anciens injecteurs ou sniffeurs de Subutex® qui préfèrent se voir prescrire de la Suboxone® (association buprénorphine-naloxone) par appréhension de rechuter leur mésusage de la voie d'administration de cet OST.

Toutefois, leur pertinence générale peut être questionnée, car ils ne permettent de limiter que le détournement de la voie d'administration, mais pas l'abus, au sens de surconsommation. Les résultats des études sur le sujet sont hétérogènes, permettant de limiter les risques pour certaines, mais mettant aussi en évidence leur implication dans le retour de certains usagers vers des opioïdes illégaux, tels que l'héroïne [268–271]. L'efficacité de ces galéniques anti-abus paraît similaire à celle des galéniques conventionnelles, d'après des études fréquemment soutenues par les industries pharmaceutiques qui les commercialisent [271,272].

Ces galéniques anti-abus sont donc à manier avec une prudence particulière. Elles doivent être prescrites en accord avec le patient, les stratégies prohibitives n'étant que rarement efficaces dans les troubles de l'usage de substances, d'autant que des méthodes décrivant leur détournement sont déjà disponibles sur internet [271]. Au-delà de l'efficacité, ou non, sur les conduites de troubles de l'usage, elles ne doivent pas induire une fausse sécurité vis-à-vis des opioïdes, et ne remettent pas en question les indications et règles de bon usage qui doivent, ou non, conduire à leurs prescriptions.

CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES

Les différentes études présentées dans le cadre de ce travail de thèse sur la problématique des troubles de l'usage de MS en France ont permis de confirmer, à l'échelle populationnelle, les données jusqu'alors recueillies sur des échantillons d'usagers, lors d'études de terrain ou au travers des dispositifs de pharmacosurveillance et addictovigilance. L'approche pharmacoépidémiologique a validé les caractéristiques sociodémographiques et sanitaires dégradées de ces patients, comparativement à leurs populations de références exemptes de dépendance aux opioïdes, ou bénéficiant des thérapeutiques validées. Elle a aussi permis de compléter les données de terrain en mettant en évidence les risques de complications accrus auxquels ces patients dépendants, douloureux ou non, s'exposent, notamment le risque de surdose.

La première partie de ce manuscrit a permis de montrer que la prévalence de l'usage de MS à la manière d'un opioïde de substitution alternatif concernait environ 1 % de l'ensemble des patients traités pour un OUD. Ces usagers présentaient une précarité sanitaire et sociale accrue par rapport aux témoins, à l'image de leurs risques de surdose, et de décès. Par des indicateurs indirects, nos résultats confirment la prépondérance d'usage d'une spécialité commerciale de MS, le Skénan[®], et le fréquent détournement de sa galénique orale vers une voie injectable, comme le suspectaient les données de terrain. L'application de la méthodologie décrite par les usagers pour s'injecter cette forme orale a permis de mettre en évidence la forte variabilité des taux d'extraction de la morphine lorsque l'on tente de la dissoudre, ouvrant sur des travaux à venir de l'ANSM sur l'expérimentation d'un accès à une morphine de substitution injectable et du matériel d'injection adapté, afin de réduire les risques auxquels ces usagers s'exposent.

La deuxième partie de ce manuscrit s'est attachée à évaluer les risques de surdose des patients douloureux chroniques dépendants des opioïdes recevant des délivrances régulières de MS. La prévalence de ces intoxications était six fois supérieure chez ces patients, comparativement aux témoins douloureux non-dépendants, et deux fois accrue par rapport aux témoins dépendants exempts de douleurs chroniques. Les patients dépendants ne représentaient que 5,4 % de l'ensemble des sujets douloureux chroniques inclus. Leur profil sociodémographique et sanitaire se situait à l'interface des deux populations de référence, moins précaire que les dépendants non-douloureux, mais nettement plus dégradé que les douloureux non-dépendants. Ces résultats ont permis d'améliorer notre connaissance des caractéristiques de ces patients, ce qui permettra de mieux dépister leurs comorbidités associées et de prévenir les risques auxquels ils s'exposent.

Grâce aux différents éclairages apportés par les deux premiers volets de ce manuscrit, la troisième partie a tenté de définir les contours de ce que pourrait être un trouble spécifique de l'usage d'opioïdes prescrits, et les aspects par lesquels il se détache du diagnostic, plus général, de trouble de l'usage

d'opioïde. Dans un second temps, nous avons tenté de poser les bases d'une démarche de soins qualifiée « d'holistique ». Cette approche dépasserait celle, conventionnelle, dite « catégorielle » au profit d'une prise en compte dimensionnelle de ces pathologies chroniques. Les soins auraient alors pour finalité la recherche d'une amélioration globale de la qualité de vie du patient, plutôt que celle, souvent vaine, de la rémission complète des symptômes. Enrichie de l'ensemble des résultats présentés dans ce manuscrit, cette troisième partie s'est conclue sur les messages de prévention et les mesures de réduction des risques et des dommages les plus adaptés aux différentes comorbidités et complications auxquels les usagers de MS se confrontent.

Les méthodes pharmacoépidémiologiques sur lesquelles reposent trois des cinq études présentées dans ce manuscrit mettent en lumière l'intérêt de l'utilisation de bases de données de santé nationales pour étudier les phénomènes de faible prévalence. L'évaluation de ces situations n'est parfois que difficilement accessible par les études de terrain conventionnelles qui n'incluent qu'une fraction de la population concernée, soulevant parfois des questions de représentativité de leurs résultats. La capacité des études basées sur le SNDS d'inclure une population quasi exhaustive s'affranchit de cette problématique. En outre, ces approches permettent de relever des signaux faibles ou inattendus, qui auraient pu échapper aux études cliniques classiques et aux dispositifs de pharmacosurveillance. L'analyse pharmacoépidémiologique sur données de santé constitue donc une approche complémentaire pertinente aux systèmes de pharmacosurveillance déjà en vigueur et, comme l'attestent nos travaux, permet d'obtenir des résultats aux retombées cliniques pertinentes. Elles présentent toutefois certaines limites, qui seront, pour nous, autant de perspectives et d'axes d'amélioration à nos travaux futurs.

Tout d'abord, ces bases regroupent des données de santé dénuées d'informations cliniques. En conséquence, nous réfléchissons à la perspective à chaîner les patients inclus dans nos protocoles cliniques avec leurs données de santé, afin de bénéficier des qualités respectives des deux approches. Cette méthodologie hybride permettrait d'apporter les informations cliniques qui manquent aux bases de données, parmi lesquelles des paramètres biologiques et les consommations de substances sur prescription facultative, ou achetées au marché noir.

Les dispensations d'OST prescrits aux patients qui bénéficient de délivrances de leurs traitements en centres de soins plutôt qu'en pharmacie de ville ne figurent pas dans les bases de données de l'Assurance Maladie. Ces cas sont estimés à environ 10 % des patients concernés par un OUD. Pour s'approcher de l'exhaustivité de cette population, il faudrait mettre en place un suivi de cohorte, en lien avec les centres de dispensation (hospitaliers et Centres de soins, d'accompagnement et de

prévention en addictologie [CSAPA]) permettant de les identifier au sein des bases de données de santé, afin d'améliorer la qualité des études qui portent sur cette population.

Des travaux complémentaires sur l'usage de MS dans un contexte de OUD vont être réalisés. Tout d'abord, une étude de pharmacoépidémiologie afin d'évaluer la prévalence et les complications de l'usage de morphine (chlorhydrate et sulfate) injectable, aucune donnée française n'existant à notre connaissance sur ce sujet. Cette étude complémentaire nous permettra de proposer un positionnement des MS oraux ou injectables, vis-à-vis des médicaments de substitution conventionnels.

Un complément à l'étude sur la dissolution du MS oral sera réalisé, afin d'évaluer l'impact d'un autre filtre, dit « Toupie », sur les concentrations de morphine retrouvées dans la solution injectable.

Nos résultats confirment le fait que la problématique du MS en France dépasse l'usage dans un contexte de OUD. Les patients qui souffrent de douleurs chroniques sont eux aussi concernés, avec des complications potentiellement graves en regard de leurs prescriptions d'opioïdes. Il nous paraît pertinent d'évaluer si cette problématique concerne d'autres antalgiques prescrits, à travers une étude qui évaluera le comportement de doctor shopping pour l'ensemble des antalgiques mis sur le marché. La forte prévalence des surdoses dans cette population nous conduira aussi à réaliser une étude sur les données de la Base Nationale de Pharmaco-Vigilance, afin d'évaluer plus précisément la ou les molécules incriminées, et leur contexte général de prescription et de survenue de l'intoxication.

Afin de poursuivre l'exploration des signaux faibles de pharmacovigilance et les comportements en vie réelle des patients vis-à-vis de leur usage de substance, des travaux épidémiologiques, cette fois-ci sur données ouvertes émanant de forum de discussion sur internet, ont débuté, centrés sur les opioïdes dits « faibles », particulièrement la codéine et le tramadol, ainsi que sur le risque d'intoxication.

RÉFÉRENCES

1. Chenaf C, Kaboré J-L, Delorme J, Pereira B, Mulliez A, Zenut M, et al. Prescription opioid analgesic use in France: Trends and impact on morbidity–mortality. *European Journal of Pain*. 2019;23(1):124-34.
2. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. État des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques [Internet]. Saint-Denis: ANSM; 2019 févr p. 52. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/340b9f75151945cf851676b9d51418d2.pdf
3. Gallagher H, Galvin D. Opioids for chronic non-cancer pain. *BJA Education*. nov 2018;18(11):337-41.
4. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. European Drug Report 2019: Trends and Developments [Internet]. Lisbon: EMCDDA; 2019 juin [cité 8 avr 2020] p. 94. Report No.: 2019. Disponible sur: http://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2019_en
5. Frenk S, Porter ks, Paulozzi L. Prescription opioid analgesic use among adults: United States, 1999-2012. *NCHS Data Brief*. 1 févr 2015;(189):1-8.
6. Berterame S, Erthal J, Thomas J, Fellner S, Vosse B, Clare P, et al. Use of and barriers to access to opioid analgesics: a worldwide, regional, and national study. *Lancet*. 16 avr 2016;387(10028):1644-56.
7. Verhamme KMC, Bohnen AM. Are we facing an opioid crisis in Europe? *The Lancet Public Health*. 1 oct 2019;4(10):e483-4.
8. Häuser W, Schug S, Furlan AD. The opioid epidemic and national guidelines for opioid therapy for chronic noncancer pain: a perspective from different continents. *Pain Rep* [Internet]. 12 mai 2017;2(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5741305/>
9. Zin CS, Chen LC, Knaggs RD. Changes in trends and pattern of strong opioid prescribing in primary care. *Eur J Pain*. oct 2014;18(9):1343-51.
10. Schubert I, Ihle P, Sabatowski R. Increase in opiate prescription in Germany between 2000 and 2010: a study based on insurance data. *Dtsch Arztebl Int*. janv 2013;110(4):45-51.
11. Kalkman GA, Kramers C, Dongen RT van, Brink W van den, Schellekens A. Trends in use and misuse of opioids in the Netherlands: a retrospective, multi-source database study. *The Lancet Public Health*. 1 oct 2019;4(10):e498-505.
12. Warner M, Chen LH, Makuc DM. Increase in fatal poisonings involving opioid analgesics in the United States, 1999-2006. *NCHS Data Brief*. sept 2009;(22):1-8.
13. Breivik H. Opioids in chronic non-cancer pain, indications and controversies. *European Journal of Pain*. 2005;9(2):127-30.
14. DeWeerd S. Tracing the US opioid crisis to its roots. *Nature*. 11 sept 2019;573(7773):S10-2.
15. Direction générale de la santé. Circulaire DGS/DH n° 98-586 relative à la mise en oeuvre du plan d'action triennal de lutte contre la douleur dans les établissements de santé publics et privés [Internet]. MESP9830395C sept 24, 1998. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/1998/98-41/a0412644.htm>

16. Pathan H, Williams J. Basic opioid pharmacology: an update. *Br J Pain*. févr 2012;6(1):11-6.
17. Cox BM, Christie MJ, Devi L, Toll L, Traynor JR. Challenges for opioid receptor nomenclature: IUPHAR Review 9. *Br J Pharmacol*. janv 2015;172(2):317-23.
18. Valentino RJ, Volkow ND. Untangling the complexity of opioid receptor function. *Neuropsychopharmacol*. déc 2018;43(13):2514-20.
19. Feng Y, He X, Yang Y, Chao D, Lazarus LH, Xia Y. Current Research on Opioid Receptor Function. *Curr Drug Targets*. févr 2012;13(2):230-46.
20. Chenaf C, Kabore J-L, Delorme J, Pereira B, Mulliez A, Roche L, et al. Codeine Shopping Behavior in a Retrospective Cohort of Chronic Noncancer Pain Patients: Incidence and Risk Factors. *The Journal of Pain*. 1 déc 2016;17(12):1291-301.
21. 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.
22. 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.
23. Treede R-D, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 29 avr 2008;70(18):1630-5.
24. 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.
25. Trouvin A-P, Perrot S. New concepts of pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019;33(3):101415.
26. Moisset X, Trouvin A-P, Tran V-T, Authier N, Vergne-Salle P, Piano V, et al. Utilisation des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse chez l'adulte. Recommandations françaises de bonne pratique clinique par consensus formalisé (SFETD). *Douleurs : Évaluation - Diagnostic - Traitement*. juin 2016;17(3):145-60.
27. Sommer C, Klose P, Welsch P, Petzke F, Häuser W. Opioids for chronic non-cancer neuropathic pain. An updated systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized placebo-controlled studies of at least 4 weeks duration. *European Journal of Pain*. 1 janv 2020;24(1):3-18.
28. Hasin DS, O'Brien CP, Auriacombe M, Borges G, Bucholz K, Budney A, et al. DSM-5 criteria for substance use disorders: recommendations and rationale. *Am J Psychiatry*. août 2013;170(8):834-51.
29. American Psychiatric Association, éditeur. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013. 947 p.
30. Hasin D, Hatzenbuehler ML, Keyes K, Ogburn E. Substance use disorders: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition (DSM-IV) and International Classification of Diseases, tenth edition (ICD-10). *Addiction*. sept 2006;101 Suppl 1:59-75.

31. American Psychiatric Association, éditeur. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR. 4th ed., text rev. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
32. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Impact of the DSM-IV to DSM-5 Changes on the National Survey on Drug Use and Health [Internet]. Rockville (MD): Substance Abuse and Mental Health Services Administration (US); 2016 [cité 30 mars 2020]. (CBHSQ Methodology Report). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519697/>
33. Skinner MD, Aubin H-J. Craving's place in addiction theory: contributions of the major models. *Neurosci Biobehav Rev.* mars 2010;34(4):606-23.
34. 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.
35. Barth KS, Maria MM-S, Lawson K, Shaftman S, Brady KT, Back SE. Pain and Motives for Use among Non-Treatment Seeking Individuals with Prescription Opioid Dependence. *Am J Addict.* sept 2013;22(5):486-91.
36. Strang J, Volkow ND, Degenhardt L, Hickman M, Johnson K, Koob GF, et al. Opioid use disorder. *Nat Rev Dis Primers.* 9 janv 2020;6(1):1-28.
37. Darcq E, Kieffer BL. Opioid receptors: drivers to addiction? *Nat Rev Neurosci.* août 2018;19(8):499-514.
38. Toubia T, Khalife T. The Endogenous Opioid System: Role and Dysfunction Caused by Opioid Therapy. *Clinical Obstetrics and Gynecology.* mars 2019;62(1):3-10.
39. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, et al. Opioid complications and side effects. *Pain Physician.* mars 2008;11(2 Suppl):S105-120.
40. Lutz P-E, Kieffer BL. Opioid receptors: distinct roles in mood disorders. *Trends Neurosci.* mars 2013;36(3):195-206.
41. White JM, Irvine RJ. Mechanisms of fatal opioid overdose. *Addiction.* juill 1999;94(7):961-72.
42. Pan ZZ. Mechanisms of Opioid Tolerance. In: Zhuo M, éditeur. *Molecular Pain* [Internet]. New York, NY: Springer; 2007 [cité 2 mai 2020]. p. 413-22. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-0-387-75269-3_30
43. Dumas EO, Pollack GM. Opioid Tolerance Development: A Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Perspective. *AAPS J* [Internet]. 7 nov 2008 [cité 2 mai 2020];10(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2628209/>
44. Yi P, Pryzbylowski P. Opioid Induced Hyperalgesia. *Pain Med.* 1 oct 2015;16(suppl_1):S32-6.
45. Raffa RB, Pergolizzi JV. Opioid-induced hyperalgesia: is it clinically relevant for the treatment of pain patients? *Pain Manag Nurs.* sept 2013;14(3):e67-83.
46. Hayhurst CJ, Durieux ME. Differential Opioid Tolerance and Opioid-induced Hyperalgesia A Clinical Reality. *Anesthes.* 1 févr 2016;124(2):483-8.

47. Lee M, Silverman SM, Hansen H, Patel VB, Manchikanti L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician*. avr 2011;14(2):145-61.
48. Ramasubbu C, Gupta A. Pharmacological treatment of opioid-induced hyperalgesia: a review of the evidence. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2011;25(3):219-30.
49. Degenhardt L, Grebely J, Stone J, Hickman M, Vickerman P, Marshall BDL, et al. Global patterns of opioid use and dependence: harms to populations, interventions, and future action. *The Lancet*. 26 oct 2019;394(10208):1560-79.
50. Cadet-Tairou A, Gandilhon M, Toufik A, Evrard I. Phénomènes émergents liés aux drogues en 2005 - Septième rapport national du dispositif TREND. OFDT [Internet]. Saint-Denis: OFDT; 2007 janv. Disponible sur: <http://www.ofdt.fr/publications/collections/rapports/rapports-d-etudes/rapports-detudes-ofdt-parus-en-2007/phenomenes-emergents-lies-aux-drogues-en-2005-septieme-rapport-national-du-dispositif-trend-janvier-2007/> (Archived at www.webcitation.org/6w6KEplam)
51. Lahaie E, Cadet-Tairou A. Héroïne - composition, prix, connaissances des usagers. mai 2014 - OFDT [Internet]. Saint Denis: OFDT; 2014 mai. Disponible sur: <http://www.ofdt.fr/publications/collections/rapports/rapports-d-etudes/rapports-detudes-ofdt-parus-en-2014/heroine-composition-prix-connaissances-des-usagers-mai-2014/> (Archived at <http://www.webcitation.org/6w6KPLpG0>)
52. Bertin C, Delorme J, Riquelme M, Peyrière H, Brousse G, Eschalier A, et al. Risk assessment of using off-label morphine sulfate in a population-based retrospective cohort of opioid-dependent patients. *Br J Clin Pharmacol*. 6 août 2019;
53. Peyriere H, Nogue E, Eiden C, Frauger E, Charra M, Picot M-C, et al. Evidence of slow-release morphine sulfate abuse and diversion: epidemiological approaches in a French administrative area. *Fundam Clin Pharmacol*. oct 2016;30(5):466-75.
54. Peyriere H, Eiden C, Micallef J, Lapeyre-Mestre M, Faillie J-L, Blayac J-P. Slow-release oral morphine sulfate abuse: results of the postmarketing surveillance systems for psychoactive prescription drug abuse in France. *Eur Addict Res*. 2013;19(5):235-44.
55. 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. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2017;26(8):954-62.
56. Tuppin P, Rudant J, Constantinou P, Gastaldi-Ménager C, Rachas A, de Roquefeuil L, et al. Value of a national administrative database to guide public decisions: From the système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) to the système national des données de santé (SNDS) in France. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 1 oct 2017;65:S149-67.
57. Farrell M. Opiate withdrawal. *Addiction*. nov 1994;89(11):1471-5.
58. Wesson DR, Ling W. The Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS). *J Psychoactive Drugs*. juin 2003;35(2):253-9.
59. Koob GF, Volkow ND. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *Lancet Psychiatry*. août 2016;3(8):760-73.

60. Koob GF, Le Moal M. Addiction and the brain antireward system. *Annu Rev Psychol.* 2008;59:29-53.
61. McLellan AT, Lewis DC, O'Brien CP, Kleber HD. Drug dependence, a chronic medical illness: implications for treatment, insurance, and outcomes evaluation. *JAMA.* 4 oct 2000;284(13):1689-95.
62. Cooper S, Robison AJ, Mazei-Robison MS. Reward Circuitry in Addiction. *Neurotherapeutics.* 1 juill 2017;14(3):687-97.
63. Ewan EE, Martin TJ. Analgesics as reinforcers with chronic pain: Evidence from operant studies. *Neuroscience Letters.* 17 déc 2013;557:60-4.
64. Koob GF, Simon EJ. The Neurobiology of Addiction: Where We Have Been and Where We Are Going. *J Drug Issues.* janv 2009;39(1):115-32.
65. Chang DC, Klimas J, Wood E, Fairbairn N. A case of opioid overdose and subsequent death following medically supervised withdrawal: The problematic role of rapid tapers for opioid use disorder. *J Addict Med.* 2018;12(1):80-3.
66. Dunlap B, Cifu AS. Clinical Management of Opioid Use Disorder. *JAMA.* 19 juill 2016;316(3):338-9.
67. Srivastava A, Kahan M, Nader M. Prise en charge des troubles de consommation d'opioïdes en première ligne. *Can Fam Physician.* mars 2017;63(3):e153-9.
68. Boyer EW. Management of Opioid Analgesic Overdose. *N Engl J Med.* 12 juill 2012;367(2):146-55.
69. Wermeling DP. Review of naloxone safety for opioid overdose: practical considerations for new technology and expanded public access. *Therapeutic Advances in Drug Safety.* 1 févr 2015;6(1):20-31.
70. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain - United States, 2016. *MMWR Recomm Rep.* 18 mars 2016;65(1):1-49.
71. World Health Organization, éditeur. 4, Withdrawal Management. In: *Clinical Guidelines for Withdrawal Management and Treatment of Drug Dependence in Closed Settings* [Internet]. WHO Press. Geneva: World Health Organization; 2009. p. 91. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK310652/>
72. Shah M, Huecker MR. Opioid Withdrawal. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526012/>
73. Berna C, Kulich RJ, Rathmell JP. Tapering Long-term Opioid Therapy in Chronic Noncancer Pain: Evidence and Recommendations for Everyday Practice. *Mayo Clin Proc.* juin 2015;90(6):828-42.
74. Agency Medical Director's Group, éditeur. Interagency Guideline on Prescribing Opioids for Pain [Internet]. 3rd Edition. 2015. Disponible sur: <http://agencymeddirectors.wa.gov/Files/2015AMDGOpioidGuideline.pdf>

75. Gowing L, Farrell MF, Ali R, White JM. Alpha2-adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev*. 31 mars 2014;(3):CD002024.
76. Lie JD, Tu KN, Shen DD, Wong BM. Pharmacological Treatment of Insomnia. *P T*. nov 2015;40(11):759-71.
77. Nazarian PK, Park SH. Antidepressant management of insomnia disorder in the absence of a mood disorder. *Mental Health Clinician*. 1 mars 2014;4(2):41-6.
78. Collins ED, Kleber HD, Whittington RA, Heitler NE. Anesthesia-Assisted vs Buprenorphine- or Clonidine-Assisted Heroin Detoxification and Naltrexone Induction: A Randomized Trial. *JAMA*. 24 août 2005;294(8):903-13.
79. Singh J, Basu D. Ultra-Rapid Opioid Detoxification: Current Status and Controversies. *Journal of Postgraduate Medicine*. 7 janv 2004;50(3):227.
80. Martin BC, Fan M-Y, Edlund MJ, Devries A, Braden JB, Sullivan MD. Long-term chronic opioid therapy discontinuation rates from the TROUP study. *J Gen Intern Med*. déc 2011;26(12):1450-7.
81. Passik SD, Kirsh KL, Donaghy KB, Portenoy RK. Pain and aberrant drug-related behaviors in medically ill patients with and without histories of substance abuse. *Clin J Pain*. févr 2006;22(2):173-81.
82. Soyka M, Strehle J, Rehm J, Bühringer G, Wittchen H-U. Six-Year Outcome of Opioid Maintenance Treatment in Heroin-Dependent Patients: Results from a Naturalistic Study in a Nationally Representative Sample. *EAR*. 2017;23(2):97-105.
83. Rolland B, Bouhassira D, Authier N, Auriacombe M, Martinez V, Polomeni P, et al. Mésusage et dépendance aux opioïdes de prescription : prévention, repérage et prise en charge. /data/revues/02488663/v38i8/S0248866317300218/ [Internet]. 22 juill 2017; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/1129633>
84. Tompkins DA, Bigelow GE, Harrison JA, Johnson RE, Fudala PJ, Strain EC. Concurrent validation of the Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS) and single-item indices against the Clinical Institute Narcotic Assessment (CINA) opioid withdrawal instrument. *Drug Alcohol Depend*. 1 nov 2009;105(1-2):154-9.
85. Allain F, Minogianis E-A, Roberts DCS, Samaha A-N. How fast and how often: The pharmacokinetics of drug use are decisive in addiction. *Neurosci Biobehav Rev*. sept 2015;56:166-79.
86. Kahan M, Mailis-Gagnon A, Wilson L, Srivastava A. Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic noncancer pain. *Can Fam Physician*. nov 2011;57(11):1257-66.
87. Amato L, Davoli M, Minozzi S, Ferroni E, Ali R, Ferri M. Methadone at tapered doses for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2013;(2). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003409.pub4/full>
88. Gowing L, Ali R, White JM, Mbewe D. Buprenorphine for managing opioid withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2017;(2). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002025.pub5/full>

89. Walsh SL, Preston KL, Stitzer ML, Cone EJ, Bigelow GE. Clinical pharmacology of buprenorphine: ceiling effects at high doses. *Clin Pharmacol Ther.* mai 1994;55(5):569-80.
90. Dahan A, Yassen A, Romberg R, Sarton E, Teppema L, Olofsen E, et al. Buprenorphine induces ceiling in respiratory depression but not in analgesia. *Br J Anaesth.* 1 mai 2006;96(5):627-32.
91. Davis MP. Twelve reasons for considering buprenorphine as a frontline analgesic in the management of pain. *J Support Oncol.* déc 2012;10(6):209-19.
92. Khanna IK, Pillarisetti S. Buprenorphine – an attractive opioid with underutilized potential in treatment of chronic pain. *J Pain Res.* 4 déc 2015;8:859-70.
93. Harricharan S, Farah K. Buprenorphine Formulations for the Treatment of Opioid Use Disorders: A Review of Comparative Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2017. (CADTH Rapid Response Reports). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525042/>
94. Hawley P, Chow L, Fyles G, Shokoohi A, O’Leary M-J, Mittelstadt M. Clinical Outcomes of Start-Low, Go-Slow Methadone Initiation for Cancer-Related Pain: What’s the Hurry? *J Palliat Med.* nov 2017;20(11):1244-51.
95. Fredheim OMS, Moksnes K, Borchgrevink PC, Kaasa S, Dale O. Clinical pharmacology of methadone for pain. *Acta Anaesthesiol Scand.* août 2008;52(7):879-89.
96. Martin JA, Campbell A, Killip T, Kotz M, Krantz MJ, Kreek MJ, et al. QT Interval Screening in Methadone Maintenance Treatment: Report of a SAMHSA Expert Panel. *J Addict Dis.* oct 2011;30(4):283-306.
97. Mujtaba S, Romero J, Taub CC. Methadone, QTc prolongation and torsades de pointes: Current concepts, management and a hidden twist in the tale? *J Cardiovasc Dis Res.* déc 2013;4(4):229-35.
98. Dunn KE, Sigmon SC, Strain EC, Heil SH, Higgins ST. The association between outpatient buprenorphine detoxification duration and clinical treatment outcomes: A review. *Drug and Alcohol Dependence.* 1 déc 2011;119(1):1-9.
99. Fiellin DA, Schottenfeld RS, Cutter CJ, Moore BA, Barry DT, O’Connor PG. Primary Care–Based Buprenorphine Taper vs Maintenance Therapy for Prescription Opioid Dependence: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 1 déc 2014;174(12):1947-54.
100. Kreek MJ. Methadone-related opioid agonist pharmacotherapy for heroin addiction. History, recent molecular and neurochemical research and future in mainstream medicine. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;909:186-216.
101. 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.
102. 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.

103. Ritchie H, Roser M. Opioids, cocaine, cannabis and illicit drugs. Our World in Data [Internet]. 16 mars 2018 [cité 8 avr 2020]; Disponible sur: <https://ourworldindata.org/illicit-drug-use>
104. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. France, Country Drug Report 2019 [Internet]. 2019 juin [cité 8 avr 2020] p. 33. (Country Drug Report). Disponible sur: http://www.emcdda.europa.eu/publications/country-drug-reports/2019/france_en
105. Brisacier A-C. Tableau de bord « Traitements de substitution aux opioïdes » - Mise à jour 2019 [Internet]. Saint Denis: Observatoire français des drogues et des toxicomanies; 2019 mars p. 19. (Tableau de bord annuel des traitements de substitution aux opiacés). Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/statistiques-et-infographie/tableau-de-bord-annuel-des-traitements-de-substitution-aux-opiaces/>
106. Lermenier-Jeannet A, Cadet-Taïrou A, Gautier S. CAARUD client profiles and practices in 2015 [Internet]. Saint-Denis: OFDT; 2017 oct p. 6. (Tendances). Report No.: 120. Disponible sur: <https://en.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eftaalxa.pdf> (Archived at <http://www.webcitation.org/72BHVjJpl>)
107. Cadet-Taïrou A, Gandilhon M. Morphine sulphate consumption by French drug users: Recent trends (2012-2013) [Internet]. Saint Denis: OFDT; 2014 juill. Disponible sur: https://bdoc.ofdt.fr/doc_num.php?explnum_id=20011 (Archived at <http://www.webcitation.org/71iPBwMWQ>)
108. Ministère du Travail et des Affaires Sociales, DGS D générale de la santé, GIRARD JF, Ministère du Travail et des Affaires Sociales. Note d'information DGS/685 du 27 juin 1996 relative au traitement de substitution pour les toxicomanes. 1996.
109. Ministère des Affaires Sociales de la Santé et de la Ville, DGS D générale de la santé, GIRARD JF, Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et de la ville. Circulaire DGS/SP3/95 n°29 du 31 mars 1995 relative au traitement de substitution pour les toxicomanes dépendants aux opiacés : Circulaire dite « Girard ». 1995.
110. Defayolle DJ-M. Point sur la situation : le Skenan©, pas pour les Nuls.... nov 2016;3.
111. Jegu J, Gallini A, Soler P, Montastruc J-L, Lapeyre-Mestre M. Slow-release oral morphine for opioid maintenance treatment: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* juin 2011;71(6):832-43.
112. Ferri M, Minozzi S, Bo A, Amato L. Slow-release oral morphine as maintenance therapy for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2013 [cité 14 avr 2020];(6). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009879.pub2/full>
113. Klimas J, Gorfinkel L, Giacomuzzi SM, Ruckes C, Socías ME, Fairbairn N, et al. Slow release oral morphine versus methadone for the treatment of opioid use disorder. *BMJ Open.* 1 avr 2019;9(4):e025799.
114. Kernisant M, Delorme J, Kabore J-L, Brousse G, Laporte C, Zenut M, et al. Trend in buprenorphine and methadone shopping behavior in France from 2004 to 2014. *Presse Med.* déc 2016;45.
115. Montastruc J-L, Arnaud P, Barbier C, Berlin I, Gatignol C, Haramburu F, et al. Critères pharmacologiques d'un médicament pour la substitution de la pharmacodépendance aux opiacés. *Therapies.* mars 2003;58(2):123-5.

116. Hämmig R, Köhler W, Bonorden-Kleij K, Weber B, Lebentrau K, Berthel T, et al. Safety and tolerability of slow-release oral morphine versus methadone in the treatment of opioid dependence. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 1 oct 2014;47(4):275-81.
117. Falcato L, Beck T, Reimer J, Verthein U. Self-Reported Cravings for Heroin and Cocaine During Maintenance Treatment With Slow-Release Oral Morphine Compared With Methadone: A Randomized, Crossover Clinical Trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. avr 2015;35(2):150-7.
118. Kraigher D, Jagsch R, Gombas W, Ortner R, Eder H, Primorac A, et al. Use of Slow-Release Oral Morphine for the Treatment of Opioid Dependence. *EAR*. 2005;11(3):145-51.
119. Mitchell TB, White JM, Somogyi AA, Bochner F. Slow-release oral morphine versus methadone: a crossover comparison of patient outcomes and acceptability as maintenance pharmacotherapies for opioid dependence. *Addiction*. 2004;99(8):940-5.
120. Mitchell TB, White JM, Somogyi AA, Bochner F. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of methadone and slow-release oral morphine for maintenance treatment of opioid dependence. *Drug and Alcohol Dependence*. 24 oct 2003;72(1):85-94.
121. Giacomuzzi S, Kemmler G, Ertl M, Riemer Y. Opioid Addicts at Admission vs. Slow-Release Oral Morphine, Methadone, and Sublingual Buprenorphine Maintenance Treatment Participants. *Substance Use & Misuse*. janv 2006;41(2):223-44.
122. Eder H, Jagsch R, Kraigher D, Primorac A, Ebner N, Fischer G. Comparative study of the effectiveness of slow-release morphine and methadone for opioid maintenance therapy. *Addiction*. 2005;100(8):1101-9.
123. Robertson K, Solberg U. Reviewing current practice in drug-substitution treatment in the European Union [Internet]. Lisbon: OEDT / EMCDDA; 2000. 280 p. (Insights). Disponible sur: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/insights/substitution-treatment>
124. Bond AJ, Witton J. Perspectives on the Pharmacological Treatment of Heroin Addiction. *Clinical Medicine Insights: Psychiatry*. 1 janv 2017;8:1179557317737322.
125. Montastruc J-L. Les cinq “trop” des essais cliniques: plaidoyer pour une pharmacoépidémiologie pour tous. *La Revue Prescrire*. juin 2006;26(273):471.
126. Demaret I, Lemaître A, Ansseau M. Heroin. *Rev Med Liege*. juin 2013;68(5-6):287-93.
127. Fareed A, Stout S, Casarella J, Vayalapalli S, Cox J, Drexler K. Illicit Opioid Intoxication: Diagnosis and Treatment. *Subst Abuse*. 18 avr 2011;5:17-25.
128. Novak SP, Håkansson A, Martinez-Raga J, Reimer J, Krotki K, Varughese S. Nonmedical use of prescription drugs in the European Union. *BMC Psychiatry*. 4 août 2016;16:274.
129. Martins SS, Ghandour LA. Nonmedical use of prescription drugs in adolescents and young adults: not just a Western phenomenon. *World Psychiatry*. 1 févr 2017;16(1):102-4.
130. Martins SS, Sampson L, Cerdá M, Galea S. Worldwide Prevalence and Trends in Unintentional Drug Overdose: A Systematic Review of the Literature. *Am J Public Health*. 9 oct 2015;105(11):e29-49.

131. Lancet T. The opioid crisis in the USA: a public health emergency. *The Lancet*. 4 nov 2017;390(10107):2016.
132. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. *European Drug Report 2018: Trends and Developments* [Internet]. Lisbon: EMCDDA; 2018 juin p. 96. (European Drug Report). Disponible sur: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2018> (Archived at <http://www.webcitation.org/77Ct6nNrs>)
133. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). *Commission des stupéfiants et psychotropes - Compte-rendu de séance n°7* [Internet]. 2014 nov p. 25. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/844d3a9c6337a567f5aaf647c65d0e04.pdf (Archived at <http://www.webcitation.org/71iOuLYOP>)
134. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). *Compte-rendu de la 83e réunion de la commission nationale des stupéfiants et des psychotropes* [Internet]. Paris, France: ANSM; 2009 avr p. 19. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7bb0ea04db4b921b5cde23b177a3b548.pdf (Archived at <http://www.webcitation.org/71iOz2qoq>)
135. Chenaf C, Kaboré J-L, Delorme J, Pereira B, Mulliez A, Zenut M, et al. Prescription opioid analgesic use in France: Trends and impact on morbidity-mortality. *Eur J Pain*. 2019;23(1):124-34.
136. 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.
137. Cepeda MS, Fife D, Vo L, Mastrogiovanni G, Yuan Y. Comparison of Opioid Doctor Shopping for Tapentadol and Oxycodone: A Cohort Study. *The Journal of Pain*. 1 févr 2013;14(2):158-64.
138. Pfau G, Péquart C. Phénomènes émergents liés aux drogues : Tendances récentes sur les usages de drogues à Paris en 2015 [Internet]. OFDT; 2016 nov p. 80. (Tendances récentes et nouvelles drogues (TREND)). Disponible sur: https://www.ofdt.fr/ofdt/fr/trend/idf_15.pdf (Archived at <http://www.webcitation.org/71iPfg8A4>)
139. Pfau G, Péquart C. Phénomènes émergents liés aux drogues : Tendances récentes sur les usages de drogues à Paris en 2013 [Internet]. 2015 janv p. 122. (Tendances récentes et nouvelles drogues (TREND)). Disponible sur: https://www.ofdt.fr/ofdt/fr/trend/idf_13.pdf (Archived at <http://www.webcitation.org/71iPdSykE>)
140. Felton LA, McGinity JW, McGinity JW. Chapter 2: Aqueous polymeric coating for modified release oral dosage forms. In: *Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms* [Internet]. CRC Press; 2008 [cité 10 févr 2020]. p. 47-66. Disponible sur: <https://www.taylorfrancis.com/books/e/9780429119446>
141. Griffith CC, Raval JS, Nichols L. Intravascular Talcosis due to Intravenous Drug Use Is an Underrecognized Cause of Pulmonary Hypertension. *Pulmonary Medicine* [Internet]. 2012; Disponible sur: <https://www.hindawi.com/journals/pm/2012/617531/>
142. Arnett EN, Battle WE, Russo JV, Roberts WC. Intravenous injection of talc-containing drugs intended for oral use: A cause of pulmonary granulomatosis and pulmonary hypertension. *The American Journal of Medicine*. 10 mai 1976;60(5):711-8.

143. Roberts WC. Pulmonary talc granulomas, pulmonary fibrosis, and pulmonary hypertension resulting from intravenous injection of talc-containing drugs intended for oral use. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. juill 2002;15(3):260-1.
144. Injection de Skenan en photos — PsychoWiki, le wiki de Psychoactif [Internet]. [cité 6 févr 2020]. Disponible sur: https://www.psychoactif.org/psychowiki/index.php?title=Injection_de_Skenan_en_photos
145. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. avr 2009;42(2):377-81.
146. Ministère des Solidarités et de la Santé. Résumé des caractéristiques du produit - SKENAN L.P. 200 mg, microgranules à libération prolongée en gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2019 [cité 18 mai 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60696651&typedoc=R>
147. Reid MC, Engles-Horton LL, Weber MB, Kerns RD, Rogers EL, O'Connor PG. Use of Opioid Medications for Chronic Noncancer Pain Syndromes in Primary Care. *J Gen Intern Med*. mars 2002;17(3):173-9.
148. Kroenke K, Wu J, Bair MJ, Krebs EE, Damush TM, Tu W. Reciprocal Relationship between Pain and Depression: A 12-Month Longitudinal Analysis in Primary Care. *J Pain*. sept 2011;12(9):964-73.
149. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. juin 2005;62(6):617-27.
150. Howe CQ, Sullivan MD. The missing 'P' in pain management: how the current opioid epidemic highlights the need for psychiatric services in chronic pain care. *General Hospital Psychiatry*. 1 janv 2014;36(1):99-104.
151. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med*. 10 nov 2003;163(20):2433-45.
152. Lépine J-P, Briley M. The epidemiology of pain in depression. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. oct 2004;19(S1):S3-7.
153. Olfson M, Wall M, Wang S, Crystal S, Blanco C. Service Use Preceding Opioid-Related Fatality. *AJP*. 28 nov 2017;175(6):538-44.
154. Hooten WM. Chronic Pain and Mental Health Disorders: Shared Neural Mechanisms, Epidemiology, and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(7):955-70.
155. Brennstuhl M-J, Tarquinio C, Montel S. Chronic Pain and PTSD: Evolving Views on Their Comorbidity: Chronic Pain and PTSD: Evolving Views on Their Comorbidity. *Perspect Psychiatr Care*. oct 2015;51(4):295-304.
156. Jank R, Gallee A, Boeckle M, Fiegl S, Pieh C. Chronic Pain and Sleep Disorders in Primary Care. *Pain Res Treat* [Internet]. 2017 [cité 27 avr 2020];2017. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5749281/>

157. 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.
158. Rose AR, Catcheside PG, McEvoy RD, Paul D, Kapur D, Peak E, et al. Sleep disordered breathing and chronic respiratory failure in patients with chronic pain on long term opioid therapy. *J Clin Sleep Med*. 15 août 2014;10(8):847-52.
159. Boudreau D, Von Korff M, Rutter CM, Saunders K, Ray GT, Sullivan MD, et al. Trends in long-term opioid therapy for chronic non-cancer pain. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. déc 2009;18(12):1166-75.
160. Zale EL, Maisto SA, Ditre JW. Interrelations between pain and alcohol: An integrative review. *Clinical Psychology Review*. 1 avr 2015;37:57-71.
161. Thompson T, Oram C, Correll CU, Tsermentseli S, Stubbs B. Analgesic Effects of Alcohol: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Experimental Studies in Healthy Participants. *The Journal of Pain*. 1 mai 2017;18(5):499-510.
162. Egli M, Koob GF, Edwards S. Alcohol dependence as a chronic pain disorder. *Neurosci Biobehav Rev*. nov 2012;36(10):2179-92.
163. Pergolizzi JV, LeQuang JA. Reappraising the use of benzodiazepines in chronic pain patients. *Postgraduate Medicine*. 1 févr 2020;0(0):1-3.
164. King SA, Strain JJ. Benzodiazepine use by chronic pain patients. *Clin J Pain*. juin 1990;6(2):143-7.
165. Witenko C, Moorman-Li R, Motycka C, Duane K, Hincapie-Castillo J, Leonard P, et al. Considerations for the Appropriate Use of Skeletal Muscle Relaxants for the Management Of Acute Low Back Pain. *P T*. juin 2014;39(6):427-35.
166. Cunningham JL, Craner JR, Evans MM, Hooten WM. Benzodiazepine use in patients with chronic pain in an interdisciplinary pain rehabilitation program. *J Pain Res*. 9 févr 2017;10:311-7.
167. Zin CS, Ismail F. Co-prescription of opioids with benzodiazepine and other co-medications among opioid users: differential in opioid doses. *Journal of Pain Research*. 2017;10:249.
168. Pierce J, Moser S, Hassett AL, Brummett CM, Christianson JA, Goesling J. Influence of Abuse History on Concurrent Benzodiazepine and Opioid Use in Chronic Pain Patients. *The Journal of Pain*. 1 avr 2019;20(4):473-80.
169. Chenaf C, Eschalier A. Épidémiologie croisée entre conduites addictives et douleurs chroniques : une revue de la littérature. *Douleur analg*. 1 juin 2012;25(2):87-92.
170. Sullivan MD, Edlund MJ, Zhang L, Unützer J, Wells KB. Association between mental health disorders, problem drug use, and regular prescription opioid use. *Arch Intern Med*. 23 oct 2006;166(19):2087-93.
171. Witkiewitz K, Vowles KE. Alcohol and Opioid Use, Co-Use, and Chronic Pain in the Context of the Opioid Epidemic: A Critical Review. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 1 mars 2018;42(3):478-88.

172. Gudin JA, Mogali S, Jones JD, Comer SD. Risks, Management, and Monitoring of Combination Opioid, Benzodiazepines, and/or Alcohol Use. *Postgrad Med.* juill 2013;125(4):115-30.
173. Davis MA, Lin LA, Liu H, Sites BD. Prescription Opioid Use among Adults with Mental Health Disorders in the United States. *J Am Board Fam Med.* 1 juill 2017;30(4):407-17.
174. Musich S, Wang SS, Slindee L, Kraemer S, Yeh CS. Prevalence and characteristics associated with high dose opioid users among older adults. *Geriatric Nursing.* 1 janv 2019;40(1):31-6.
175. Scherrer JF, Salas J, Copeland LA, Stock EM, Ahmedani BK, Sullivan MD, et al. Prescription Opioid Duration, Dose, and Increased Risk of Depression in 3 Large Patient Populations. *Ann Fam Med.* 1 janv 2016;14(1):54-62.
176. Kobus AM, Smith DH, Morasco BJ, Johnson ES, Yang X, Petrik AF, et al. Correlates of higher dose opioid medication use for low back pain in primary care. *J Pain.* nov 2012;13(11):1131-8.
177. Delorme J, Chenaf C, Bertin C, Riquelme M, Eschalier A, Ardid D, et al. Chronic Pain Opioid-Maintained Patients Receive Less Analgesic Opioid Prescriptions. *Front Psychiatry* [Internet]. 23 juill 2018;9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6065119/>
178. Kessler RC. The epidemiology of dual diagnosis. *Biological Psychiatry.* 15 nov 2004;56(10):730-7.
179. Ives TJ, Chelminski PR, Hammett-Stabler CA, Malone RM, Perhac JS, Potisek NM, et al. Predictors of opioid misuse in patients with chronic pain: a prospective cohort study. *BMC Health Serv Res.* 4 avr 2006;6:46.
180. Vowles KE, McEntee ML, Julnes PS, Frohe T, Ney JP, van der Goes DN. Rates of opioid misuse, abuse, and addiction in chronic pain: a systematic review and data synthesis. *PAIN.* avr 2015;156(4):569-76.
181. Bair MJ, Bohnert AS. Overdoses in Patients on Opioids: Risks Associated with Mental Health Conditions and Their Treatment. *J Gen Intern Med.* août 2015;30(8):1051-3.
182. Dunn KM, Saunders KW, Rutter CM, Banta-Green CJ, Merrill JO, Sullivan MD, et al. Overdose and prescribed opioids: Associations among chronic non-cancer pain patients. *Ann Intern Med.* 19 janv 2010;152(2):85-92.
183. Reisfield GM, Webster LR. Benzodiazepines in Long-Term Opioid Therapy. *Pain Med.* 1 oct 2013;14(10):1441-6.
184. American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. Practice guidelines for chronic pain management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management and the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. *Anesthesiology.* avr 2010;112(4):810-33.
185. Fashler SR, Cooper LK, Oosenbrug ED, Burns LC, Razavi S, Goldberg L, et al. Systematic Review of Multidisciplinary Chronic Pain Treatment Facilities. *Pain Res Manag* [Internet]. 2016;2016. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4904600/>

186. Trouvin A-P, Perrot S. New concepts of pain. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* [Internet]. 13 mai 2019 [cité 9 janv 2020]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521694219300610>
187. Turk DC, Wilson HD, Cahana A. Treatment of chronic non-cancer pain. *The Lancet*. 25 juin 2011;377(9784):2226-35.
188. Benchimol E, Petersen I, von Elm E, Langan SM. RECORD: Reporting Guidelines for Pharmacoepidemiology and other Observational Research Using Routinely-collected Health Data. *The BMJ* [Internet]. oct 2014; Disponible sur: <http://www.bmj.com/content/349/bmj.g5511/rr/774833>
189. Benchimol EI, Smeeth L, Guttman A, Harron K, Moher D, Petersen I, et al. The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) Statement. *PLOS Medicine*. 6 oct 2015;12(10):e1001885.
190. Nicholls SG, Quach P, Elm E von, Guttman A, Moher D, Petersen I, et al. The REporting of Studies Conducted Using Observational Routinely-Collected Health Data (RECORD) Statement: Methods for Arriving at Consensus and Developing Reporting Guidelines. *PLOS ONE*. 12 mai 2015;10(5):e0125620.
191. International Society for Pharmacoepidemiology (ISPE). The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) Statement for Pharmacoepidemiology (RECORD-PE) [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://www.pharmacoepi.org/pub/?id=1C8302DA-ACEA-29B1-7005-3CB91F9BCDDE> (Archived at <http://www.webcitation.org/71iPGkCng>)
192. Dally S, Thomas G, Danan M. Candidiasis in heroin abusers. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 19 nov 1983;287(6404):1549.
193. Tunkel AR, Pradhan SK. Central nervous system infections in injection drug users. *Infectious Disease Clinics*. 1 sept 2002;16(3):589-605.
194. Brette RP. Infection and injection drug use. *Journal of Infection*. 1 sept 1992;25(2):121-31.
195. Larney S, Peacock A, Mathers BM, Hickman M, Degenhardt L. A systematic review of injecting-related injury and disease among people who inject drugs. *Drug and Alcohol Dependence*. 1 févr 2017;171:39-49.
196. Cornford CS, Mason JM, Inns F. Deep vein thromboses in users of opioid drugs: incidence, prevalence, and risk factors. *Br J Gen Pract*. déc 2011;61(593):e781-6.
197. Del Giudice P. Cutaneous complications of intravenous drug abuse. *British Journal of Dermatology*. 1 janv 2004;150(1):1-10.
198. Kwiatkowska W, Knysz B, Gąsiorowski J, Witkiewicz W. Deep vein thrombosis of the lower limbs in intravenous drug users. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 22 avr 2015;69:510-20.
199. Rolland B, Paille F, Gillet C, Rigaud A, Moirand R, Dano C, et al. Pharmacotherapy for Alcohol Dependence: The 2015 Recommendations of the French Alcohol Society, Issued in Partnership with the European Federation of Addiction Societies. *CNS Neurosci Ther*. janv 2016;22(1):25-37.

200. Webster LR. Risk Factors for Opioid-Use Disorder and Overdose. *Anesth Analg.* 2017;125(5):1741-8.
201. Hall AJ, Logan JE, Toblin RL, Kaplan JA, Kraner JC, Bixler D, et al. Patterns of abuse among unintentional pharmaceutical overdose fatalities. *JAMA.* 10 déc 2008;300(22):2613-20.
202. Yang Z, Wilsey B, Bohm M, Weyrich M, Roy K, Ritley D, et al. Defining risk of prescription opioid overdose: pharmacy shopping and overlapping prescriptions among long-term opioid users in medicaid. *J Pain.* mai 2015;16(5):445-53.
203. Peirce GL, Smith MJ, Abate MA, Halverson J. Doctor and pharmacy shopping for controlled substances. *Med Care.* juin 2012;50(6):494-500.
204. Delorme J, Chenaf C, Kabore J-L, Pereira B, Mulliez A, Tremey A, et al. Incidence of high dosage buprenorphine and methadone shopping behavior in a retrospective cohort of opioid-maintained patients in France. *Drug Alcohol Depend.* 1 mai 2016;162:99-106.
205. King NB, Fraser V, Boikos C, Richardson R, Harper S. Determinants of Increased Opioid-Related Mortality in the United States and Canada, 1990–2013: A Systematic Review. *Am J Public Health.* août 2014;104(8):e32-42.
206. Volkow ND, McLellan AT. Opioid Abuse in Chronic Pain — Misconceptions and Mitigation Strategies. *New England Journal of Medicine.* 31 mars 2016;374(13):1253-63.
207. Panes A, Lassalle R, Bernard M-A, Dureaud-Pournin C, Pariente A, Fourrier-Reglat A. Misuse of benzodiazepines in the French population: A cohort study in the Échantillon Généraliste de Bénéficiaires between 2007 and 2012. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique.* 1 mai 2016;64:S132-3.
208. Pradel V, Delga C, Rouby F, Micallef J, Lapeyre-Mestre M. Assessment of abuse potential of benzodiazepines from a prescription database using « doctor shopping » as an indicator. *CNS Drugs.* juill 2010;24(7):611-20.
209. Schmitz A. Benzodiazepine use, misuse, and abuse: A review. *Mental Health Clinician.* 1 mai 2016;6(3):120-6.
210. White JM, Irvine RJ. Mechanisms of fatal opioid overdose. *Addiction.* 1 juill 1999;94(7):961-72.
211. Stein BD, Mendelsohn J, Gordon AJ, Dick AW, Burns RM, Sorbero M, et al. Opioid Analgesic and Benzodiazepine Prescribing Among Medicaid-Enrollees with Opioid Use Disorders: The Influence of Provider Communities. *J Addict Dis.* 2017;36(1):14-22.
212. 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.* 19 janv 2010;152(2):85-92.
213. Miller M, Barber CW, Leatherman S, Fonda J, Hermos JA, Cho K, et al. Prescription Opioid Duration of Action and the Risk of Unintentional Overdose Among Patients Receiving Opioid Therapy. *JAMA Intern Med.* 1 avr 2015;175(4):608-15.
214. Elzey MJ, Barden SM, Edwards ES. Patient Characteristics and Outcomes in Unintentional, Non-fatal Prescription Opioid Overdoses: A Systematic Review. *Pain Physician.* 2016;19(4):215-28.

215. Han B, Compton WM, Blanco C, Crane E, Lee J, Jones CM. Prescription Opioid Use, Misuse, and Use Disorders in U.S. Adults: 2015 National Survey on Drug Use and Health. *Ann Intern Med.* 5 sept 2017;167(5):293.
216. Greene MS, Chambers RA. Pseudoaddiction: Fact or Fiction? An Investigation of the Medical Literature. *Curr Addict Rep.* 2015;2(4):310-7.
217. Mills SEE, Nicolson KP, Smith BH. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *Br J Anaesth.* août 2019;123(2):e273-83.
218. 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.* 28 juin 2016;9:457-67.
219. Patel AS, Farquharson R, Carroll D, Moore A, Phillips CJ, Taylor RS, et al. The impact and burden of chronic pain in the workplace: a qualitative systematic review. *Pain Pract.* sept 2012;12(7):578-89.
220. Kelly TM, Daley DC. Integrated Treatment of Substance Use and Psychiatric Disorders. *Soc Work Public Health.* 2013;28(0):388-406.
221. National Institute for Health and Care Excellence Guideline. Coexisting severe mental illness and substance misuse: community health and social care services [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence; 2016 nov p. 60. Report No.: NG58. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng58>
222. Roncero C, Grau-López L, Casas M. Dual Disorders: A Clinical Perspective. *Addictive Disorders & Their Treatment.* déc 2017;16(4):175-9.
223. Volkow ND, McLellan AT. Opioid Abuse in Chronic Pain — Misconceptions and Mitigation Strategies. *New England Journal of Medicine.* 31 mars 2016;374(13):1253-63.
224. Martel MO, Finan PH, McHugh RK, Issa M, Edwards RR, Jamison RN, et al. Day-to-day pain symptoms are only weakly associated with opioid craving among patients with chronic pain prescribed opioid therapy. *Drug Alcohol Depend.* 1 mai 2016;162:130-6.
225. 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.
226. Kakko J, Alho H, Baldacchino A, Molina R, Nava FA, Shaya G. Craving in Opioid Use Disorder: From Neurobiology to Clinical Practice. *Front Psychiatry* [Internet]. 2019 [cité 5 mai 2020];10. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2019.00592/full>
227. Edlund MJ, Sullivan MD, Han X, Booth BM. Days with Pain and Substance Use Disorders: Is There an Association? *Clin J Pain.* août 2013;29(8):689-95.
228. Flynn PM, Brown BS. Co-Occurring Disorders in Substance Abuse Treatment: Issues and Prospects. *J Subst Abuse Treat.* janv 2008;34(1):36-47.
229. Murthy P, Chand P. Treatment of dual diagnosis disorders. *Current Opinion in Psychiatry.* mai 2012;25(3):194-200.
230. Delorme J, Chenaf C, Bertin C, Riquelme M, Eschalier A, Ardid D, et al. Chronic Pain Opioid-Maintained Patients Receive Less Analgesic Opioid Prescriptions. *Front Psychiatry* [Internet].

2018 [cité 19 mai 2020];9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2018.00335/full>

231. Dunn KE, Brooner RK, Clark MR. Severity and interference of chronic pain in methadone-maintained outpatients. *Pain Med.* sept 2014;15(9):1540-8.
232. 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.
233. 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.
234. 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.
235. 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.
236. 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.
237. 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 7 mai 2020]. p. 385-8. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-319-99124-5_85
238. Pereira FG, França MH, Paiva MCA de, 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.
239. 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.
240. Cuthbert BN. The RDoC framework: facilitating transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopathology. *World Psychiatry.* févr 2014;13(1):28-35.
241. Dematteis M, Pennel L. Du produit à la fonction : soins complexes en addictologie par une approche dimensionnelle fonctionnelle. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique.* 1 oct 2018;176(8):758-65.
242. Woody G. The Challenge of Dual Diagnosis. *Alcohol Health & Research World.* 1 janv 1996;20(2):76.
243. Widakowich C, Van Wettere L, Jurysta F, Linkowski P, Hubain P. L'approche dimensionnelle versus l'approche catégorielle dans le diagnostic psychiatrique : aspects historiques et épistémologiques. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique.* 1 juin 2013;171(5):300-5.

244. Center for Substance Abuse Treatment. *Managing Chronic Pain in Adults With or in Recovery From Substance Use Disorders* [Internet]. Rockville (MD): Substance Abuse and Mental Health Services Administration (US); 2012. (SAMHSA/CSAT Treatment Improvement Protocols). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92048/>
245. Howe CQ, Sullivan MD. The missing 'P' in pain management: how the current opioid epidemic highlights the need for psychiatric services in chronic pain care. *General Hospital Psychiatry*. 1 janv 2014;36(1):99-104.
246. Institute of Medicine (US) Committee on Advancing Pain Research, Care, and Education. *Relieving Pain in America: A Blueprint for Transforming Prevention, Care, Education, and Research* [Internet]. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. (The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK91497/>
247. 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.
248. 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.
249. Vowles KE, McEntee ML, Julnes PS, Frohe T, Ney JP, van der Goes DN. Rates of opioid misuse, abuse, and addiction in chronic pain: a systematic review and data synthesis. *PAIN*. avr 2015;156(4):569.
250. Højsted J, Sjøgren P. Addiction to opioids in chronic pain patients: A literature review. *European Journal of Pain*. 1 juill 2007;11(5):490-518.
251. 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.
252. Barth KS, Maria MM-S, Lawson K, Shaftman S, Brady KT, Back SE. Pain and Motives for Use among Non-Treatment Seeking Individuals with Prescription Opioid Dependence. *Am J Addict*. sept 2013;22(5):486-91.
253. Hasin DS, O'Brien CP, Auriacombe M, Borges G, Bucholz K, Budney A, et al. DSM-5 Criteria for Substance Use Disorders: Recommendations and Rationale. *Am J Psychiatry*. 1 août 2013;170(8):834-51.
254. American Academy of Pain Medicine, the American Pain Society and the American Society of Addiction Medicine. Definitions related to the use of opioids for the treatment of pain. *WMJ*. 2001;100(5):28-9.
255. O'Connor AB, Turk DC, Dworkin RH, Katz NP, Colucci R, Haythornthwaite JA, et al. Abuse liability measures for use in analgesic clinical trials in patients with pain: IMMPACT recommendations. *Pain*. nov 2013;154(11):2324-34.
256. Quinlan J, Cox F. Acute pain management in patients with drug dependence syndrome. *Pain Rep* [Internet]. 27 juill 2017;2(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5741366/>

257. 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.
258. Webster LR, Fine PG. Approaches to improve pain relief while minimizing opioid abuse liability. *J Pain*. juill 2010;11(7):602-11.
259. Lee TH. Zero Pain Is Not the Goal. *JAMA*. 19 avr 2016;315(15):1575-7.
260. Goesling J, Lin LA, Clauw DJ. Psychiatry and Pain Management: at the Intersection of Chronic Pain and Mental Health. *Curr Psychiatry Rep*. 5 mars 2018;20(2):12.
261. 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 21 août 2019]. p. 385-8. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-319-99124-5_85
262. Knisely JS, Wunsch MJ, Cropsey KL, Campbell ED. Prescription Opioid Misuse Index: a brief questionnaire to assess misuse. *J Subst Abuse Treat*. déc 2008;35(4):380-6.
263. Webster LR, Webster RM. Predicting Aberrant Behaviors in Opioid-Treated Patients: Preliminary Validation of the Opioid Risk Tool. *Pain Med*. 1 nov 2005;6(6):432-42.
264. Wesson DR, Ling W. The Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS). *J Psychoactive Drugs*. juin 2003;35(2):253-9.
265. Harm Reduction International Association. Qu'est-ce que la réduction des risques et méfaits ? [Internet]. Londres: Harm Reduction International Association; 2010 avr [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: https://www.hri.global/files/2010/06/01/Briefing_What_is_HR_French.pdf
266. Haute Autorité de Santé. La réduction des risques et des dommages dans les Centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues (CAARUD) [Internet]. Saint Denis: Haute Autorité de Santé; 2017 sept [cité 8 mai 2020] p. 76. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2833717/fr/la-reduction-des-risques-et-des-dommages-dans-les-centres-d-accueil-et-d-accompagnement-a-la-reduction-des-risques-pour-usagers-de-drogues-caarud
267. Ministère des Solidarités et de la Santé. La réduction des risques et des dommages chez les usagers de drogues [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/addictions/article/la-reduction-des-risques-et-des-dommages-chez-les-usagers-de-drogues>
268. Cicero TJ, Ellis MS. Abuse-Deterrent Formulations and the Prescription Opioid Abuse Epidemic in the United States: Lessons Learned From OxyContin. *JAMA Psychiatry*. 1 mai 2015;72(5):424-30.
269. Litman RS, Pagán OH, Cicero TJ. Abuse-deterrent Opioid Formulations. *Anesthes*. 1 mai 2018;128(5):1015-26.
270. Lee Y-H, Brown DL, Chen H-Y. Current Impact and Application of Abuse-Deterrent Opioid Formulations in Clinical Practice. *Pain Physician*. 2017;20(7):E1003-23.
271. Becker WC, Fiellin DA. Abuse-Deterrent Opioid Formulations — Putting the Potential Benefits into Perspective. *New England Journal of Medicine*. 1 juin 2017;376(22):2103-5.

272. Michna E, Cheng W, Korves C, Sarda S, Schaaf D, Andrews R, et al. A systematic literature review of the efficacy and safety of abuse-deterrent formulation and non-abuse-deterrent formulation prescription opioids in non-cancer pain management. *The Journal of Pain*. 1 avr 2012;13(4):S12.

ANNEXES



MINISTÈRE DU TRAVAIL
ET DES AFFAIRES SOCIALES

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ

REPUBLIQUE FRANÇAISE

PARIS, le 27 JUIN 1996

6 8 5 - - - . .

Ministère du Travail et des
Affaires Sociales

à
Messieurs les Préfets de Région
Direction Régionale des Affaires
Sanitaires et Sociales

Messieurs les Préfets de Département
Direction départementale des Affaires
Sanitaires et Sociales

NOTE D'INFORMATION

OBJET : Traitement de substitution pour les toxicomanes.

Réf : Note d'information des 15 février et 14 décembre 1995.

Circulaire du 31 mars 1995 relative au traitement de substitution pour les toxicomanes dépendants majeurs aux opiacés.

Conformément à mes notes citées en référence, je vous rappelle que la poursuite de traitements utilisant le sulfate de morphine, dans le cadre de traitement de substitution, n'est tolérée que jusqu'au 30 juin 1996 pour assurer un relais par les médicaments validés pour cette indication : la METHADONE et le SUBUTEX.

Cependant à titre exceptionnel, en cas de nécessité thérapeutique (contre-indications, inadaptation des traitements à la METHADONE et au SUBUTEX aux besoins des patients), lorsque l'état du patient l'impose, la prescription de médicaments utilisant le sulfate de morphine à des seules fins de substitution, peut être poursuivie après concertation entre le médecin traitant et le médecin conseil, conformément aux dispositions de l'article L 324-1 du code de la sécurité sociale.

L'ordonnance extraite du carnet à souches devra porter la mention manuscrite : "concertation avec le médecin conseil".

Le comité départemental de suivi des traitements de substitution sera informé du nombre de patients concernés.

Enfin, je vous rappelle qu'en aucun cas, le PALFIUM ne doit être prescrit comme traitement de substitution.

Je vous remercie de votre collaboration active et vigilante.

Le Directeur Général de la Santé

Label

Jean-François GIRARD
8, avenue de Ségur - 75350 Paris 07 SP - Tél. : (1) 46 62 40 00 - Télécopie : (1) 46 62 43 54

Confidential

Record ID 1

Questions préliminaires

1) Veuillez remplir le questionnaire ci-dessous.

Merci !

1) Etes-vous consommateur de morphine (Skénan, Actiskénan, Moscontin, Sevredol ou Oramorph) ?

- Oui
 Non

2) Vous arrive-t-il de vous injecter cette morphine par voie intraveineuse ?

- Oui
 Non

3) Ce questionnaire ayant pour but d'évaluer les pratiques françaises, pouvez-vous nous confirmer que vous vivez bien sur le territoire national, DOM-TOM inclus.

- Oui
 Non

Données démographiques

1) Veuillez remplir le questionnaire ci-dessous.

Merci !

Etes-vous :

- Un homme
 Une femme
 Je ne souhaite pas répondre

2) Dans quelle tranche d'âge vous situez-vous ?

- Moins de 18 ans
 18-24 ans
 25-29 ans
 30-34 ans
 35-39 ans
 40-45 ans
 46 ans et plus
 Je ne souhaite pas répondre

projectredcap.org



Confidential

Record ID 1

Afin d'évaluer une éventuelle différence des pratiques sur le territoire français, vous pouvez, si vous le souhaitez, nous préciser votre département habituel de résidence.

- Ain
 Aisne
 Allier
 Alpes-de-Haute-Provence
 Hautes-Alpes
 Alpes-Maritimes
 Ardèche
 Ardennes
 Ariège
 Aube
 Aude
 Aveyron
 Bouches-du-Rhône
 Calvados
 Cantal
 Charente
 Charente-Maritime
 Cher
 Corrèze
 Corse-du-Sud
 Haute-Corse
 Côte-d'Or
 Côtes d'Armor
 Creuse
 Dordogne
 Doubs
 Drôme
 Eure
 Eure-et-Loir
 Finistère
 Gard
 Haute-Garonne
 Gers
 Gironde
 Hérault
 Ile-et-Vilaine
 Indre
 Indre-et-Loire
 Isère
 Jura
 Landes
 Loir-et-Cher
 Loire
 Haute-Loire
 Loire-Atlantique
 Loir-et-Loire
 Lot
 Lot-et-Garonne
 Lozère
 Maine-et-Loire
 Manche
 Marne
 Haute-Marne
 Mayenne
 Meurthe-et-Moselle
 Meuse
 Morbihan
 Moselle
 Nièvre
 Nord
 Oise
 Orne
 Pas-de-Calais
 Puy-de-Dôme
 Pyrénées-Atlantiques
 Hautes-Pyrénées
 Pyrénées-Orientales
 Bas-Rhin

- Haut-Rhin
 Rhône
 Haute-Saône
 Saône-et-Loire
 Sarthe
 Savoie
 Haute-Savoie
 Paris
 Seine-Maritime
 Seine-et-Marne
 Yvelines
 Deux-Sèvres
 Somme
 Tarn
 Tarn-et-Garonne
 Var
 Vaucluse
 Vendée
 Vienne
 Haute-Vienne
 Vosges
 Yonne
 Territoire de Belfort
 Essonne
 Hauts-de-Seine
 Seine-St-Denis
 Val-de-Marne
 Val-d'Oise
 Guadeloupe
 Martinique
 Guyane
 La Réunion
 Mayotte

projectredcap.org



Prescriptions de morphine

Veuillez remplir le questionnaire ci-dessous.

Merci !

Bénéficiez-vous de prescriptions médicales et d'une dispensation en pharmacie pour ce médicament à base de morphine ?

- Toujours
 Parfois
 Rarement
 Jamais

Injections IV

Veuillez remplir le questionnaire ci-dessous.

Merci !

Etes-vous injecteur régulier (plusieurs fois par semaine ou quotidien) ou occasionnel de morphine ?

- Régulier
 Occasionnel

L'injection intraveineuse est-elle votre mode de consommation le plus fréquent ?

- Oui
 Non

Vous arrive-t-il de prendre une partie de votre morphine par voie orale ?

- Oui
 Non

Données morphine

Veuillez remplir le questionnaire ci-dessous.

Merci !

Parmi les médicaments à base de morphine suivants, quel est celui que vous consommez le plus souvent ?

- Skénan
 Actiskénan
 Moscontin
 Sevredol
 Oramorph
 Chlorhydrate de morphine (ampoules injectables Ex : Lavoisier, Cooper, Aguettant...)
 Autre (précisez)

Quel dosage du médicament utilisez-vous le plus souvent ?

(En mg / Entrez un nombre entier (ex : 200, 100) /
Veillez à ne pas communiquer de données
personnelles qui pourraient vous identifier)

Si vous aviez le choix, quel est le médicament à base de morphine que vous préféreriez consommer ?

- Skénan
 Actiskénan
 Moscontin
 Sevredol
 Oramorph
 Chlorhydrate de morphine (ampoules injectables Ex : Lavoisier, Cooper, Aguettant...)
 Autre (précisez)

Quel dosage du médicament préféreriez-vous utiliser ?

(En mg / Entrez un nombre entier (ex : 200, 100) /
Veillez à ne pas communiquer de données
personnelles qui pourraient vous identifier)

Concernant votre matériel pour l'injection de la morphine

Veuillez remplir le questionnaire ci-dessous.

Merci !

Quelle sorte de seringue utilisez-vous le plus souvent pour vos injections ?

- 1 ml
 2 ml
 5 ml
 Autre (précisez)

Idéalement, quelle sorte de seringue préféreriez-vous utiliser ?

- 1 ml
 2 ml
 5 ml
 Autre (précisez)

Quel type d'aiguille utilisez-vous le plus souvent pour vos injections ?

- 30 G - jaune
 27 G - grise
 26 G - marron
 25 G - orange
 Autre (précisez)

Idéalement, quel type d'aiguille préféreriez-vous utiliser ?

- 30 G - jaune
 27 G - grise
 26 G - marron
 25 G - orange
 Autre (précisez)

Concernant l'eau utilisée pour dissoudre la morphine

Veuillez remplir le questionnaire ci-dessous.

Merci !

Le plus souvent, d'où provient l'eau que vous utilisez pour dissoudre la gélule ou le comprimé de morphine ?

- Eau stérile (Stéribox)
 Eau du robinet
 Sérum physiologique
 Eau minérale naturelle
 Autre (précisez)

Faites-vous bouillir l'eau avant de l'utiliser ?

- Oui
 Non

Au moment où vous l'ajoutez à la morphine, l'eau est :

- à température ambiante
 chaude
 bouillante

Est-ce qu'à un moment le mélange d'eau et de morphine est porté à ébullition ?

- Oui
 Non

Concernant le filtre utilisé pour remplir la seringue

Veuillez remplir le questionnaire ci-dessous.

Merci !

Quel filtre utilisez-vous le plus souvent ?

- Filtre de cigarette
 Filtre coton de la Stéribox
 Stérifilt
 Filtre Touple
 Pas de filtre
 Autre (précisez)

Autres substances injectées par voie intraveineuse

Veuillez remplir le questionnaire ci-dessous.

Merci !

Vous arrive-t-il d'injecter d'autres substances que de la morphine (héroïne, cocaïne, autre...)?

- Oui
 Non

Prise associée d'un médicament de substitution aux opioïdes

Veuillez remplir le questionnaire ci-dessous.

Merci !

En parallèle de ces injections, prenez-vous, même occasionnellement, des médicaments de substitution par voie orale ?

- Oui
 Non
 (Méthadone ou buprénorphine/Subutex/Suboxone/OroBupré)

Complications liées à la morphine ou aux injections

Veuillez remplir le questionnaire ci-dessous.

Merci !

Avez-vous déjà subi des complications liées aux injections ou à la morphine ? (overdose, infections au point d'injection, infections systémiques : hépatite C, Sida, endocardite, spondylodiscite...)

- Oui
 Non

Mise à disposition d'un médicament injectable (solution stérile pour injection intraveineuse) à base de morphine

Veuillez remplir le questionnaire ci-dessous.

Merci !

Est-ce que la mise à disposition de morphine injectable, par exemple sous la forme d'ampoules à différents dosages, serait une alternative à laquelle vous seriez favorable ?

Oui
 Non

Est-ce que la délivrance hebdomadaire en pharmacie d'ampoules de morphine destinées à l'auto-injection à domicile serait acceptable de votre point de vue ?

Oui
 Non

Quel serait, pour vous, l'intérêt de la mise à disposition de morphine injectable ? (Vous pouvez cocher plusieurs réponses)

- Me permettre de bénéficier d'un substitut injectable transitoire avant de passer à un traitement oral (buprénorphine ou méthadone)
- Pouvoir recevoir une substitution injectable prise en charge par la sécurité sociale
- Pouvoir officialiser une conduite que je pratique déjà
- Mettre à disposition une substitution injectable en cas d'intolérance aux médicaments de substitution pris par voie orale
- Ne plus avoir besoin d'acheter de la morphine et/ou de l'héroïne dans la rue
- Me permettre de m'injecter un produit plus propre, afin de limiter les risques de complications
- Autre (précisez)

Commentaires

Veuillez remplir le questionnaire ci-dessous.

Merci !

30) Merci d'avoir répondu à cette enquête. N'hésitez pas à nous laisser vos commentaires et remarques.

(Veuillez à ne pas communiquer de données personnelles qui pourraient vous identifier)