

Soulager la douleur chez les patients dépendants aux opiacés

Pain management and opiate-maintained patients

Nicolas Authier* et **, P.M. Llorca*, Pascal Courty*

Mots-clés : Hypersensibilisation, Méthadone, Buprénorphine, Douleur.

Keywords: Hypersensibilization, Methadone, Buprenorphine, Pain.

La douleur chez les patients dépendants aux opiacés sous traitement de substitution est encore sous-évaluée et très souvent soulagée de manière insatisfaisante. L'existence d'un processus d'hyperalgésie induite par la prise chronique d'opiacés associée à une "opiophobie" encore très prégnante au sein des professionnels de santé participent à cette mauvaise prise en charge. Nous discuterons donc des stratégies thérapeutiques à visée antalgique pouvant être mises en œuvre chez ces patients.

Adequate treatment of painful conditions is an essential dimension of quality medical care. Physicians will frequently encounter patients receiving opioid agonist therapy (OAT) with methadone or buprenorphine and who develop acutely or chronically painful conditions, requiring effective treatment strategies. These patients are at particular risk to present undertreatment of pain. This paper highlights the issues associated with the management of pain in patients receiving OAT and describes clinical recommendations for providing analgesia for patients who are receiving OAT.

Les liens de causalité unissant la douleur et les addictions, notamment aux opiacés, restent complexes et bidirectionnels. Cependant, une mauvaise prise en charge de la douleur du sujet dépendant aux opiacés peut avoir comme conséquences négatives un recours à l'utilisation de produits illicites, à l'automédication par des antalgiques souvent inappropriés, voire au déséquilibre d'un traitement substitutif en cours, ainsi que des conséquences médicales et psychosociales liées à la recherche de drogue. L'absence de prise en compte de cette composante sensitive est sous-tendue par l'idée fautive d'une analgésie permanente de ces patients du fait de leur traitement de substitution à longue demi-vie. Elle traduit également les appréhensions du corps médical à utiliser les antalgiques opiacés par la crainte de renforcer l'addiction de ces patients ou de voir apparaître des effets indésirables tels que la dépression de leur fonction respiratoire et de leur vigilance.

Elle est enfin le fruit de l'assimilation encore trop fréquente des plaintes algiques de ces patients à des tentatives de manipulation visant à obtenir une prescription détournée d'opiacés. Tous ces pré-supposés participent, d'une part à la sous-estimation de ces manifestations douloureuses, et, d'autre part, au soulagement incomplet de ces dernières, et donc à une altération de leur qualité de vie.

Une hypersensibilisation à la douleur

La prévalence de la douleur dans la population générale a été évaluée à 22% sur un échantillon de 25 916 patients en soin primaire (1). Dans une population de 248 patients issus de trois centres méthadone, 61,3% d'entre eux ont présenté des plaintes douloureuses chroniques. Chez ces patients douloureux, comparés aux patients substitués non algiques, on retrouve significativement plus de problèmes de santé physique et mentale, une plus grande consommation de médicaments prescrits ou utilisés en automédication. Quarante-quatre

pour cent de ces patients appréhendent un risque de dépendance accrue aux opiacés lors de la prescription de ces antalgiques (2).

Une deuxième étude a comparé deux groupes de patients dépendants, d'une part aux opiacés (n = 390) et, d'autre part, à l'alcool et/ou à la cocaïne (n = 531). Elle a montré une prévalence (80%), une intensité (38% douleurs sévères) et une durée (61% supérieure à 6 mois) supérieure des douleurs pour "le groupe opiacés".

Une troisième étude récente menée auprès de patients substitués par de la méthadone (n = 170) a révélé 55,3% de douleurs chroniques (> 6 mois). En termes d'intensité, ces douleurs étaient légères pour 12,8% d'entre elles, modérées (40,4%), sévères (23,4%) et très sévères (23,4%). La durée de la symptomatologie douloureuse était corrélée à son intensité et significativement associée aux posologies de méthadone qui sont donc d'autant plus élevées que les douleurs sont anciennes (3).

Ces études dénotent une plus grande difficulté à équilibrer un traitement de substitution notamment chez des patients douloureux chroniques. Deux hypothèses peuvent donc s'opposer ou plus sûrement s'associer dans l'explication d'une plus forte prévalence des phénomènes douloureux chez les patients sous traitement substitutif aux opiacés : d'une part, le processus d'hyperalgésie induite par les opiacés et, d'autre part, une fréquence plus élevée de la prévalence des manifestations douloureuses.

Ces phénomènes de tolérance et d'hyperalgésie aux opiacés sont sous-tendus par des mécanismes de neuroplasticité neuronale différents. La tolérance serait en partie liée à une désensibilisation des processus antinociceptifs activés par les opioïdes alors que l'hyperalgésie induite découlerait d'une sensibilisation des systèmes pronociceptifs. L'augmentation de doses compense la tolérance et aggrave l'hyperalgésie induite. Ainsi, cette sensibilité accrue à la douleur chez les patients dépendants aux opiacés n'est pas corrigée par les traitements substitutifs.

La mise en œuvre de ce processus d'hypersensibilisation à la douleur passerait par l'activation de systèmes facilitateurs pronociceptifs, tels que les neuropeptides anti-opioïdes (cholecystokinine, neuropeptide FF, orphanine FQ), capables de masquer un effet antalgique et de déclencher un phénomène de tolérance. Par ailleurs, le système des acides aminés excitateurs, via les récepteurs NMDA, semble être, lui aussi, fortement impliqué dans la genèse de cette hypersensibilisation (4).

Un nombre limité d'études cliniques se sont in-

* CSST/SATIS, CMP B, CHU G Montpied, 63000 Clermont-Ferrand.

** UMR INSERM 766, laboratoire de toxicologie, UFR médecine et pharmacie, 63000 Clermont-Ferrand.

Misg au point Misg au point

téressées à l'évaluation objective des seuils de douleur chez des patients sous traitement substitutif aux opiacés, montrant une diminution significative de la tolérance à une douleur expérimentale, avec une tendance plus marquée de cette hyperalgésie induite chez les patients traités par chlorhydrate de méthadone (5-7).

Enfin, la recherche actuelle s'oriente notamment vers une participation génétique à la mise en place de ce processus d'hypermétabolisation à la douleur induit par les opiacés. En effet, quelques études précliniques et cliniques ont montré des prédispositions différentes à développer ce processus selon la variabilité génotypique des individus pour certains gènes codant, notamment pour les récepteurs (*oprm1*), transporteurs (*abcb1*) et métaboliseurs (*2D6*) du système opioïde. La finalité de cette approche est de permettre à terme une adaptation personnalisée de certains traitements afin d'améliorer le rapport bénéfice/risque (8, 9).

Comment prendre en charge la douleur de ces patients (10-12) ?

Adaptation, association et rotation des traitements

Dans le cas de douleurs sévères non soulagées par des antalgiques de niveaux I et II (classification OMS), au-delà des recommandations générales visant à rassurer le patient quant à la possibilité de le soulager, mieux vaut éviter les prescriptions précisant "si besoin" et les agonistes-antagonistes opiacés (nalbuphine, voire buprénorphine) qui risquent de déclencher un syndrome de sevrage sévère et intense. Cela posé, la prescription d'antalgiques opiacés forts est parfois nécessaire, y compris à doses élevées. En effet, le soulagement de la douleur, d'autant plus sévère chez un patient dépendant aux opiacés douloureux, reste prioritaire, avec l'objectif de maintenir une abstinence en opiacés illicites. Toutefois, il relève parfois de protocoles thérapeutiques spécifiques. Ces patients ont besoin, en effet, de doses plus élevées et d'administrations plus fréquentes d'agonistes opiacés. Pour y arriver, on "module" leur traitement de substitution, puisque la buprénorphine comme le chlorhydrate de méthadone sont des antalgiques opiacés de niveau III, selon la classification de l'OMS, avant d'être des traitements de substitution. On les associe à une autre molécule opiacée forte pour obtenir une synergie d'effet.

► Chez un patient substitué par méthadone, le protocole le plus classique sera de maintenir le traitement à la dose prescrite pour

induire une rémission de son addiction, tout en lui associant un opiacé fort à libération immédiate (titration) comme le **sulfate de morphine, l'oxycodone ou le fentanyl**, en prise pluriquotidienne (toutes les 4 à 8 heures). Lors d'une substitution par méthadone, molécule particulièrement à risque d'induire une hyperalgésie aux opiacés, il est donc préférable de ne pas augmenter la posologie et de lui associer un autre agoniste opiacé. En revanche, on pourra préférer, pour simplifier la thérapeutique en cas de risque de mauvaise observance, notamment en cas de comorbidité psychiatrique, le fractionnement toutes les 6 à 8 heures de la dose journalière correspondant à la durée maximale de l'effet antalgique de cette molécule, voire l'augmentation de dose du chlorhydrate de méthadone. Enfin, rappelons que toute association avec un agoniste-antagoniste opiacé, tel que la nalbuphine ou la buprénorphine, doit être proscrite, compte tenu du risque de syndrome de sevrage. On déconseillera également les associations avec des opiacés faibles (niveau II) de peu d'efficacité.

► Chez un patient substitué par buprénorphine haut dosage, plusieurs options thérapeutiques sont envisageables :

– maintenir le traitement de substitution à la dose prescrite pour induire une rémission en lui associant un opiacé fort à libération immédiate (titration) comme le **sulfate de morphine, l'oxycodone ou le fentanyl** en prise pluriquotidienne (toutes les 4 à 8 heures) ;

– fractionner les doses de buprénorphine toutes les 6 à 8 heures (en associant possible avec un autre agoniste μ) tout comme chez les patients naïfs avec la forme faiblement dosée à 0,2 mg par comprimé ;

– arrêter la buprénorphine (réalisable en milieu hospitalier), en cas de douleur aiguë, et initier immédiatement un traitement par un agoniste opiacé fort à courte durée d'action (titration) associé à une forme à libération prolongée. Une fois la douleur soulagée, une nouvelle induction de traitement de substitution par buprénorphine sera effectuée, en attendant toujours la réapparition d'un léger syndrome de manque ;

– toujours dans le cadre d'une hospitalisation, une rotation peut être effectuée en remplaçant la buprénorphine par de la méthadone à 30-40 mg par jour, qui se lie moins fortement au récepteur μ , et à laquelle on associe un agoniste opiacé fort à courte durée d'action, permettant ainsi un effet analgésique dose-dépendant. Le traitement de substitution par buprénorphine sera réinstauré après disparition de la douleur et arrêt des agonistes purs.

Pour ce qui concerne les douleurs chroniques sévères, on privilégiera les associa-

tions à des opiacés à libération prolongée et donc à plus longue durée d'action (**morphine LP, oxycodone LP, hydromorphone LP et fentanyl patch**) ainsi que les associations avec des molécules adjuvantes telles que les antidépresseurs ou les antiépileptiques pour les douleurs neuropathiques ou rhumatologiques, voire les corticoïdes pour les douleurs osseuses cancéreuses (13).

Association d'autres analgésiques non opiacés

Concernant la prise en charge des douleurs aiguës chez les patients dépendants déjà substitués, on associera au traitement de substitution, **des antalgiques de niveau I** pour des douleurs légères, tel que le **paracétamol** ou un anti-inflammatoire non stéroïdien (**AINS**), selon l'étiologie. Pour des douleurs modérées, on évitera les antalgiques de niveau II comprenant dans leur formulation un opiacé faible (dextropropoxyphène, tramadol, codéine, dihydrocodéine) qui, du fait d'une affinité plus faible pour le récepteur μ , se révéleront peu efficaces, pour leur préférer par exemple le **néfopam** (per os ou injectable) à raison de 60 à 120 mg par jour en association ou non au paracétamol ou à un AINS. Le mélange gazeux équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote (**MEO-PA**) sorti récemment de la réserve hospitalière, et présentant entre autres propriétés un effet antagoniste NMDA, pourrait présenter un réel intérêt en situation peropératoire, notamment lors d'anesthésies locales pour des soins dentaires. Enfin, dans le cas de douleurs sévères, nécessitant un traitement opiacé, on se référera au chapitre précédent. La formation des professionnels de santé contre l'"*opiophobie*" à visée antalgique mais aussi substitutive, ainsi qu'une démarche d'éducation à la santé par ces mêmes professionnels auprès des patients dépendants aux opiacés, sont le fondement de l'amélioration de la prise en charge de la douleur dans cette population spécifique et vulnérable. ■

Références bibliographiques

1. Gureje O, Von Korff M, Simon GE et al. Persistent pain and well-being: a World Health Organization Study in Primary Care. *JAMA* 1998;280:147-51.
2. Jamison RN, Kauffman J, Katz NP. Characteristics of methadone maintenance patients with chronic pain. *J Pain Symptom Management* 2000;19:53-62.
3. Peles E, Schreiber S, Gordon J. Significantly higher methadone dose for methadone maintenance treatment (MMT) patients with chronic pain. *Pain* 2005;113:340-6.
4. Angst MS et Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia. *Anesthesiology* 2006;104:570-87.
5. Compton MA. Cold-pressor pain tolerance in opiate and cocaine abusers. *J Pain Symptom Manage* 1994;9:462-73.

Mis au point
Mis au point

6. Compton P, Charuvastra VC, Kintaudi K et al. Pain responses in methadone-maintained opioid abusers. *J Pain Symptom Management* 2000;20:237-45.
7. Doherty M, White JM, Somogyi AA et al. Hypoalgesic responses in methadone maintenance patients. *Pain* 2001;90:91-6.
8. Kasai S et al. Candidate gene polymorphisms predicting individual sensitivity to opioids. *Nau-*

- nyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2007;Nov 13.
9. Somogyi A et al. Pharmacogenetics of opioids. *Clin Pharmacol Ther* 2007;81(3):429-44.
10. Alford DP, Compton P, Samet JH. Acute pain management for patients receiving maintenance methadone or buprenorphine therapy. *Ann Intern Med* 2006;144:127-34.
11. Prater CD, Zylstra RG, Miller KE. Successful

- pain management for the recovering addicted patient. *Prim Care Comp J Clin Psych* 2002;4:125-31.
12. Weaver MF, Schnoll SH. Opioid treatment of chronic pain in patients with addiction. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2002;16:5-26.
13. Heit HA, Gourlay DL. Buprenorphine: new tricks with an old molecule for pain management. *Clin J Pain* 2008;24:93-97.

La rosette pour "Jackie"



Le Pr Aimé Charles-Nicolas, membre de notre comité de rédaction, l'un des fondateurs de l'addictologie, et ami de toujours, vient de recevoir au Sénat, la rosette de la Légion d'honneur, en présence du gratin de l'addictologie, des sénateurs Lise et Larcher, du préfet Cadot, de Daniel Maximin, de Maurice Lipsedge

(Londres), de l'ambassadeur du Panama, du président de la MILDT... "Plutôt que d'intégrer Normale sup comme le souhaitait son professeur du lycée Schoelcher, Raoul Bernabé ! il a mal tourné ! il a choisi médecine. Et voilà l'enfant de Sainte-Luce (Martinique) devenu aujourd'hui un pont de la psychiatrie française, un des six recruteurs de professeurs de psychiatrie pour la France [...], un globe-trotter de la protection de l'homme contre lui-même", soulignait son parrain, Joseph Jos, ancien proviseur au Lamentin, romancier; auteur de *Maruja* et de *Andines*.

Un "pont" ? Surtout un pionnier de la psychiatrie française ! il a participé, dès l'émergence du phénomène drogue, à la création de l'hôpital Marmottan au côté de Claude Olievenstein et à la mise en place des autres réponses concrètes : post-cures, formation des médecins et des travailleurs sociaux, information du public. Son nom reste attaché au traitement des addictions en France, notamment à travers la notoriété du centre Pierre-Nicole qu'il a créé et dirigé pendant dix ans. Et aussi à travers ses contributions théoriques : la sensation à la place de l'affect, l'identité de toxicomane, la relation passionnelle à la drogue, la prise de risque et la notion de conduite ordalique citée dans 335 articles scientifiques internationaux selon le moteur de recherche Medline. Ses contributions théoriques portent également sur la psychopathologie du porteur du VIH, sur la psychiatrie transculturelle (dorlis normal et dorlis pathologique) et sur l'intervention sociale (politiques locales de prévention).

Dans son discours de récipiendaire, il a insisté sur le rôle de son équipe dont le Dr Didier Touzeau était la pierre angulaire. L'arrivée du sida l'a impliqué dans la prise en charge des personnes atteintes et dans le militantisme associatif (président du comité France Sida, président fondateur de FIRST qui gère une équipe CAARUD dans le 93). Il a été nommé par le Premier ministre au Conseil national du Sida (1996-2001).

Il a mis en place, avec Didier Touzeau et Anne Coppel, en 1987, la première unité mère-enfant résidentielle accueillant des toxicomanes séropositives précarisées et leur nourrisson puis le premier programme méthadone non hospitalier l'action méthadone insertion (AMI).

Passionné par l'enseignement, il a formé des générations de médecins et de psychologues. Il a créé, en 1978, le premier enseignement universitaire de psychiatrie transculturelle en France et le premier DU et la première capacité sur les toxicomanies en 1980.

Aujourd'hui, il est chef du service de psychiatrie et d'addictologie qu'il a créé au CHU de Fort-de-France, président de l'intersection d'addictologie au conseil national des universités et membre du CNU de psychiatrie. Aimé Charles-Nicolas a écrit *Sida et toxicomanie*, *Les cités européennes face à la drogue* et *Crack et toxicomanie dans la Caraïbe*.

Les gynécos se mobilisent

Le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) et Entreprise et prévention lancent une campagne nationale d'information pour lutter contre le "risque alcool" pendant la grossesse. Elle a pour objectif de faciliter le dialogue entre les médecins et leurs patientes sur la base de la recommandation "zéro alcool pendant la grossesse".

* Dépliant grand public "Puis-je boire un verre à sa santé ?", fascicule intitulé "Alcool et grossesse, si on en parlait ?".

Une nouvelle association pour prendre en charge le syndrome d'alcoolisation fœtale

Chaque année, naissent en France 7000 enfants fragilisés (1 % des naissances) par les effets de l'alcool sur le fœtus, dont près de 1 000 atteints de la forme grave, le syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF) [1 à 2 pour mille naissances]. Rappelons que le SAF comporte un retard de croissance, des malformations et, surtout, une atteinte cérébrale s'exprimant par des troubles cognitifs majeurs et comportementaux. Le plus souvent, cependant, les effets de l'alcool sur le fœtus (EAF) sont moins sévères, mais l'atteinte cérébrale se traduit néanmoins par des difficultés s'exprimant plusieurs années après la naissance, qui, de ce fait, sont rarement corrélées avec l'alcoolisation de la maman durant sa grossesse : altérations du développement, difficultés des apprentissages scolaires, troubles du caractère et du comportement générateurs de conduites d'exclusion sociale... Par ailleurs, l'exposition prénatale à l'alcool représente un facteur de risque pour le bébé à naître à tous les stades de la grossesse, et notamment à son début, risque qui est commun à toutes les variétés de boissons alcooliques (rhum, bière, vin, spiritueux, cidre...) et qui existe même lors des consommations ponctuelles. L'appréhension de cette réalité, le plus souvent pauci-symptomatique, nécessite un rapprochement et une coordination de l'ensemble des professionnels œuvrant à l'accompagnement du développement de l'enfant, dès avant sa naissance jusqu'à l'âge adulte. D'où la création de cette nouvelle association, "SAF France", dont l'objet est de faciliter l'information, la formation, la recherche, les soins, l'accompagnement, la prévention de l'ensemble des troubles causés par l'alcoolisation fœtale (ETCAF).

Son premier conseil d'administration a élu au bureau : Maurice Titran (président d'honneur), Denis Lamblin (président), Rolande Grente et Jean-Pierre Chabrolle (vice-présidents), Laurent Urso (trésorier), Isabelle Vercherat (trésorière adjointe), Jean-Loup Thery (secrétaire général) et Jacques Randu (secrétaire général adjoint) Pour adhérer : contacter Laurent Urso, 212, rue Jouffroy, 59100 Roubaix. Montant de l'adhésion (15 euros).

P.d.P.

BREVES